

Γενετικές παραλλαγές του ιού Epstein-Barr στην Πολλαπλή Σκλήρυνση: Διερεύνηση πιθανών μοριακών μηχανισμών

Ελίσα Εγγλέζου

Υποψήφια Διδάκτωρ Μοριακής Ιατρικής

Τμήμα Μοριακής Ιολογίας

Επιβλέποντες: Δρ. Jan Richter, Δρ. Γιώργος Κρασίας, Δρ. Χριστίνα Χριστοδούλου

Παγκύπριος Σύνδεσμος
Πολλαπλής Σκλήρυνσης

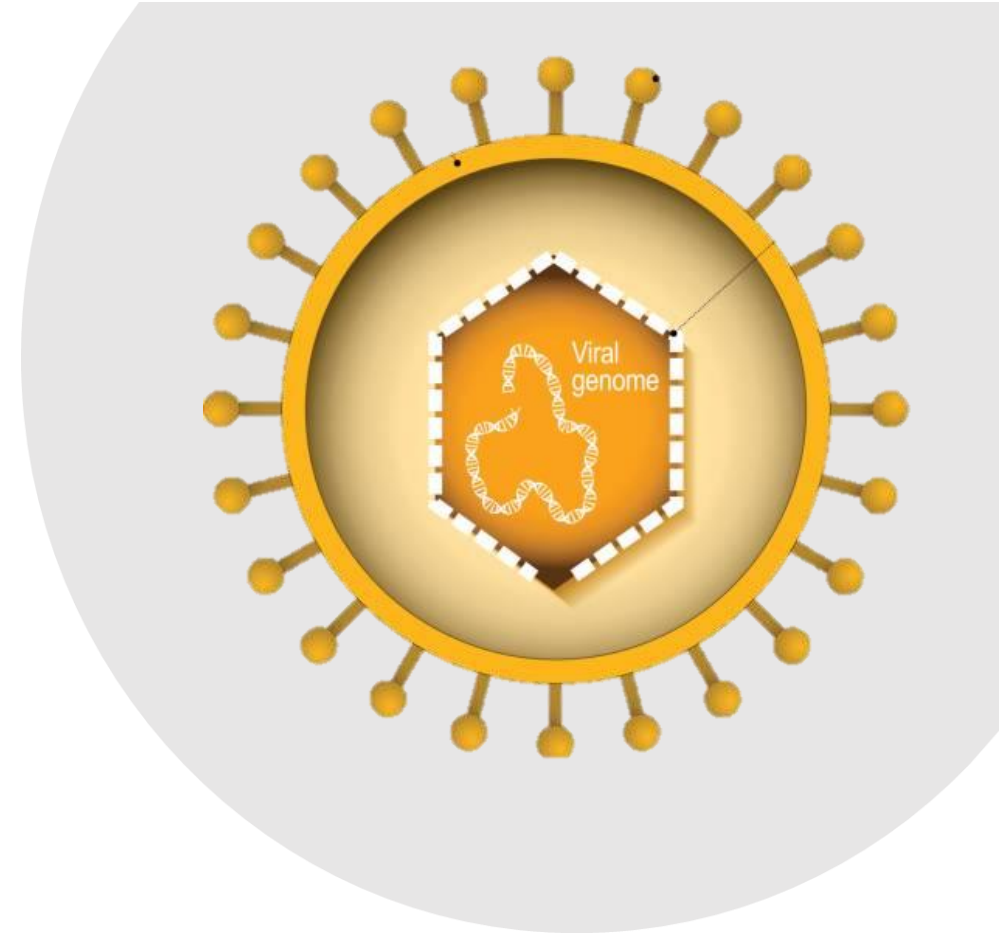
Τ.Θ. 26749, 1647 Λευκωσία, Κύπρος
Τηλ.: 22 590949, Φαξ: 22 590979
www.msccyprus.org.cy



THE CYPRUS INSTITUTE OF
NEUROLOGY & GENETICS

Ιός Epstein-Barr (EBV)

- Ερπητιοίος (HHV-4)
- Μεταδίδεται συνήθως με το σάλιο, το αίμα και άλλα υγρά του σώματος
- Σχεδόν το 95% του παγκόσμιου πληθυσμού άνω των 40 ετών έχουν μολυνθεί
- Παιδική ασθένεια με λίγα ή καθόλου συμπτώματα
- Λοιμώδης μονοπυρήνωση



Νοσήματα που σχετίζονται με τον ιό EBV

Πολλαπλή Σκλήρυνση

Καρκίνος του στομάχου

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Λέμφωμα Burkitt

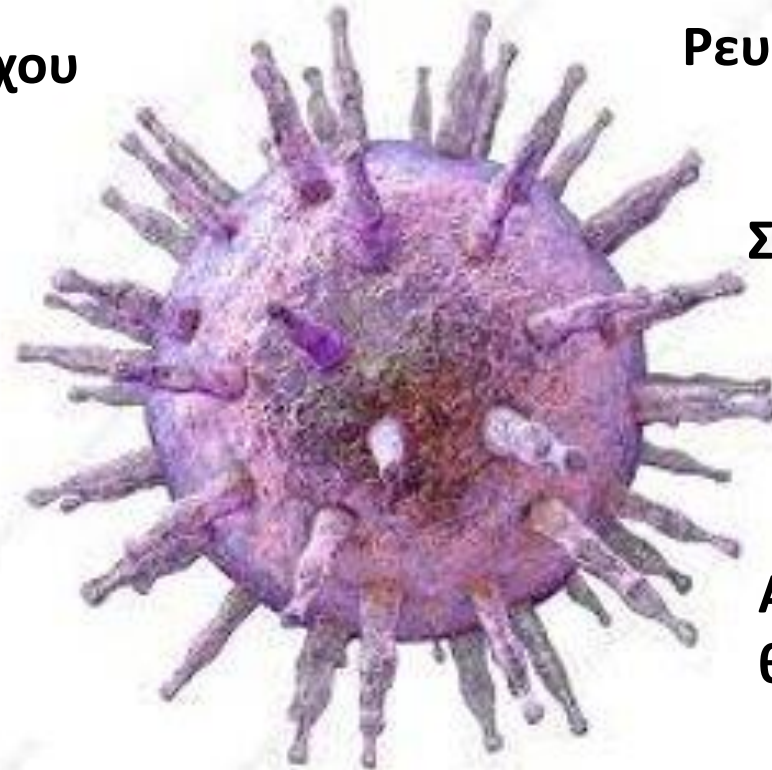
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Λέμφωμα Hodgkin

Διαβήτης τύπου 1

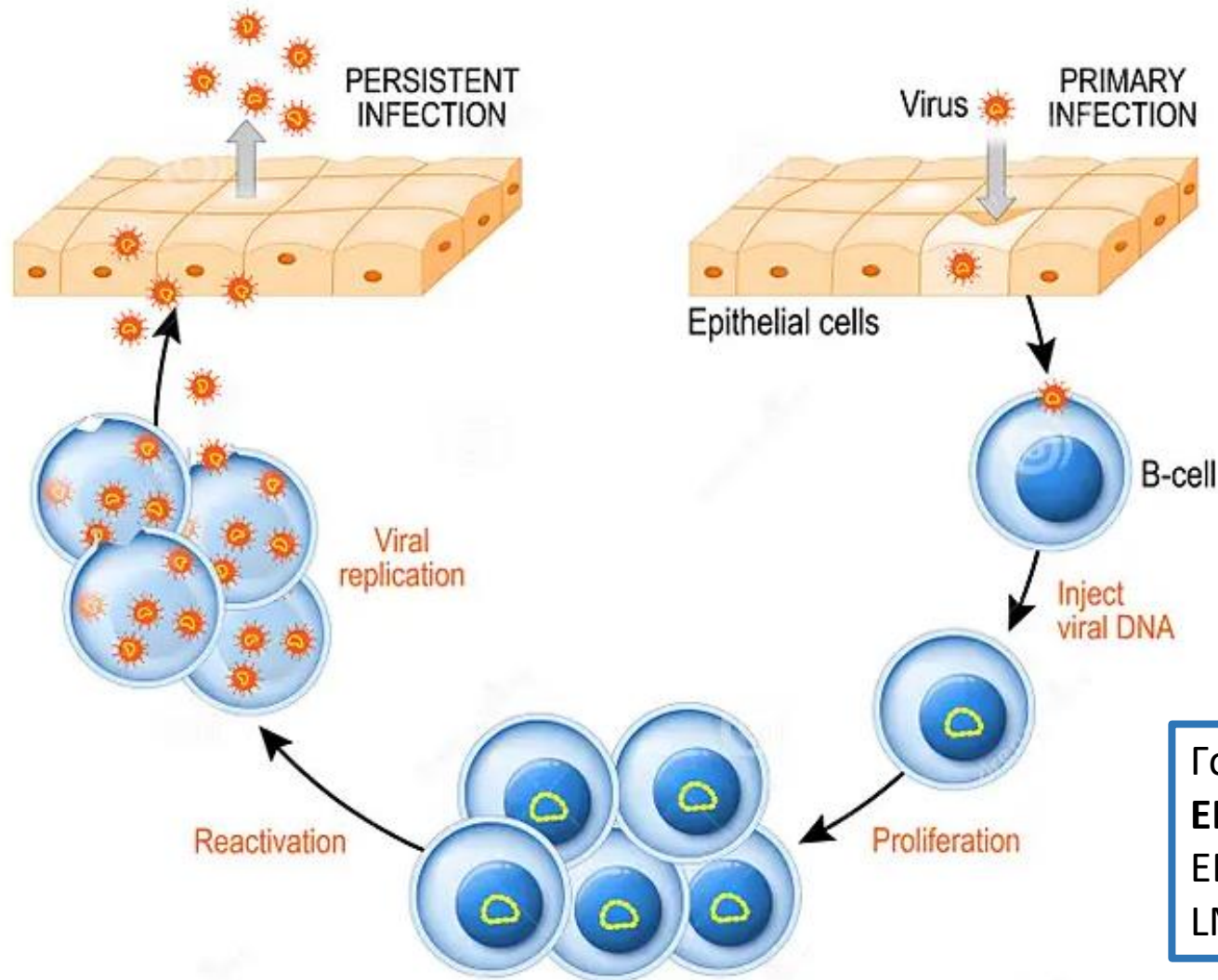
Ρινοφαρυγγικοί καρκίνοι

Αυτοάνοσες ασθένειες του θυρεοειδούς



Λοιμώδης μονοπυρήνωση

Στάδια Λοίμωξης

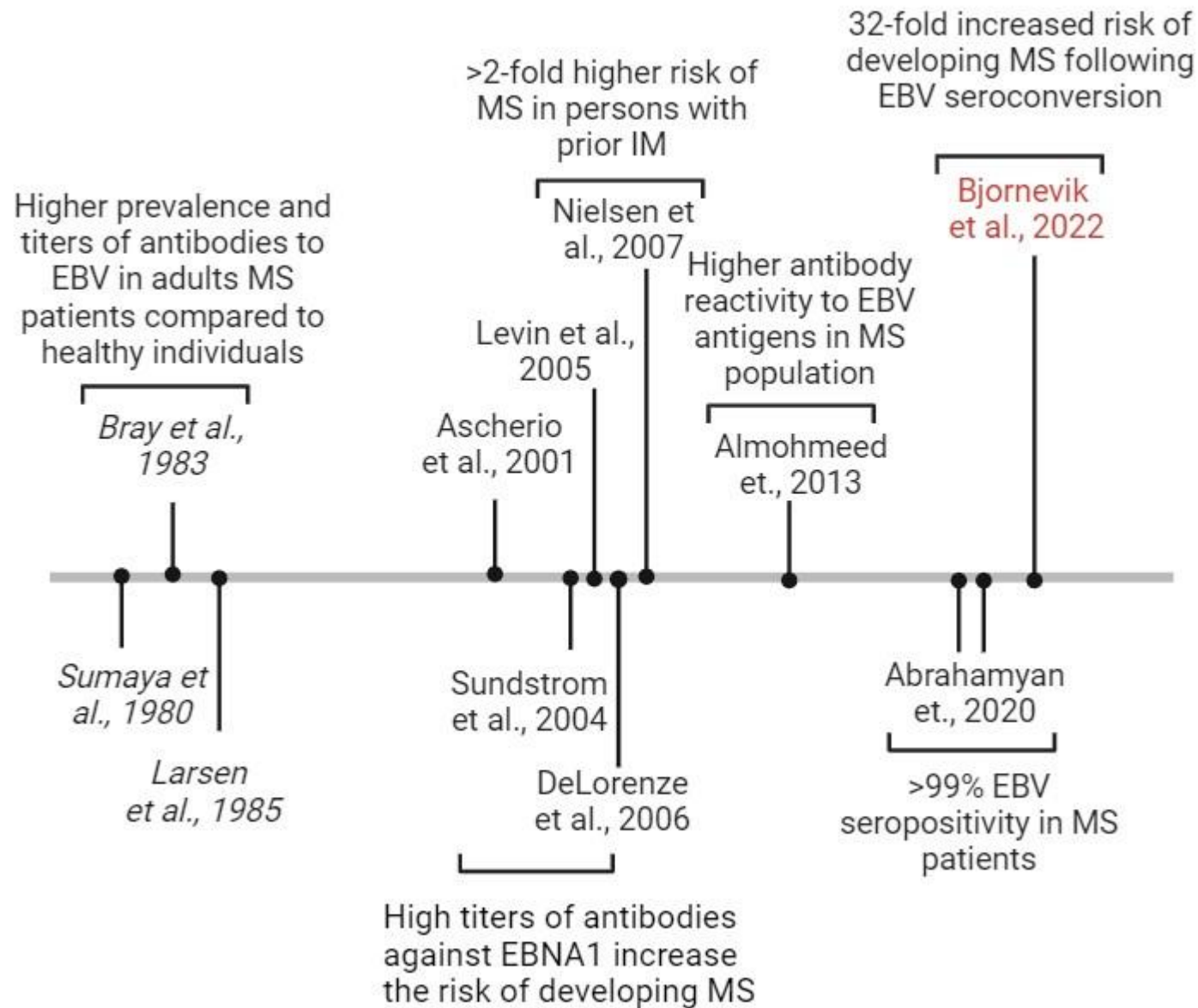


2 στάδια λοίμωξης:

- Πρωτογενής - Λυτικός κύκλος (παραγωγή μολυσματικών ιών)
- Εμμένουσα - Λανθάνον κύκλος

