

## ABSTRACT

The human polyomavirus JC (JCV) is a small DNA virus responsible for the initiation of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), an often lethal disease of the brain characterized by lytic infection of oligodendrocytes in the central nervous system (CNS). Patients undergoing immune modulatory therapies for the treatment of autoimmune diseases such as multiple sclerosis, and individuals with an impaired-immune system, most notably AIDS patients, are in the high risk group of developing PML. Previous studies suggested that soluble immune mediators secreted from PBMCs inhibited viral genomic replication. However little is known regarding the molecular mechanism of this regulation. Here we investigated the impact of conditioned media (CM) from activated PBMCs on viral replication and gene expression by molecular virology techniques. Our data showed that viral gene expression as well as viral replication was suppressed by the CM. Further studies revealed that soluble immune mediators from PBMCs possessed a dual control on T-antigen expression at transcription and post-transcription level. These observations demonstrate a novel role of immune mediators in regulation of JCV gene expression, and provide a new avenue of research to understand molecular mechanism of viral reactivation in patients who are at risk of developing PML.

## ABSTRACT

Il virus JC (JCV), anche conosciuto come virus di John Cunningham è un tipo di poliomavirus umano a DNA responsabile per l'insorgenza di una patologia demielinizzante, spesso letale, chiamata progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Essa e' caratterizzata da una infezione litica a carico degli oligodendrociti a livello del Sistema nervoso centrale (SNC).

I pazienti sottoposti a terapia immuno-modulante per il trattamento di patologie autoimmuni quali la sclerosi multipla, e gli individui il cui Sistema immunitario risulta compromesso, ad esempio i pazienti affetti da AIDS, rappresentano il gruppo maggiormente a rischio per lo sviluppo del PML.

Studi presenti in letteratura suggeriscono che gli immuno mediatori polipeptidici secreti da cellule PBMCs, siano in grado di inibire la replicazione genomica virale. Cio' nonostante, risultano ancora poco conosciuti i meccanismi molecolari coinvolti in questa regolazione.

In questo studio abbiamo investigato gli effetti del conditioned media (CM), raccolto da cellule PBMCs attivate, sui processi di replicazione virale e di espressione genica mediante l'utilizzo di tecniche molecolari virologiche.

I dati ottenuti hanno dimostrato che l'espressione genica virale, cosi come la replicazione virale, risultano soppresse in seguito al trattamento con il CM. Ulteriori studi effettuati in questo progetto di tesi, hanno dimostrato che tali immuno mediatori polipeptidici secreti da cellule PBMCs, sono in grado di controllare, inoltre, l'espressione della proteina virale T-antigen agendo sia a livello trascrizionale che post-trascrizionale.

Questi risultati dimostrano un ruolo innovativo dei mediatori del sistema immunitario nella regolazione dell'espressione genica del JC virus, presentando quindi nuovi orizzonti posti allo studio dei meccanismi molecolari coinvolti nella riattivazione virale in pazienti ad alto rischio di insorgenza del PML.

