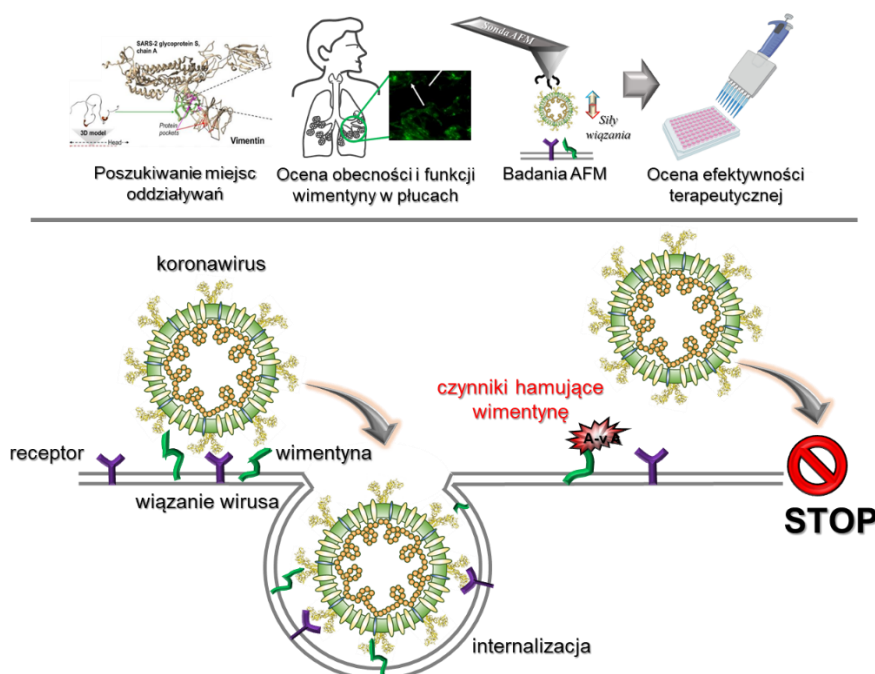


Udział wimentyny powierzchniowej w procesie infekcji komórek przez SARS-CoV-2

Kierownik projektu: prof. dr hab. Robert Bucki

Aby z powodzeniem opracować szczepionkę i wprowadzić skuteczne leki skierowane przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 (SARS-2), niezwykle istotne jest poznanie i zrozumienie złożonego mechanizmu, dzięki któremu koronawirus wchodzi do ludzkich komórek, co umożliwia jego dalsze namnażanie. Ze względu na znaczne podobieństwo genetyczne między koronawirusem SARS-CoV-2 a innymi wirusami tego typu (szczególnie wirusem SARS-1), można przewidzieć pewne punkty uchwytu, dzięki którym wirus wchodzi w interakcję z komórką ludzką. Dotychczas dowiedziono, że wejście i namnażanie wirusa SARS-CoV-2 w ludzkich komórkach jest inicjowane przez jego interakcję z receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek ludzkich, szczególnie z receptorem ACE2. Niemniej jednak, niektóre badania wskazują, iż samo oddziaływanie białek wirusa z receptorem ACE2 nie jest wystarczające, aby zapewnić podatność komórek na zakażenie koronawirusem, a może wymagać obecności również innych czynników, takich jak wimentyna powierzchniowa. Pomimo, iż najlepiej poznaną funkcją wimentyny jest budowanie szkieletu komórkowego, a tym samym warunkowanie odpowiedniej architektury komórki i zapewnienie mechanicznej ochrony przed czynnikami zewnętrznymi, niemniej jednak stale rosnąca liczba badań wskazuje na jej istotną rolę w procesie infekcji bakteryjnej i wirusowej. Szczególnie ważne wydają się doniesienia wskazujące na kluczową rolę wimentyny w procesie infekcji komórek gospodarza przez koronawirusa SARS-1 oraz inne wirusy wykazujące znaczne podobieństwo do SARS-CoV-2.

Główna hipoteza badawcza projektu zakłada, że wimentyna występująca na powierzchni komórki gospodarza jest ważnym czynnikiem ułatwiającym zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2. Hipoteza ta zostanie przetestowana dzięki zastosowaniu szeregu eksperymentów mających na celu zidentyfikowanie miejsc oddziaływań białek wirusa SARS-CoV-2 z wimentyną oraz ocenę istnienia i funkcji wimentyny na powierzchni komórek układu oddechowego w procesie infekcji przez SARS-CoV-2. Ocenione również zostanie, czy blokowanie interakcji wirusa z wimentyną zapobiegnie wejściu wirusa i jego dalszemu namnażaniu.



Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie zakresu badań zaplanowanych w projekcie

Przeprowadzenie projektu pozwoli na kompleksową analizę pochodzenia, funkcji i znaczenia wimentyny na powierzchni nabłonka dróg oddechowych, co poszerzy wiedzę na temat mechanizmów określających zakaźność SARS-CoV-2. Sugerujemy, iż ograniczenie oddziaływania pomiędzy białkami wirusa SARS-CoV-2 a wimentyną powierzchniową przełoży się na blokowanie wejścia wirusa do komórek, a tym samym umożliwi opracowanie nowej opcji terapeutycznej dla pacjentów zakażonych koronawirusem.

Involvement of cell-surface vimentin in SARS-CoV-2 cell entry

Principal Investigator: prof. dr hab. Robert Bucki

In order to successfully develop vaccine and design effective therapeutic against SARS-CoV-2 (SARS-2) virus, it is crucial to understand the complex mechanism by which coronavirus enters human cells and further propagates. Due to the significant genetic similarity between the SARS-CoV-2 coronavirus and other viruses of this type (particularly SARS-1 virus), it is possible to predict potential virus target points, predict its sites of interaction with the human cell and thus, design drugs that inhibit its replication in human host. Entry and multiplying of SARS-CoV-2 virus inside human cells is initiated by its binding to receptors on the cell surface, particularly ACE2 receptor. Nevertheless, some studies indicate that ACE2 activation is not uniquely sufficient to allow host cells to become susceptible for coronavirus infection and this mechanism may involve also others factors such as cell-surface vimentin (VIM). VIM is mostly known from its building cellular skeleton function, assuring the proper architecture of cell and mechanical defense against extracellular stress, nevertheless, an ever-growing number of studies report its involvement in bacterial and viral infection. From this group, particularly important are the reports indicating its crucial role in the infection of host cells by the coronavirus SARS-1 and other viruses similar to SARS-CoV-2.

The guiding hypothesis of this project assumes that cell-surface vimentin on the host cell plasma membrane is an important factor facilitating coronavirus SARS-CoV-2 infection, This hypothesis will be tested by experiments aiming to identify the interaction sites of SARS-CoV-2 virus proteins with vimentin and establish existence and function of cell-surface vimentin on human lung cells during SARS-2 entry. It will be also tested whether blocking virus interaction with VIM protein will prevent virus entry and its further propagation.

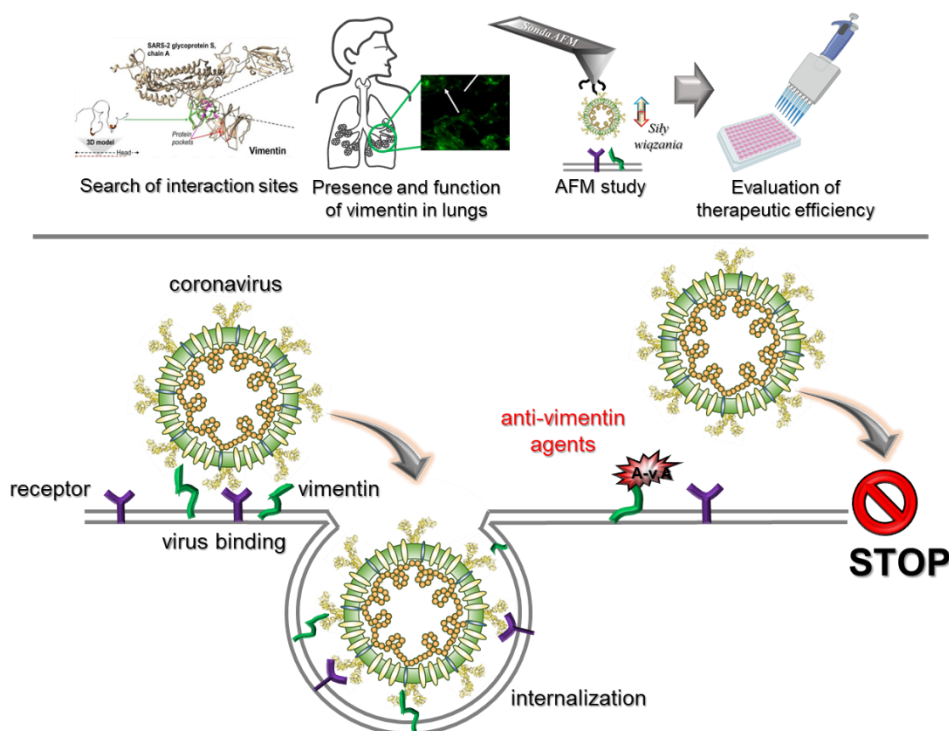


Figure 1. Schematic representation of the project

Overall, the implementation of this project will allow for comprehensive analysis of the origin, function and significance of cell surface vimentin in airway epithelia, which will expand the knowledge of pathophysiological mechanisms determining SARS-CoV-2 cellular entry and its infectivity. We propose that limiting the interaction between SARS-CoV-2 proteins and vimentin will translate into blocking of virus uptake and provide knowledge to develop new therapeutic option for coronavirus-infected patients.