Γονίδια που εκφράζονται:
EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A,
EBNA-3B, EBNA-3C, LMP1,
LMP2, EBERs

EBV και Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ)



REPORT

MULTIPLE SCLEROSIS

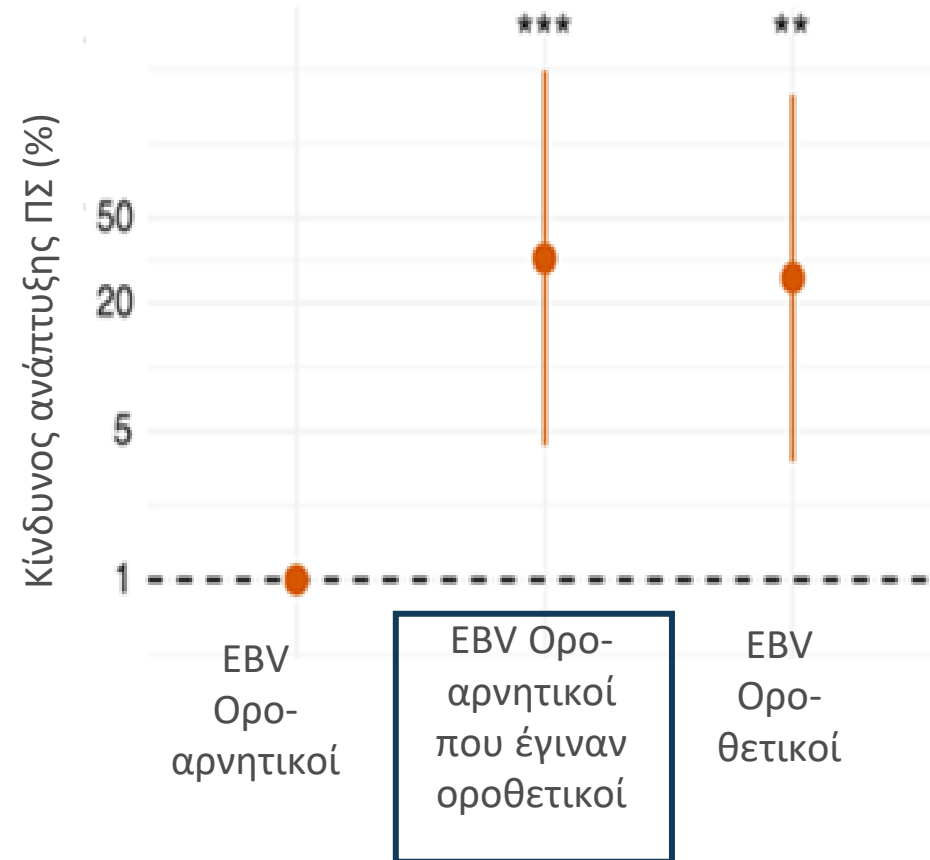
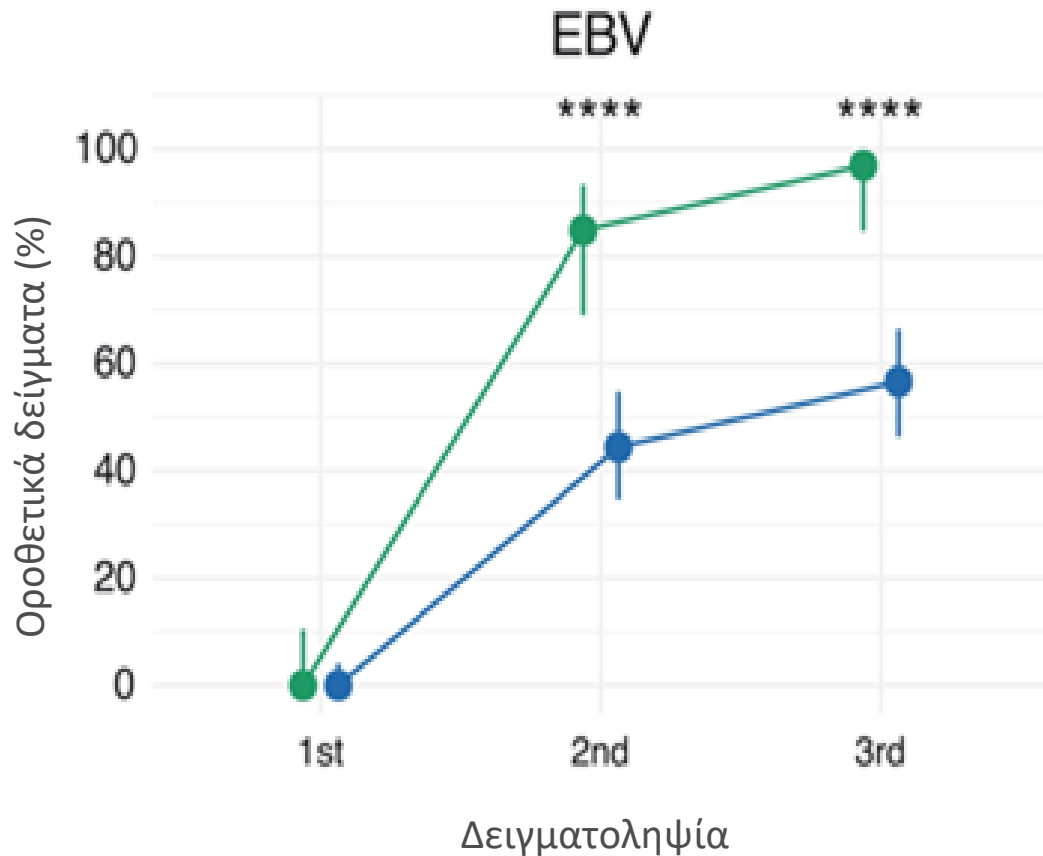
Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis

Kjetil Bjornevik^{1†}, Marianna Cortese^{1†}, Brian C. Healy^{2,3,4}, Jens Kuhle⁵, Michael J. Mina^{6,7,8}, Yumei Leng⁶, Stephen J. Elledge⁶, David W. Niebuhr⁹, Ann I. Scher⁹,
Kassandra L. Munger^{1‡}, Alberto Ascherio^{1,10,11*‡}

