

Załącznik:

Streszczenie pracy doktorskiej z akceptacją promotora

Rozpoznanie patogenów podczas infekcji jest kluczowym etapem dla aktywacji wrodzonych mechanizmów odpornościowych. Wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP) rozpoznawane są na tym etapie przez receptory rozpoznające wzorce (PRR). Głównymi strukturami PAMP pochodzenia wirusowego są kwasy nukleinowe, a w ich rozpoznawanie zaangażowane są m.in. receptory Toll-podobne (TLR), receptory RIG-I-podobne (RLR) oraz niektóre DExD/H-box RNA helikazy nienależące do RLR (np. DDX1, DDX3, DHX9). Rozpoznanie wirusowych PAMP przez te receptory aktywuje wrodzone mechanizmy odpornościowe w tym produkcję interferonów typu I (IFN typu I) oraz cytokin prozapalnych. Interferony typu I pobudzają syntezę wielu białek przeciwwirusowych hamujących replikację wirusa i powstawanie nowych wirionów, natomiast cytokiny prozapalne aktywują mechanizmy zapalne w organizmie.

Celem pracy było zbadanie ewolucyjnie konserwatywnych mechanizmów aktywacji szlaku Ifn typu I u ryb. Badania prowadzono z wykorzystaniem dwóch gatunków ryb karpiowatych: danio pręgowanego (*Danio rerio*) i karpia (*Cyprinus carpio* L.), które zainfekowano trzema wirusami: SVCV, CSV lub TiLV.

W badaniach określano ekspresję genów kodujących PRR oraz białka zaangażowane w szlak sygnalizacyjny Ifn typu I. Ponadto, badano przebieg wrodzonej reakcji immunologicznej w mózgu danio pręgowanego podczas infekcji wirusem TiLV.

Wykazano konstytutywną obecność transkryptów wszystkich pięciu badanych DExD/H-box RNA helikaz (*ddx1*, *ddx3*, *dhx9*, *ddx21*, *dhx36*) w licznych tkankach danio pręgowanego oraz karpia, między innymi w mózgu, oku czy wątrobie, a infekcje wirusami SVCV, CSV oraz TiLV powodowały wzrost ekspresji genów kodujących wybrane RNA helikazy oraz interferony typu I w narządach immunokompetentnych: śledzionie i nerce, a także w przypadku zakażenia wirusem TiLV, w mózgu. Wykazano również, że podczas infekcji wirusem TiLV w mózgu dorosłych osobników danio pręgowanego dochodziło nie tylko do aktywacji szlaku Ifn typu I, ale także rozwoju stanu zapalnego w tym do wzrostu ekspresji genów kodujących mediatory zapalenia (np. *il-1 β*) i markery mikrogleju/makrofagów (*csflr*, *cd68*). W zakażonych larwach danio pręgowanego obserwowano także, wskazujące na aktywację, zmiany morfologiczne mikrogleju. Stwierdzono również, że dorosłe osobniki danio pręgowanego podczas infekcji wirusem TiLV wykazywały wyraźne zmiany w zachowaniu, takie jak zmniejszona aktywność lokomotoryczna, a także zmniejszenie pobierania pokarmu, któremu towarzyszyła utrata wagi, oraz obniżona ekspresja genu kodującego oryksogeniczny neuropeptyd Y.

Podsumowując, w obecnej pracy doktorskiej wykazano, że szlak aktywacji IFN typu I w odpowiedzi przeciwwirusowej jest ewolucyjnie konserwatywny, a opisane u ssaków, DExD/H-box RNA helikazy (DDX1, DDX3, DHX9, DDX21, DHX36) są także zaangażowane w aktywację odpowiedzi przeciwwirusowej ryb. Ponadto zaobserwowano, że podczas infekcji wirusowej w mózgu ryb dochodziło do aktywacji szlaku Ifn typu I oraz rozwoju stanu zapalnego, co związane było z aktywacją komórek glejowych i indukcją zachowań chorobowych.

akceptuję,

M. Chelna