

Streszczenie

Obecnie na świecie żyje 58 milionów ludzi zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (z ang. hepatitis C virus - HCV). Intensywne badania prowadzone w ostatnich latach pozwoliły na opracowanie nowych, wysoce skutecznych leków działających bezpośrednio na cząsteczki wirusowe. Jednak ze względu na braki w powszechnej diagnostyce osób zakażonych, wysokie koszty leków, a także pojawianie się wariantów opornych na leczenie, opracowanie skutecznej i powszechnie dostępnej szczepionki chroniącej przed zakażeniem jest ważnym celem aktualnych badań nad HCV.

Powszechnie uważa się, że wysoka zmienność genetyczna wirusa HCV stanowi największą przeszkodę w opracowaniu skutecznej szczepionki profilaktycznej. Obecnie możemy wyróżnić co najmniej sześć głównych genotypów i dziewięćdziesiąt podtypów wirusa HCV o znaczeniu epidemiologicznym.

Głównym celem dla przeciwciał neutralizujących są glikoproteiny powierzchniowe E1 i E2 wirusa HCV zlokalizowane na powierzchni cząsteczki wirusowej w postaci heterodimeru E1E2. Ze względu na dużą zmienność genetyczną E1E2, skuteczna szczepionka profilaktyczna powinna być nakierowana na regiony heterodimeru E1E2 o konserwowanej sekwencji aminokwasowej, tak aby wzbudzone przez szczepienie przeciwciała były zdolne do neutralizacji różnych szczepów wirusa HCV.

Jedną z metod wzbudzania odpowiedzi immunologicznej przeciwko pojedynczym epitopom jest ich ekspozycja na powierzchni cząsteczek wirusopodobnych (z ang. virus-like particles – VLPs). Jednym z najlepiej poznanych białek tworzących VLPs jest małe białko powierzchniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (z ang. hepatitis B virus small surface antigen – sHBsAg), które ze względu na swoją zdolność do wzbudzania silnej odpowiedzi immunologicznej, może być wykorzystywane jako nośnik eksponujący sekwencje białkowe obcego pochodzenia.

W tym projekcie zaprojektowałam panel chimerycznych cząstek sHBsAg, w których silnie konserwowane epitopy glikoproteiny E2 HCV zostały wstawione do hydrofilowej pętli białka sHBsAg pojedynczo lub w kombinacjach wieloepitopowych. Ekspresja chimerycznych VLPs została przeprowadzona w systemie opartym na pierwotniaku *Leishmania tarentolae*, który produkuje białka posiadające ssaczy wzór N-glikozylacji. Oczyszczone, chimeryczne VLP zastosowano następnie do immunizacji myszy. Surowice myszy zostały dokładnie scharakteryzowane i przetestowane pod kątem reaktywności krzyżowej i właściwości neutralizujących wirusa HCV *in vitro*.

Badania pozwoliły na wskazanie chimerycznej cząsteczki wirusopodobnej HBV-HCV, która w przyszłości mogłaby być wykorzystana jako racjonalnie zaprojektowana szczepionka przeciwko HCV i HBV.