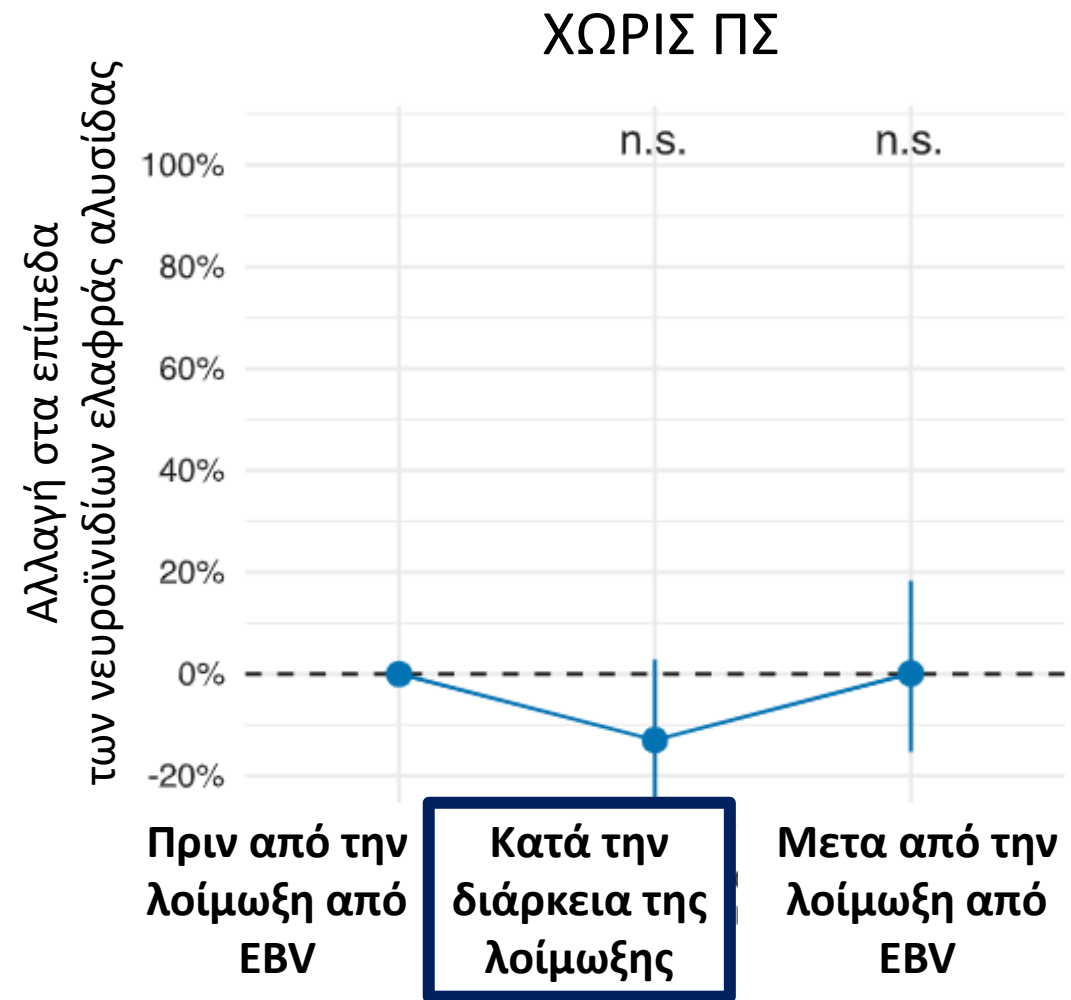
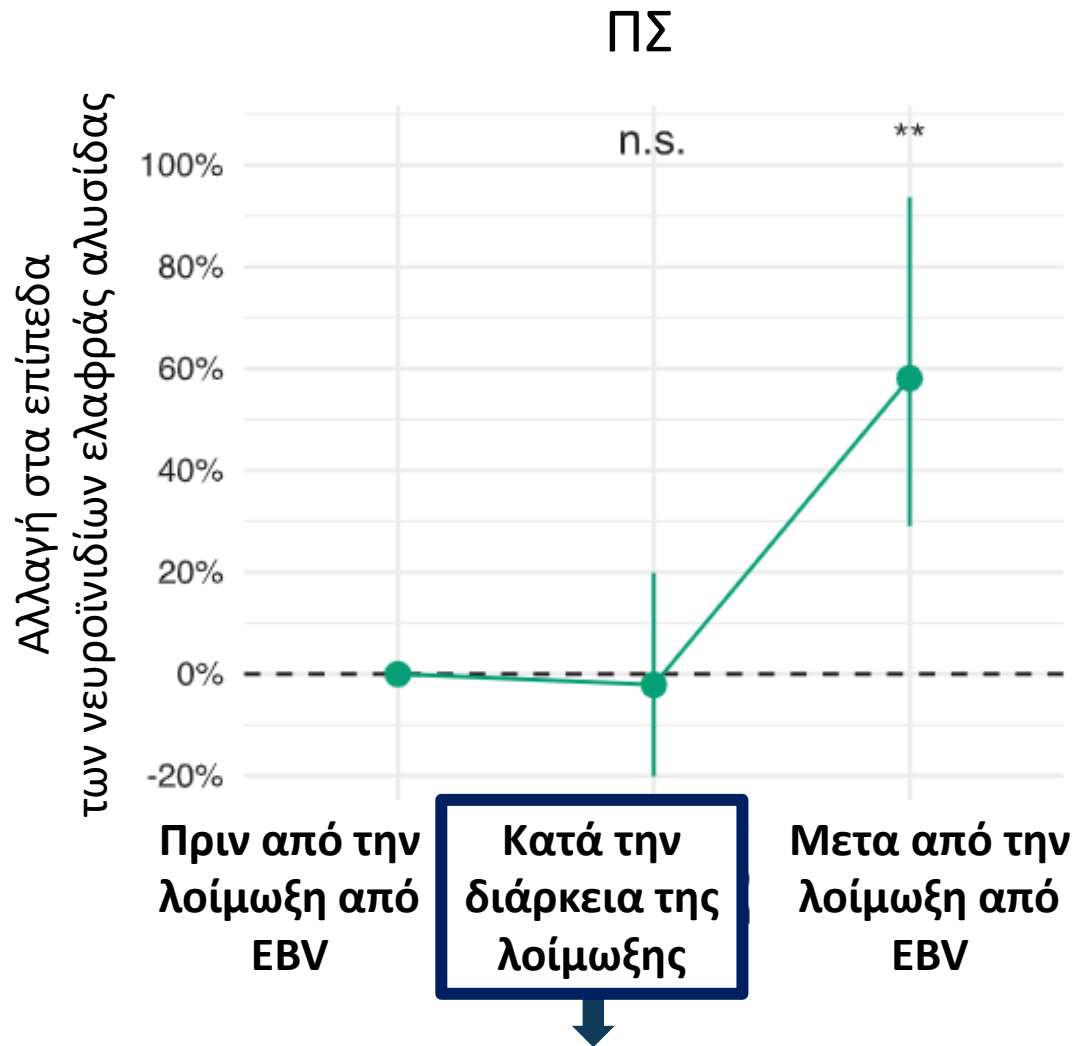
- Παρακολούθησαν >10 εκ. άτομα για 20 χρόνια (στρατιωτικό προσωπικό στις ΗΠΑ)
- Ανάλυσαν 801 περιστατικά ΠΣ

Η μελέτη τεκμηρίωσε, μια σοβαρή ένδειξη, ότι η λοίμωξη από EBV εμπλέκεται στην μετέπειτα ανάπτυξη της ΠΣ

Αποτελέσματα



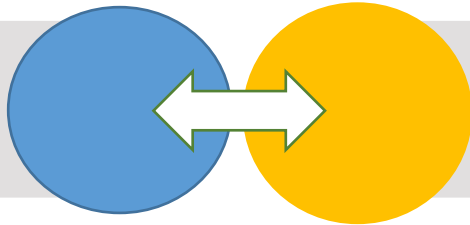
Ο κίνδυνος ανάπτυξης της ΠΣ αυξήθηκε 32 φορές μετά τη μόλυνση από τον EBV



Τα επίπεδα των νευροϊνιδίων ελαφράς αλυσίδας στον ορό (βιοδείκτης της νευροαξονικής βλάβης), αυξήθηκαν μόνο μετά την λοίμωξη από τον EBV

