

Streszczenie

Przez lata wirus Zika (ZIKV) był uważany za patogen występujący na ograniczonym obszarze, który powoduje stosunkowo łagodną chorobę, objawiającą się gorączką, wysypką, bólami głowy czy stawów. W XXI wieku wirus ten zyskał na znaczeniu ze względu na szybkie i niespodziewane rozprzestrzenianie się, spowodowane m.in. zmianami klimatu, postępującą urbanizacją, czy rozwijającą się turystyką. Zwiększona częstość występowania tego patogenu pozwoliła na zidentyfikowanie związku między infekcją, a rozwojem zaburzeń neurologicznych u ludzi. Zakażenie ZIKV może powodować zespół Guillaina-Barrégo u dorosłych, ale co ważniejsze, także zaburzenia rozwoju u płodów, nazywane wrodzonym zespołem Zika (CZS, ang. *Congenital Zika Syndrome*). Modyfikacja środowiska komórkowego przez wirusa, a w szczególności zakażenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i uszkodzenie neuronalnych komórek macierzystych, przekłada się na obserwowane objawy. Wśród najczęściej występujących konsekwencji infekcji można wymienić: mikrocefalię, zwapnienia mózgu, nieprawidłowe ukształtowanie lub brak niektórych struktur mózgowych, przykurcze mięśni, drgawki, uszkodzenia w obrębie plamki żółtej i siatkówki, czy zanik nerwu wzrokowego. Wiele badań wskazuje także na wpływ ZIKV na neurogenezę, jednak mechanizm, na podstawie którego dochodzi do takich zmian, jest wciąż słabo poznany i zweryfikowany.

Celem niniejszej pracy była analiza interaktomu wirusa Zika i określenie roli poszczególnych czynników i szlaków komórkowych w rozwoju choroby. Skupiono się na zbadaniu wybranych celów molekularnych proteazy NS3, w szczególności na białku eIF4G1 i jego roli w zakażeniu. Eksperymenty przeprowadzono wykorzystując różne linie komórkowe i szczepy wirusowe, aby uwzględnić zależność obserwowanych zmian od zastosowanego układu badawczego. Sprawdzone również biologiczne znaczenie procesów komórkowych modyfikowanych podczas infekcji. Dodatkowo, w pracy przedstawiono wyniki świadczące o tym, że infekcja ZIKV selektywnie obniża poziom białka KIF5A. Wykazano, że obserwowana redukcja jest korzystna dla wirusa, ponieważ umożliwia efektywniejsze składanie i uwalnianie dojrzałych wirionów, zwiększając produkcję cząstek zakaźnych. Z punktu widzenia gospodarza, degradacja białka KIF5A może zaburzać proces neurogenezy, a przez to prawidłowy rozwój komórek neuronalnych. Obniżenie poziomu tego białka może tłumaczyć objawy związane z zakażeniem ZIKV.

Abstract

For years, the Zika virus (ZIKV) was perceived as a pathogen of limited geographic distribution, causing mild illnesses such as fever, rash, headache, and joint pain. However, at the beginning of the 21st century, ZIKV has garnered significant attention due to its rapid and unforeseen spread, largely fueled by the increased mobility and global tourism, urbanization, and climate change. This increased prevalence of ZIKV enabled identification of a correlation between infection and the onset of neurological disorders in humans. The virus can trigger Guillain-Barré syndrome in adults, but most critically, it is also linked to the manifestation of developmental disorders in fetuses, a condition known as Congenital Zika Syndrome (CZS). Modification of the cellular environment by the ZIKV, particularly infection within the central nervous system and damage to neuronal stem cells, culminate in the symptomatic manifestations observed during the disease. Among the most common consequences of ZIKV infection are microcephaly, cerebellar calcification, abnormal formation or absence of certain brain structures, muscle contractures, seizures, damage to the macula and retina, or optic nerve atrophy. A plethora of studies highlights the potential influence of ZIKV on neurogenesis, although the precise mechanism of such alterations remains inadequately understood.

The objective of this thesis was to analyze the interactome of the Zika virus (ZIKV) and delineate the role of individual proteins and cellular pathways in the development of the disease. The study focused on investigating selected molecular targets of the NS3 protease, in particular, the eIF4G1 protein. Experiments were carried out using different cell lines and viral strains in order to understand the role of the natural variability of the virus and its dependence on the culture model system. The biological relevance of the remodeling of the cellular processes during infection was also tested. Overall, we were unable to confirm the previously published broad activity of the NS3 protease, but we identified a novel protein, which was selectively downregulated during the infection. Here we show that ZIKV infection selectively diminishes the levels of the KIF5A protein. This observed reduction was demonstrated to be advantageous for the virus, facilitating more efficient assembly and egress of mature virions and consequently enhancing the production of infectious particles. However, from the perspective of the host, the degradation of the KIF5A protein could disrupt the process of neurogenesis and the proper development of neuronal cells. Consequently, KIF5A depletion may contribute to the symptoms associated with ZIKV infection and provide key insights into ZIKV disease.