



Epstein-Barr viirus-seoseline immuunvastus pikaajalise COVID-i patsientides

Bakalaureusetöö

Üliõpilane: Grete Kiisküla

Üliõpilaskood: 213048LAAB

Juhendajad: Maarja Toots, Protobios OÜ, teadur

Helle Sadam, Protobios OÜ, TalTech keemia ja biotehnoloogia instituut, külalislektor

Õppekava: Rakenduskeemia, toidu- ja geenitehnoloogia

Lühikokkuvõte

Epstein-Barr viirus (EBV) ehk inimese herpesviirus 4 on väga laialt levinud herpesviirus, millesse on nakkunud ligikaudu 95% maailma elanikkonnast. Väikelapsed põevad EBV infektsiooni tavaliselt asümptomaatiliselt või kergete sümptomitega. Esmane nakkus noorukitel ja täiskasvanutel võib põhjustada nakkuslikku mononukleoosi. Immuunvastus EBV infektsiooni vastu hõlmab nii kaasasündinud kui ka adaptiivset immuunvastust. Pärast esmast nakkust siseneb viirus latentssesse ehk inaktiivsesse faasi, kus see püsib varjatud olekus ning võib teatud tingimustel uuesti aktiveeruda, näiteks immuunsupressiooni või stressi korral. Pikaajaline koroonaviirushaigus (COVID, inglise keeles *coronavirus disease*), tuntud ka kui ägeda raskekujulise respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (SARS-CoV-2, inglise keeles *severe-acute-respiratory-syndrome-related coronavirus 2*) nakkuse post-akuutsed tagajärjed, viitab paljudele sümptomitele, mis püsivad mitmeid kuid pärast COVID-19 haigust. Nende sümptomite hulka kuuluvad krooniline väsimus, kognitiivsed düsfunktsioonid ning mitmesugused neuroloogilised probleemid. Pikaajalise COVID-i täpseid mehhanisme ei ole veel täielikult mõistetud, kuid hiljutised uuringud viitavad, et EBV taas aktiveerumine võib olla seotud pikaajaliste COVID-i sümptomitega. On näidatud, et pikaajalise COVID-iga patsientidel on EBV antigeenide vastaste antikehade tase kõrgem, mis võib viidata viiruse reaktiveerumisele. SARS-CoV-2 infektsiooni põhjustatud immuunsüsteemi düsregulatsioon võib hõlbustada latentse EBV taas aktiveerimist. Selline kahe-suunaline mõju rõhutab vajadust sügavamalt mõista, kuidas EBV aitab kaasa pikaajalise COVID-i patofüsioloogiale.

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärgiks oli uurida EBV-seoseliste antikehade poolt vahendatud immuunvastust pikaajalise COVID-i patsientides. Antikehalise immuunvastuse, täpsemalt antigeen- ja epitoop-spetsiifilise immuunvastuse uurimine annab teadmisi nii viiruse elutsükli staadiumi kui ka põhjustatud patoloogiate kohta. Töös keskenduti kolmele peamisele eesmärgile: esiteks, EBV epitoope transleerivate valmistamine bakteriofaagi M13KE abil, mida oleks võimalik rakendada humoraalse ehk antikehalise immuunvastuse uurimiseks kliinilistes proovides; teiseks, EBV-seoseline humoraalse immuunvastuse uurimine pikaajalise COVID-i sümptomitega patsientide seerumiproovides; ja kolmandaks, epitoop-spetsiifilise immuunvastuse uurimine pikaajalise COVID-i sümptomitega patsientide seerumiproovides. Katsete töövoog hõlmas EBV epitoopide kloonimist bakteriofaagi M13KE vektorisse, konstruktide valideerimist, kliiniliste proovide analüüsi ja epitoop-spetsiifilise immuunvastuse uurimist. Käesoleva bakalaureusetöö tulemused on kokkuvõtlikult järgmised: i) valmistati EBV antigeeni SCP₁₆₂₋₁₇₂ epitoopi transleeriv konstrukti antikehalise vastuse uurimiseks kliinilistes proovides; ii) EBV antigeeni EBNA₁₃₉₅₋₄₁₀ epitoopi transleeriva konstrukti valmistamisel kirjeldati epitoobis üheaminohappelised muutused - isovormid APPG-RPFFHPVG, APPGQRPFHPVG ja APPGRQPFFHPVG; iii) EBNA₁₃₉₅₋₄₁₀ epitoobi suhtes positiivsetes seerumiproovides kirjeldati individ-spetsiifilist isovormide ära tundmist; iv) pikaajalise COVID-i sümptomitega patsientidel ja kontrollrühmal esines sarnane EBV-seoseline üldine humoraalne immuunvastus; v) pikaajalise COVID-i sümptomitega patsientidel esines SCP₁₆₂₋₁₇₂ ja EBNA_{1395-410QR} epitoop-spetsiifiline immuunvastus.

Edasistes uuringutes plaanitakse epitoop-spetsiifilise immuunvastuse uurimiseks kaasata analüüsi kogu kliiniline valim, et uurida, kas pikaajalise COVID-i sümptomitega inimestel esineb EBV epitoopide suhtes teistsugune immuunvastus kui tervetel.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks¹

Mina, Grete Kiisküla

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose:

„Epstein-Barr viirus-seoseline immuunvastus pikaajalise COVID-i patsientides“,

mille juhendajad on Maarja Toots ja Helle Sadam,

1.1 reprodutseerimiseks lõputöö säilitamise ja elektroonse avaldamise eesmärgil, sh Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogusse lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tallinna Tehnikaülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogu kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. Olen teadlik, et käesoleva lihtlitsentsi punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest ning muudest õigusaktidest tulenevaid õigusi.

¹ Lihtlitsents ei kehti juurdepääsupiirangu kehtivuse ajal vastavalt üliõpilase taotlusele lõputööle juurdepääsupiirangu kehtestamiseks, mis on allkirjastatud teaduskonna dekaani poolt, välja arvatud ülikooli õigus lõputööd reprodutseerida üksnes säilitamise eesmärgil. Kui lõputöö on loonud kaks või enam isikut oma ühise loomingu tegevusega ning lõputöö kaas- või ühisautor(id) ei ole andnud lõputööd kaitsvale üliõpilasele kindlaksmääratud tähtajaks nõusolekut lõputöö reprodutseerimiseks ja avalikustamiseks vastavalt lihtlitsentsi punktidele 1.1. ja 1.2, siis lihtlitsents nimetatud tähtaja jooksul ei kehti.