EBV και η Πολλαπλή Σκλήρυνση

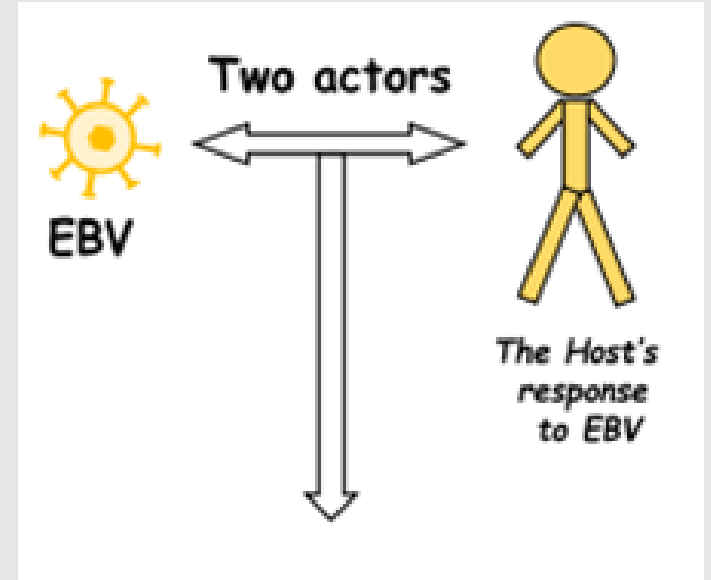
EBV



ΞΕΝΙΣΤΗΣ

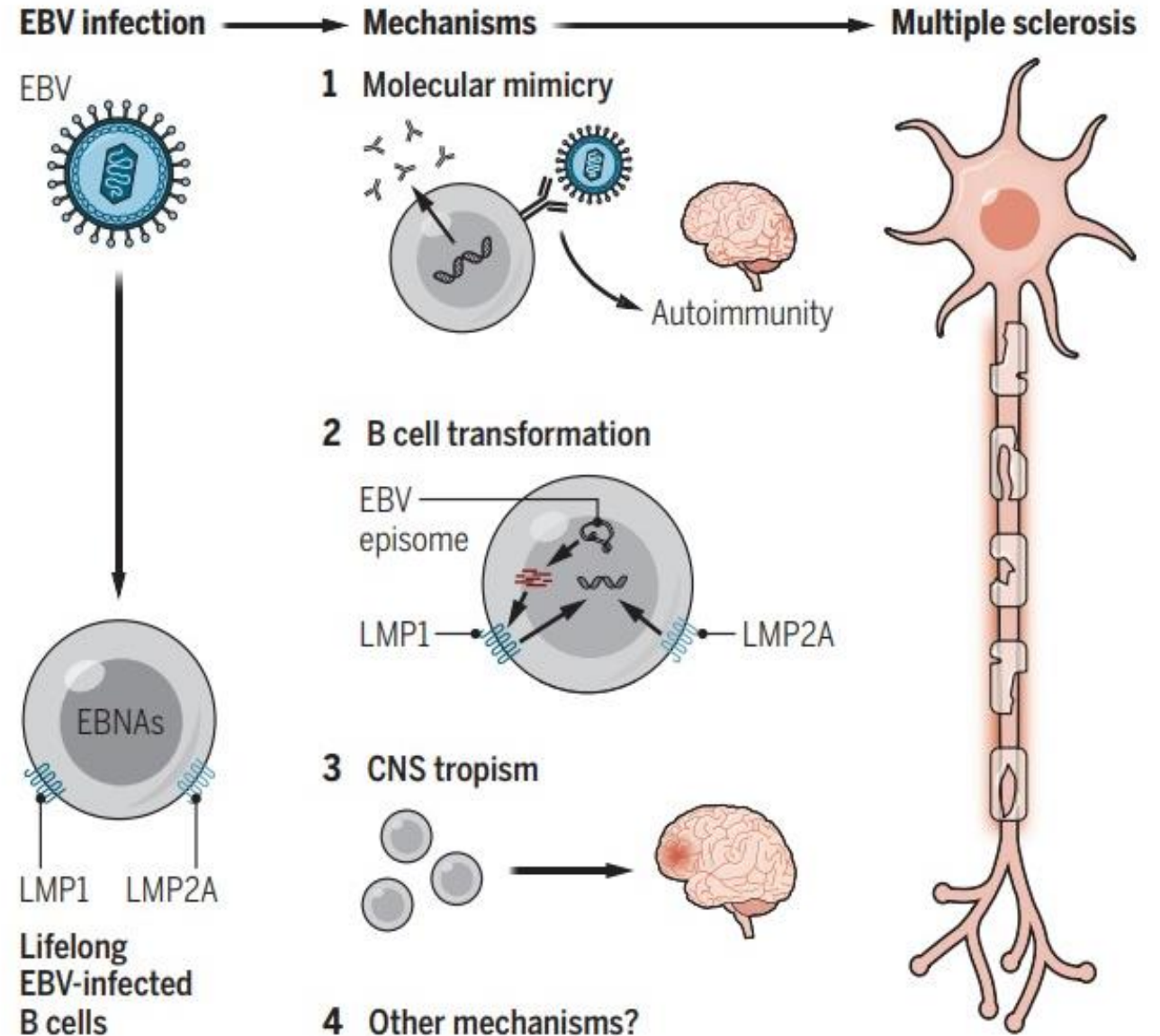
- Γενετικές παραλλαγές του ιού?
- Ιικό φορτίο
- Αλληλεπίδραση με άλλους ιούς
- Γενετικοί παράγοντες
- Φύλο
- Ηλικία κατά τη λοίμωξη
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες (Δίαιτα, κάπνισμα, επίπεδα Βιταμίνης D, στρές, προηγούμενη έκθεση σε άλλους λοιμογόνους παράγοντες)
- Εγκυμοσύνη
- Ανοσοκαταστολείς

Aloisi and Cross, J Neuroimmunol (2022)



Η αλληλεπίδραση ιού - ξενιστή μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΠΣ και να προσδιορίσει την κλινική πορεία της νόσου καθώς και την ανταπόκριση στην θεραπεία

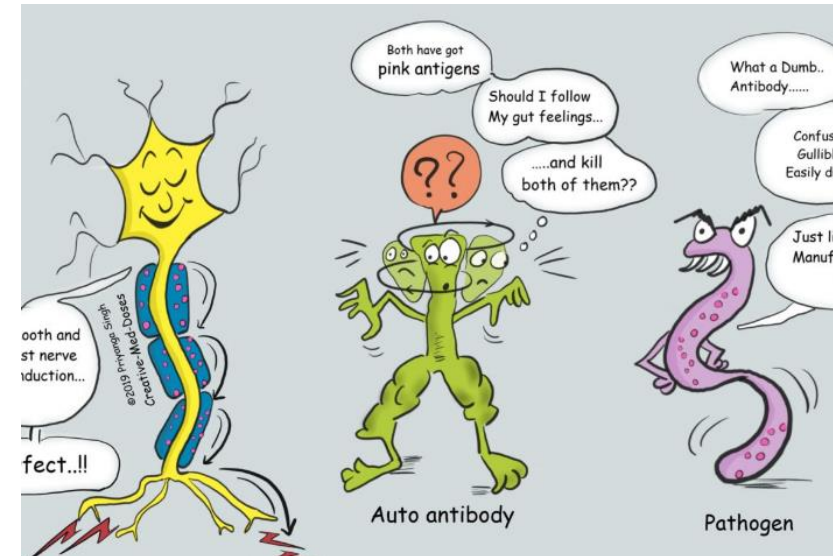
Μηχανισμοί με τους
οποίους ο EBV
εμπλέκεται στην ΠΣ



Μοριακός μιμητισμός

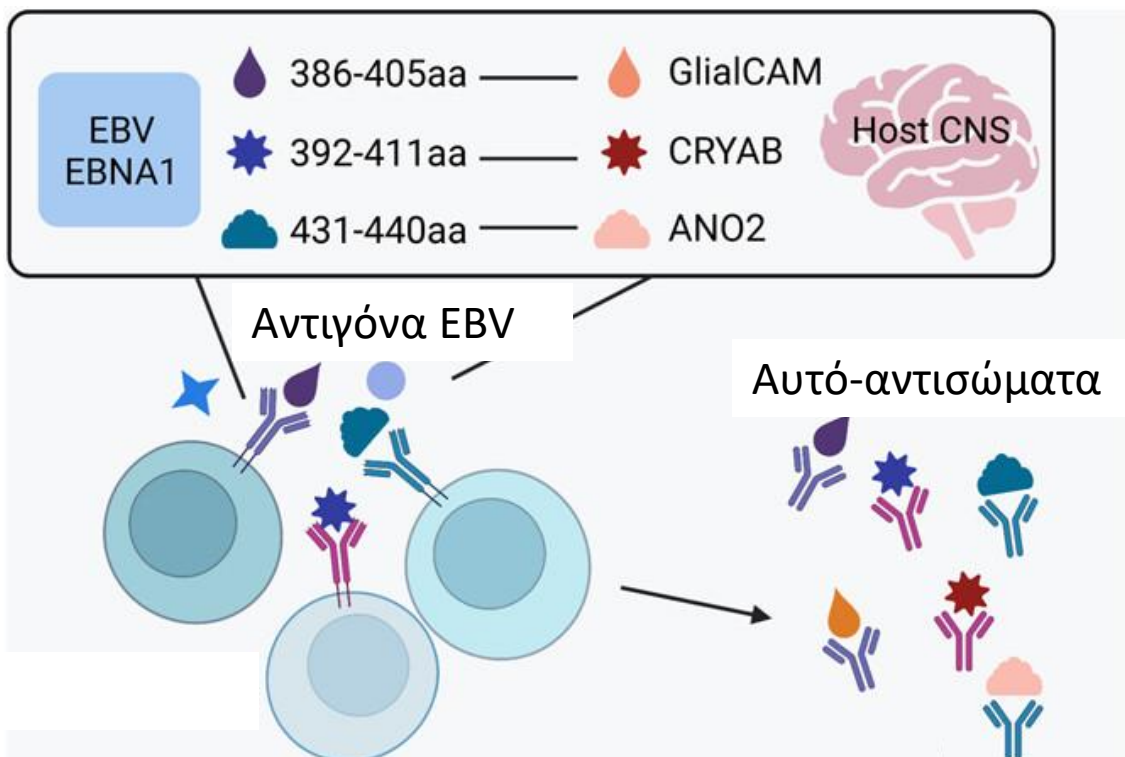
Η αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στον EBV οδηγεί σε αυτοανοσία:

αντί - EBV αντισώματα αναγνωρίζουν και πρωτεΐνες του ίδιου του οργανισμού

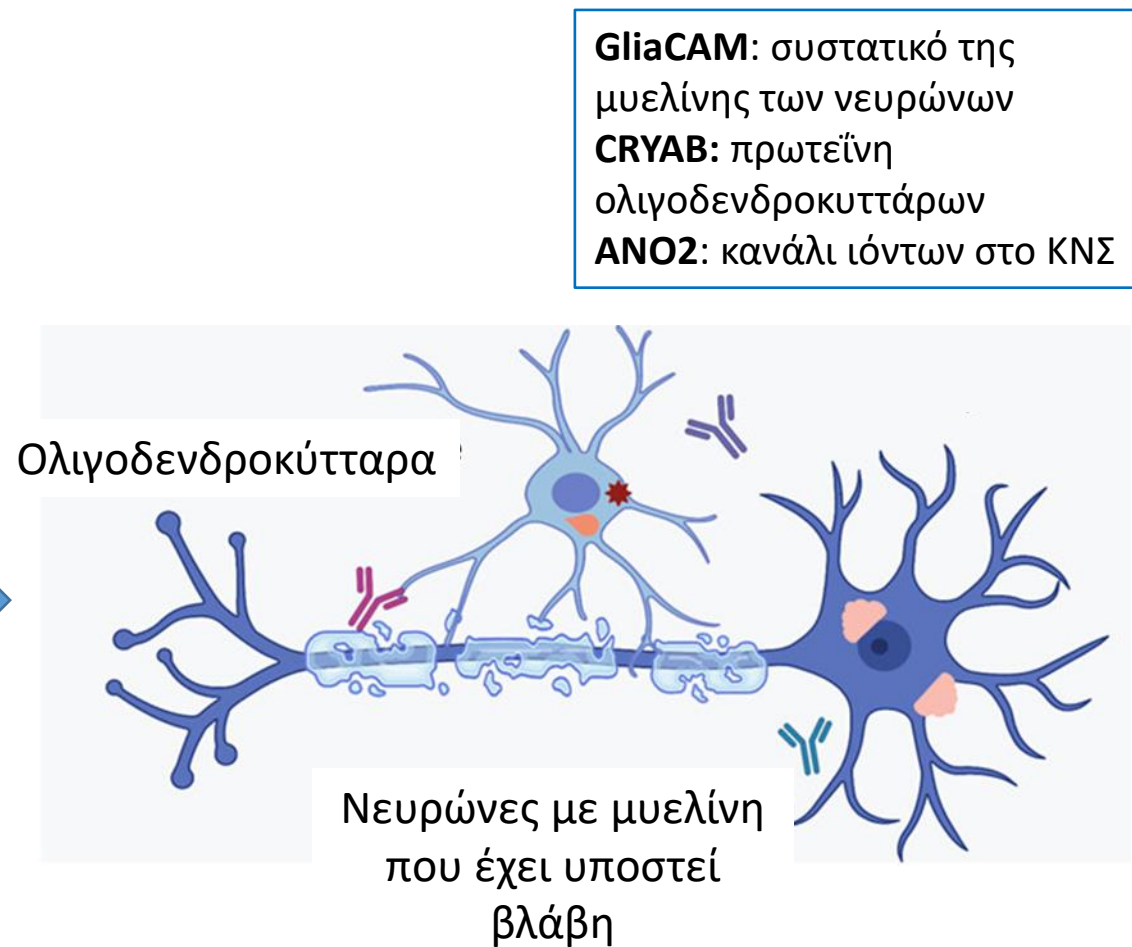


EBNA1 (aa)	Sequence	Mimic	Immune response
386–405	SQSSSSGSPRRPPPGRRPF	GlialCAM	IgG
411–426	EADYFEYHOEGGPDGE	MBP	IgG
504–518	VAGGRVYGGSKTSLY	β-SYN	HLA-DR2b
431–440	PGAIEQGPAD	ANO2	IgG
385–420	PPPGRRPFFHPVGEA	CRYAB	IgG + HLA-DRB*1501

Μοριακός μιμητισμός



Κύτταρα ανοσοποιητικού συστήματος



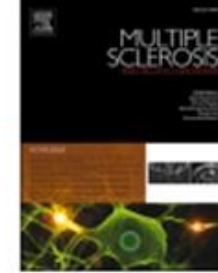
Xie et al., Journal of Medical Virology 2023



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard



Original article

Association of Epstein-Barr virus latently expressed genes with multiple sclerosis

Despina Varvatsi^a, Jan Richter^{a,b,*}, Christina Tryfonos^{a,b}, Marios Pantzaris^{a,c},
Christina Christodoulou^{a,b}



- Δείγματα αίματος από :
30 ασθενείς με ΠΣ (12 άνδρες / 18 γυναίκες)
33 υγιείς (19 άνδρες / 14 γυναίκες)

Η διερεύνηση της συσχέτισης των γενετικών παραλλαγών του ιού EBV με την παρουσία ΠΣ στον κυπριακό πληθυσμό

Αποτελέσματα

Μεταλλάξεις που βρέθηκαν στην ομάδα των ασθενών με ΠΣ (17/26 μεταλλάξεις)

Coding region	Position (HHV4) *	HHV4	Akata	GD1	GD2	Variant	MS (%)	HC (%)	p-value
EBNA2	616	C	C	C	C	G	34.6	9.6	0.02
EBNA3B(1)	1185	C	C	C	C	T	19.2	0	0.01
	1251	T	T	T	T	A	19.2	0	0.01
EBNA3B(2)	1350	G	G	G	T	T	34.6	3.2	0.003
	2106	T	T	C	T	C	71.4	39.2	0.03
	2132/2133	TG	TG	TC	TG	AC	71.4	39.2	0.03
	2267-2326	-	+	-	+	del2267-2326	67.8	7.1	<0.0001
	2338	A	A	A	A	G	75	42.8	0.02
LMP1	2367	T	T	T	T	C	75	42.8	0.02
	262-291	-	-	+	+	del263-291	42.8	0	0.004
	352	T	T	A	A	A	57.1	6.6	0.003
LMP2A(4)	694	T	T	C	C	C	33.3	0	0.02
	1139	T	T	T	C	C	50	11.7	0.02
	1155	C	C	C	C	A	43.7	5.8	0.03
	1239	A	A	A	A	C	43.7	5.8	0.03
	1247	G	G	G	G	T	43.7	5.8	0.03
	1324	C	C	C	T	T	50	11.7	0.02

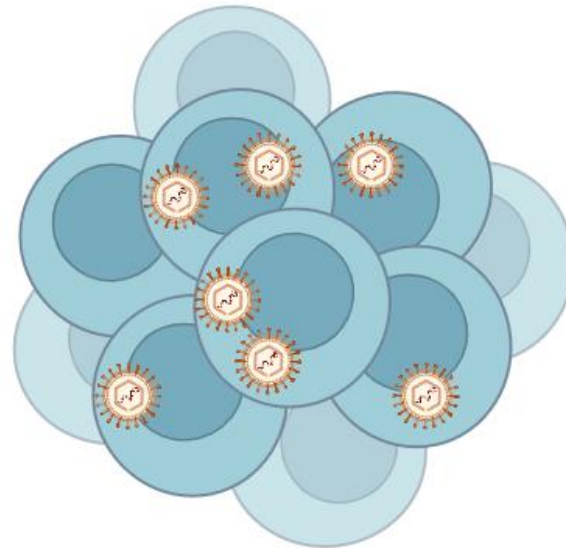
Μεταλλάξεις που βρέθηκαν στην ομάδα ελέγχου (9/26 μεταλλάξεις)

Coding region	Position (HHV4)*	HHV4	Akata	GD1	GD2	Variant	MS (%)	HC (%)	p-value
EBNA1	1586	C	C	C	C	A	0	24.2	0.005
EBNA2	673	C	C	C	C	T	0	32.2	0.001
	708	C	C	C	C	T	15.3	51.6	0.01
	800	C	C	C	C	T	15.3	48.3	0.01
EBNA3B(2)	2272	G	-	G	-	A	3.5	35.7	0.005
	2300	C	-	C	-	T	0	28.5	0.004
LMP1	255	C	C	C	C	A	0	26.6	0.02
	360	G	G	G	G	T	0	26.6	0.02
	362	C	C	C	C	T	0	26.6	0.02

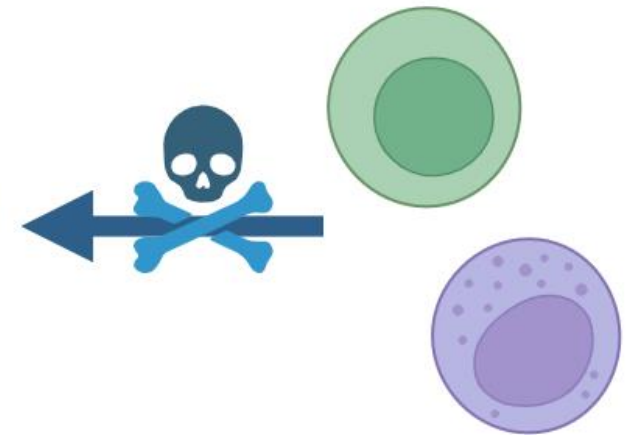
ΣΚΟΠΟΣ:

Διερεύνηση πιθανών μοριακών μηχανισμών
διαμέσου των οποίων οι διάφορες γενετικές
παραλλαγές του ιού EBV πιθανών να
συμβάλουν στην ανάπτυξη της Πολλαπλής
Σκλήρυνσης

