

Wrodzony system odpornościowy pełni kluczową rolę w obronie organizmu przed chorobotwórczymi patogenami. Mechanizm rozpoznawania patogenów opiera się na wykrywaniu unikalnych struktur zwanych wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami (PAMP) obecnymi w ich budowie. Komórki układu odpornościowego, jak również komórki nabłonka, śródbłonka i fibroblasty, posiadają specyficzne receptory rozpoznające wzorce (PRR), które aktywują kaskady sygnałowe, mające na celu eliminację patogenu lub komórki zakażonej. Ten system umożliwia szybką reakcję na różnorodne patogeny, takie jak wirusy. Ponieważ cykl życiowy wirusów wymaga dostarczenia ich materiału genetycznego do wnętrza komórki, wirusowe kwasy nukleinowe (RNA i DNA) stanowią kluczowy PAMP rozpoznawany przez PRR. Skuteczne rozpoznanie wirusa prowadzi do aktywacji odpowiedzi immunologicznej przeciwwirusowej, indukującej produkcję interferonów typu I (IFN) oraz cytokin prozapalnych. Złożoność mechanizmów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej sprawia, że jej precyzyjna regulacja jest niezbędna, aby uniknąć poważnych konsekwencji, takich jak ostre infekcje wirusowe lub przewlekłe choroby zapalne, w tym choroby autoimmunologiczne, na przykład stwardnienie rozsiane. Odpowiedź indukowana przez PRR regulowana jest przez fosforylację, ubikwitynację i ADP-rybozylację, przy czym białka odpowiedzialne za te modyfikacje potranslacyjne stanowią punkty kontrolne w kaskadach sygnałowych PRR. Jednym z takich punktów regulacyjnych może być ligaza ubikwityny DTX3L, która wykazuje aktywność ligazy ubikwityny E3 oraz zdolność do ADP-rybozylacji białek.

Proponowany projekt ma na celu wyjaśnienie roli ligazy ubikwityny DTX3L w szlakach sygnałowych aktywowanych przez PRR podczas infekcji wirusowych. Dotychczas ligaza DTX3L była badana głównie w kontekście odpowiedzi na uszkodzenia DNA oraz obecności w różnych rodzajach nowotworów. Jednak najnowsze dane literaturowe wskazują na potencjalną rolę DTX3L w regulacji antywirusowej odpowiedzi immunologicznej. Nasze wstępne wyniki sugerują, że komórki z niedoborem DTX3L zakażone wirusem grypy typu B wykazują zwiększoną produkcję interferonów typu I oraz cytokin prozapalnych w porównaniu do komórek posiadających prawidłową ekspresję DTX3L. Wydaje się, że ligaza DTX3L zapobiega nadmiernemu pobudzeniu odpowiedzi antywirusowej. Jest to istotne odkrycie, które wymaga dalszej eksploracji w kontekście istniejącej wiedzy naukowej. W naszych badaniach wykorzystamy różne wirusy lub ich odpowiednie ligandy do aktywacji różnych klas PRR w celu potwierdzenia lub wykluczenia udziału DTX3L w indukowanej odpowiedzi immunologicznej. Następnie skoncentrujemy się na wyjaśnieniu mechanizmu regulacji szlaków sygnałowych PRR przez DTX3L. Ostatecznie potwierdzimy uzyskane wyniki, przeprowadzając eksperymenty na modelu mysim *in vivo*.

Wyjaśnienie molekularnego mechanizmu, za pomocą którego DTX3L wpływa na przeciwwirusową odpowiedź immunologiczną, pozwoli nam lepiej zrozumieć funkcjonowanie szlaków sygnalizacji immunologicznej. Ponadto, identyfikacja czynnika regulowanego przez DTX3L, który wywołuje odpowiedź IFN typu I, może być ważnym krokiem w kierunku opracowania nowych terapii przeciwwirusowych. Dodatkowo, nasza hipoteza badawcza sugeruje, że regulacja poziomu/aktywności DTX3L może prowadzić do zwiększenia endogennej produkcji IFN $\beta$  w organizmie, co może otworzyć nowe możliwości terapii immunomodulacyjnych, niezależnych od iniekcyjnego podawania rekombinowanego interferonu.