

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0250-10**

**Predikcia epidémie/pandémie chrípky typu A na základe identifikácie dominantných markerov patogenity a prenosnosti vírusu**

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Varečková Eva, DrSc.**

Príjemca **Virologický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Virologický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Mikrobiologický ústav AV ČR, Praha, ČR
2. The Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford, Oxford, UK
3. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

### Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

### Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. STANEKOVÁ, Zuzana - MUCHA, Vojtech - SLÁDKOVÁ, Tatiana - BLAŠKOVIČOVÁ, H. - KOSTOLANSKÝ, František - VAREČKOVÁ, Eva. Epitope specificity of anti-HA2 antibodies induced in humans during influenza infection. In *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2012, vol. 6, no. 6, p. 389 - 395. (4.157 - IF2011). (2012 - Current Contents). ISSN 1750-2640.
2. KOŠÍK, Ivan - KREJNUSOVÁ, Ingrid - PRÁZNOVSKÁ, Margaréta - RUSS, Gustáv. The multifaceted effect of PB1-specific antibodies on influenza A virus infection. In *Virology*, 2013, vol. 447, no. 1-2, p. 1- 8. (3.367 - IF2012). (2013 - Current Contents). ISSN 0042-6822.

3. STANEKOVÁ, Zuzana - ADKINS, I. - KOSOVÁ, M. - JANULÍKOVÁ, Jana - SEBO, P. - VAREČKOVÁ, Eva. Heterosubtypic protection against influenza induced by adenylate cyclase toxids delivering conserved HA2 subunit of hemagglutinin. In Antiviral Research, 2012, vol. 97, no 1, p.24-35, DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.09.008, 2013 (4.301 - IF2011). (2012 - Current Contents). ISSN 0166-3542.

4. Kostolansky F., Dugovičová V. Janulíková J., Mucha V. And Varečková E. (2013): Virus dose-dependent neutrophil and lymphocyte proportions in peripheral blood during influenza A infection of mice. Acta virologica Volume: 57, Issue: 4 Pages: 474-6.

5. Varečková E., Mucha V., Kostolanský F. (2013): HA2 glycopolyptide of influenza A virus and antiviral immunity. Acta virol. 57: 247 – 256

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Výsledky získané počas riešenia tohto projektu priniesli cenné výsledky teoretického charakteru, ale aj s možnosťou ich využitia pri hodnotení nebezpečenstva nových vírusov chrípky pre ľudskú populáciu.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku** (max. 20 riadkov)

Posunúť poznanie o virulencii vírusov chrípky, predpovedať nebezpečenstvo nového chrípkového vírusu a jeho pandemický potenciál bolo hlavným cieľom tohto projektu. Zavedením cielených mutácií do PB1-F2 proteínu, ktoré viedli k zmene jeho postranlačnej modifikácie, strate ubiquitinácie, zvýšenej stability, a následne zmene jeho funkcie, sme ukázali, že PB1-F2 proteín je jedným z faktorov ovplyvňujúcich virulenciu a patogenitu vírusu chrípky. Pomocou mutantov pripravených metódou reverznej genetiky sme ukázali, že aminokyselinové výmeny HA2 gp v oblasti jeho interakcie s HA1 gp a ďalšími subjednotkami v HA triméri vedú k zmene fuzogénnej aktivity vírusu chrípky, ktorá má za následok zmenu patogenity vírusu. Takto definované aa môžu byť považované za markery virulencie a patogenity nového chrípkového vírusu. Proces adaptácie vírusu chrípky z pôvodného vtáčieho hostiteľa na nového cicavčieho hostiteľa je evolučný proces, ktorý vyžaduje mnohé adaptačné zmeny vo vírusových proteínoch. Okrem zmeny v receptorovej špecifite sú to aj zmeny súvisiace s vlastnosťami vírusovej RNA-polymerázy. Do tohto adaptačného procesu zasahuje aj interakcia vírusu s imunitným systémom hostiteľa. Naše experimentálne výsledky ukázali, že niektoré vtáacie vírusy, i keď nie sú schopné sa plnohodnotne replikovať na cicavčom hostiteľovi, sú schopné vyvolať v ňom tvorbu biologicky aktívnych protilátok, ktoré sa spolupodieľajú na procese adaptácie vírusu na nového hostiteľa, alebo naopak, na jeho eliminácii. Okrem toho sme definovali tzv. včasné a neskoré, dosiaľ v literatúre nepopísané, hostiteľské markery charakteristické pre vírus chrípky izolovaný z konského hostiteľa. Všetky uvedené výsledky získané počas riešenia projektu sú originálne a prioritné.

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku** (max. 20 riadkov)

The aim of this project was to get closer to the knowledge about the virulence of influenza A viruses (IAV) as well as to prediction ability of the danger of newly emerged IAV and its pandemic potential. The introduction of site directed mutations into the PB1-F2 protein causing its post-translation modification (loss of ubiquitination), resulted in its increased stability, and consequently changes of its function. Thus PB-F1 protein could be one out from factors influencing the virulence and pathogenicity of IAV. Using IAV mutants constructed by method of reverse genetics we showed, that amino acids substitutions in HA2 gp in the area of its interaction with HA1 gp and with further subunits in the HA trimer lead to the change of IAV fusion activity with an impact on the IAV pathogenicity. Therefore defined amino acids

with such consequences can be considered as markers of virulence and pathogenicity of newly emerged IAV. The IAV adaptation from the original avian host to the new mammalian host is the evolution process requiring many adaptation changes in viral proteins. Besides the changes of the receptor specificity, adaptation is connected also with changes related to the properties of viral RNA polymerase. Into this adaptation process enters also the virus interaction with the host immune system. Our experimental results showed that some avian viruses, in spite of their inability of complete replication in mammalian host, are effective inducers of biologically active antibodies, thus contributing to the adaptation of virus to the new host, or they decide about the virus elimination from the host population. Based on "in silico" analysis we also defined "early" host markers for IAV isolates from equine host, which have not been described in the literature till now. All these results obtained during our studies in the project are original and new.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

**Zodpovedný riešiteľ**

RNDr. Varečková Eva, DrSc.

V Bratislave 25. 11. 2014

**Štatutárny zástupca príjemcu**

MVDr. Kopáček Juraja, DrSc.

V Bratislave 25.11.2014

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu