

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkola Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	dr hab. Ewa Grochowska, prof. UMK
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra Onkologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, CM UMK, 504 750 886 ewa.grochowska@cm.umk.pl
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	☐ NAUKI FARMACEUTYCZNE ☐ NAUKI MEDYCZNE ☒ NAUKI O ZDROWIU

CZĘŚĆ A:
OPIS PROJEKTU

1. TEMAT PROJEKTU:
Molekularne mechanizmy warunkujące naturalną kontrolę zakażeń lentiwirusowych: analiza modelu SRLV oraz implikacje dla badań nad HIV.
2. STRESZCZENIE PROJEKTU (max. 1000 znaków ze spacjami):
Projekt ma na celu identyfikację i opis wybranych determinant modulujących poziom odporności lub podatności gospodarzy na zakażenie lentiwirusami i mechanizmów warunkujących przebieg przewlekłych zakażeń lentiwirusowych. Planowanym celem jest również analiza interakcji zachodzących między gospodarzem a wirusem oraz wpływ wirusa na epigenom i proteom wybranych tkanek gospodarza. W planowanych badaniach lentiwirus SRLV zostanie wykorzystany jako model badawczy o znaczeniu translacyjnym dla medycyny. W celu identyfikacji potencjalnych markerów odporności i mechanizmów regulacyjnych odpowiedzialnych za przebieg infekcji zaplanowano wykonanie integracyjnej analizy danych omicznych (np. WGBS oraz proteomika). Spodziewamy się, iż planowane badania pozwolą na identyfikację konserwowanych szlaków biologicznych zaangażowanych w interakcje między gospodarzami a lentiwirusami. Ponadto oczekujemy, że otrzymane wyniki pozwolą poszerzyć wiedzę o naturalnej kontroli zakażeń lentiwirusowych i będą miały znaczenie translacyjne dla medycyny, również w kontekście badań nad HIV.
3. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):
Celem naukowym projektu jest identyfikacja oraz charakterystyka wybranych determinant i mechanizmów warunkujących naturalną odporność przeciwwirusową w przewlekłych zakażeniach lentiwirusowych przy wykorzystaniu lentiwirusa SRLV jako modelu o znaczeniu translacyjnym

dla medycyny. Wspomniane determinanty i mechanizmy uwzględniają m.in. zależności pomiędzy genotypem gospodarza, regulacją epigenetyczną oraz proteomem tkanek. Kolejnym celem projektu jest również próba zbadania mechanizmów modulacji odpowiedzi gospodarza przez wirusa, w tym jego wpływu na epigenom i proteom tkanek.

Znaczenie problemu badawczego wynika z faktu, że przewlekłe zakażenia lentiwirusowe stanowią istotne wyzwanie biologiczne i kliniczne. Od wielu lat prowadzone są intensywne badania nad HIV i pokrewnymi lentiwirusami, jednak nie wszystkie mechanizmy naturalnej kontroli infekcji zostały dotychczas w pełni poznane. Istniejące markery genetyczne wyjaśniają jedynie część zmienności fenotypowej, co wskazuje na konieczność podejmowania i prowadzenia dalszych badań.

W projekcie planowane jest wykorzystanie lentiwirusa SRLV jako modelu przewlekłej infekcji lentiwirusowej umożliwiającego analizę naturalnej heterogeniczności odpowiedzi gospodarza. Oczekuje się, że uzyskane wyniki pozwolą na identyfikację nowych determinant odporności oraz sieci regulacyjnych warunkujących kontrolę tego typu zakażeń. Ze względu na podobieństwa biologiczne między lentiwirusami SRLV i HIV (m.in. przewlekłość zakażenia, ograniczona replikacja, latencja), przewiduje się, że wyniki uzyskane w projekcie mogą dostarczyć wniosków istotnych dla badań nad naturalną kontrolą lentiwirusów, w tym HIV, oraz badań nad fenotypem „elite controllers”.

W związku z powyższym oczekujemy, iż planowane badania będą miały potencjał translacyjny, ponieważ mechanizmy identyfikowane w modelu lentiwirusa SRLV mogą odzwierciedlać konserwowane procesy biologiczne istotne dla kontroli podobnych zakażeń u człowieka i innych ssaków. Wyniki badań mogą przyczynić się do identyfikacji biomarkerów odporności oraz strategii ograniczania transmisji i progresji zakażeń. Oczekiwanym efektem projektu jest rozwój podejścia systemowego w biologii infekcji lentiwirusowych. Planowane badania wpisują się w paradygmat medycyny translacyjnej oraz podejście One Health.

4. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Koncepcja projektu opiera się na założeniu, że odporność/podatność na przewlekłe zakażenia lentiwirusowe wynika z wielopoziomowych interakcji pomiędzy genotypem gospodarza, regulacją epigenetyczną oraz funkcjonowaniem proteomu. Lentiwirus SRLV został wybrany jako modelowy układ badawczy umożliwiający analizę naturalnej heterogeniczności odpowiedzi gospodarzy o tym samym genotypie na zakażenie oraz identyfikację konserwowanych mechanizmów odporności przeciwwirusowej o potencjalnym znaczeniu translacyjnym dla medycyny.

Badania zostaną przeprowadzone na materiale biologicznym pochodzącym od osobników o przeciwnym statusie zakażenia lentiwirusem SRLV oraz zróżnicowanych genotypach warunkujących podatność gospodarza na zakażenie. Projekt zakłada podejście wieloomiczne oraz integrację tych danych w celu identyfikacji determinant molekularnych kontroli infekcji oraz mechanizmów interakcji gospodarz–wirus.

Plan badań i metodyka

1. Określenie statusu infekcji gospodarza lentiwirusem SRLV– testy ELISA.
2. Identyfikacja wariantów genetycznych genu TMEM154 związanych z odpornością/podatnością na SRLV – metoda PCR.

3. Grupowanie osobników na podstawie wyników testów ELISA i genotypowania genu TMEM154.

4. Analiza epigenomiczna - identyfikacja zmian epigenetycznych indukowanych przez zakażenie SRLV:

- WGBS (whole genome bisulfite sequencing) – profil metylacji DNA;
- ChIP-seq – analiza modyfikacji histonów związanych z aktywacją i represją genów;
- analiza wpływu epigenomu na regulację ekspresji genów m.in. odpowiedzi immunologicznej.

5. Analiza proteomiczna:

- spektrometria mas (LC-MS/MS);
- analiza proteomu tkanek m.in. układu odpornościowego;
- identyfikacja białek zaangażowanych w mechanizmy odpowiedzi przeciwwirusowej.

6. Integracja danych multiomicznych (analiza bioinformatyczna):

- integracja danych epigenomicznych i proteomicznych
- próba identyfikacji konserwowanych szlaków biologicznych związanych z regulacją odporności gospodarza na lentiwirusy.

W projekcie planuje się zastosowanie podejścia wieloomicznego. Ma ono przewagę nad analizą pojedynczych markerów, ponieważ umożliwia systemowe podejście do opisu mechanizmów odporności przeciwwirusowej. Oczekuje się, że integracja danych omicznych pozwoli na identyfikację części mechanizmów odpowiedzialnych za zróżnicowaną odpowiedź gospodarzy o tym samym genotypie oraz mechanizmów biorących udział w modulacji infekcji przez wirusa.

Planowana jest również analiza uzyskanych wyników w kontekście konserwowanych mechanizmów kontroli zakażeń lentiwirusowych, co może umożliwić ich interpretację w kontekście medycyny translacyjnej.

5. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

Oczekuje się, że wyniki badań otrzymane w ramach projektu pogłębią wiedzę na temat wielopoziomowych mechanizmów odporności przeciwwirusowej w przewlekłych zakażeniach lentiwirusowych, jak również złożonych interakcji gospodarz–wirus. W tym celu planowana jest analiza sygnatur epigenetycznych i profili proteomicznych związanych z kontrolą infekcji. Oczekuje się, że analiza osobników o przeciwstawnej, regulowanej genetycznie, podatności lub odporności na zakażenie lentiwirusem SRLV umożliwi identyfikację markerów epigenetycznych oraz białkowych powiązanych z zakażaniem i przebiegiem przewlekłej infekcji.

W szerszej perspektywie zakłada się, że wyniki mogą przyczynić się do rozwoju nauk medycznych i nauk o zdrowiu poprzez pogłębienie zrozumienia biologicznych podstaw odporności przeciwwirusowej oraz wskazanie potencjalnych biomarkerów. Oczekuje się również, że projekt wzmocni translacyjny wymiar badań podstawowych, dostarczając nowych hipotez i kierunków badawczych dotyczących kontroli przewlekłych infekcji lentiwirusowych.

6. PLANOWANA FORMA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

- ☐ MANUSKRYPT – tradycyjna forma rozprawy nieopublikowanej
- ☒ CYKL PUBLIKACJI – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów
- ☐ TRYB HYBRYDOWY – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów i nieopublikowanych manuskryptów