Ανοσοποιητικό Σύστημα

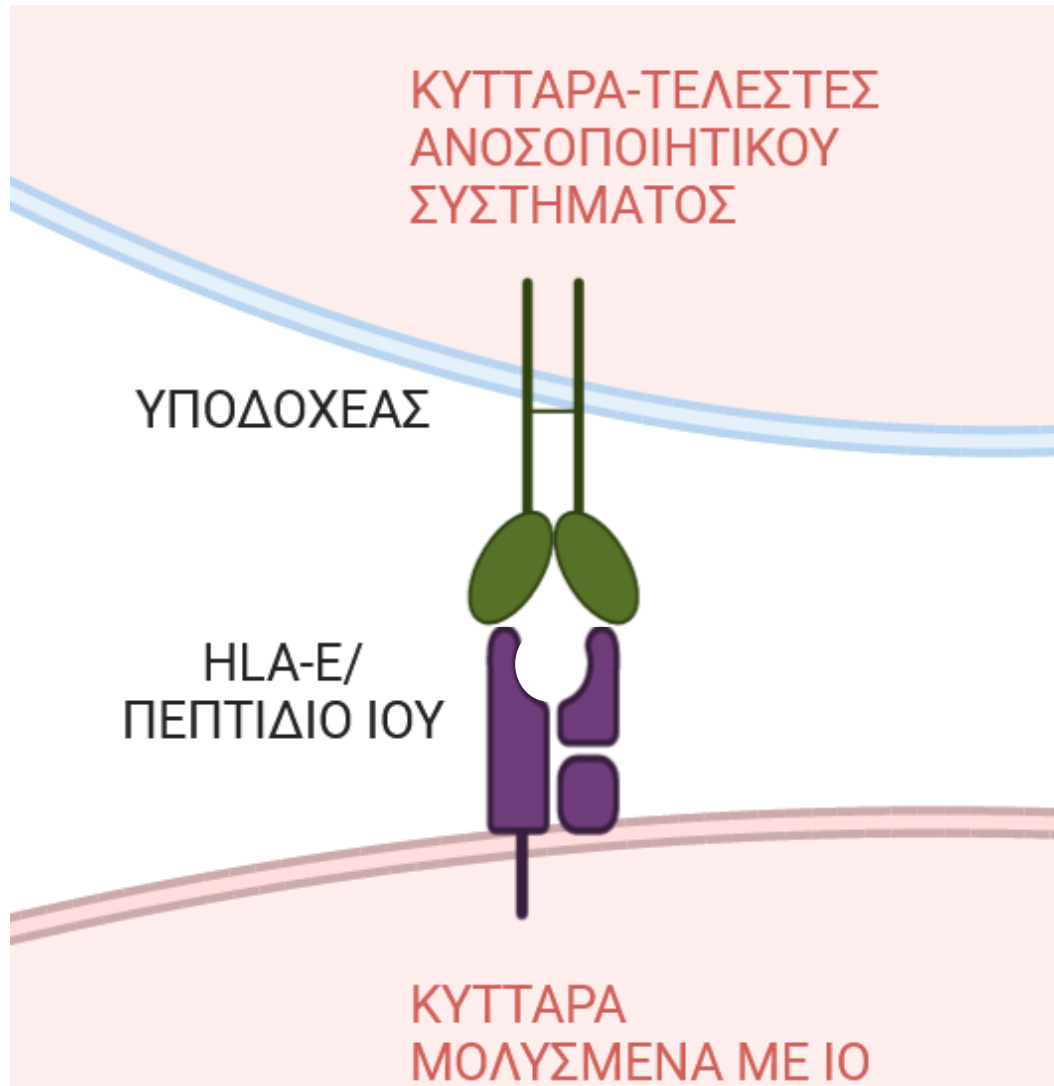


ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΟΛΥΣΜΕΝΑ
ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ EBV



ΚΥΤΤΑΡΑ-ΤΕΛΕΣΤΕΣ
ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ανοσοποιητικό Σύστημα

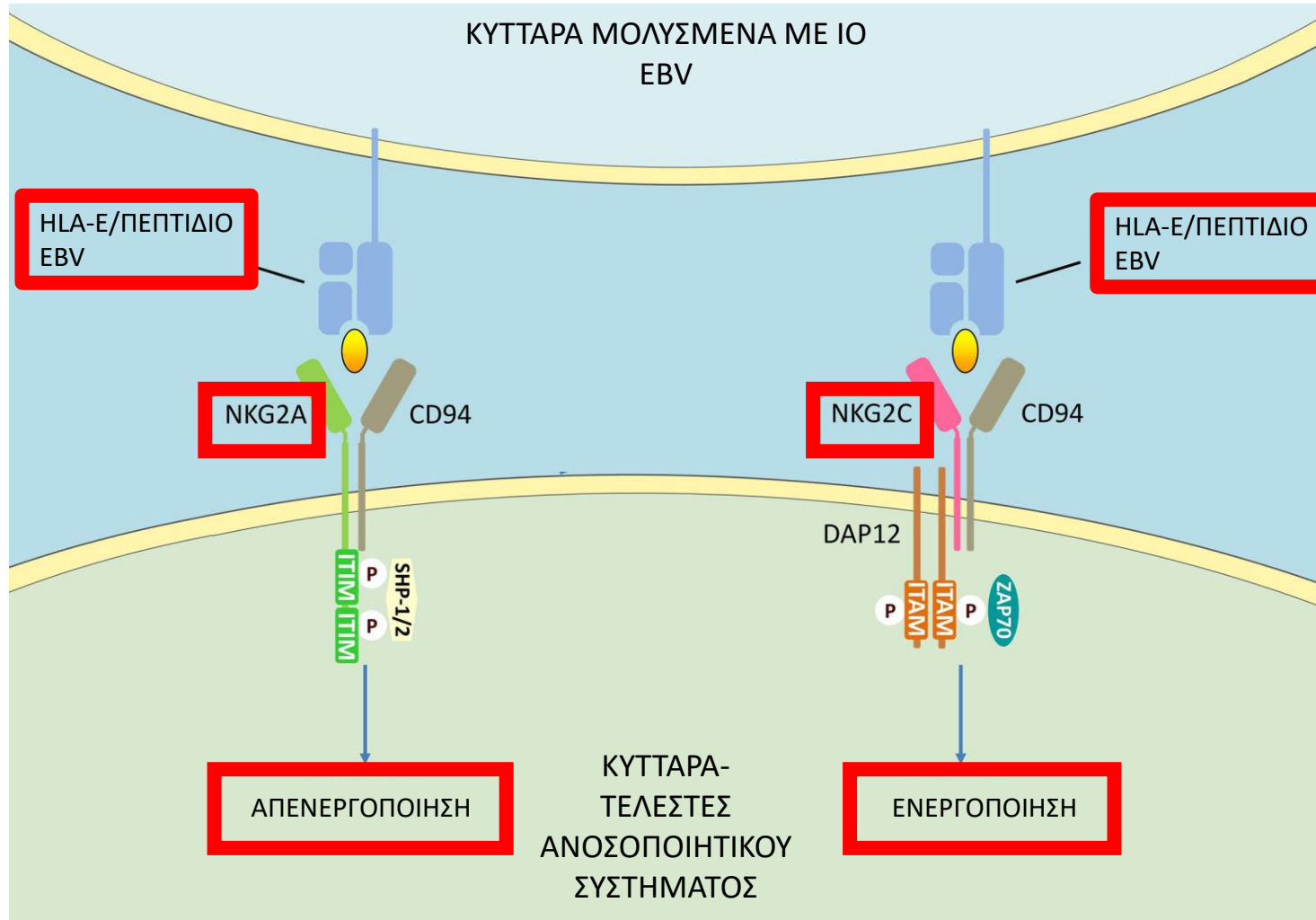


Το σύμπλεγμα ΗΛΑ βοηθά το ανοσοποιητικό σύστημα να διακρίνει τις πρωτεΐνες του ίδιου του σώματος από ξένες πρωτεΐνες



ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ/ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ
ΚΥΤΤΑΡΩΝ -ΤΕΛΕΣΤΩΝ

Μοριακό μονοπάτι ενδιαφέροντος



Υπόθεση:

Πεπτίδια του ιού με διαφορετικές μεταλλάξεις οδηγούν σε «λανθάνουσα» ανοσολογική απόκριση έναντι του EBV

ΑΞΟΝΑΣ:

NKG2 / ΠΕΠΤΙΔΙΑ EBV ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ/ ΗΛΑ-E

OPEN

Epstein–Barr virus peptides derived from latent cycle proteins alter NKG2A + NK cell effector function

Berenice Mbiribindi¹, Josselyn K. Pena¹, Matthew P. Arvedson¹, Claudia Moreno Romero¹, Sarah R. McCarthy¹, Olivia L. Hatton², Carlos O. Esquivel¹, Olivia M. Martinez¹ & Sheri M. Krams^{1✉}



The Journal of
Immunology

RESEARCH ARTICLE | MAY 01 1998

Interaction of HLA-E with Peptides and the Peptide Transporter In Vitro: Implications for its Function in Antigen Presentation¹ **FREE**

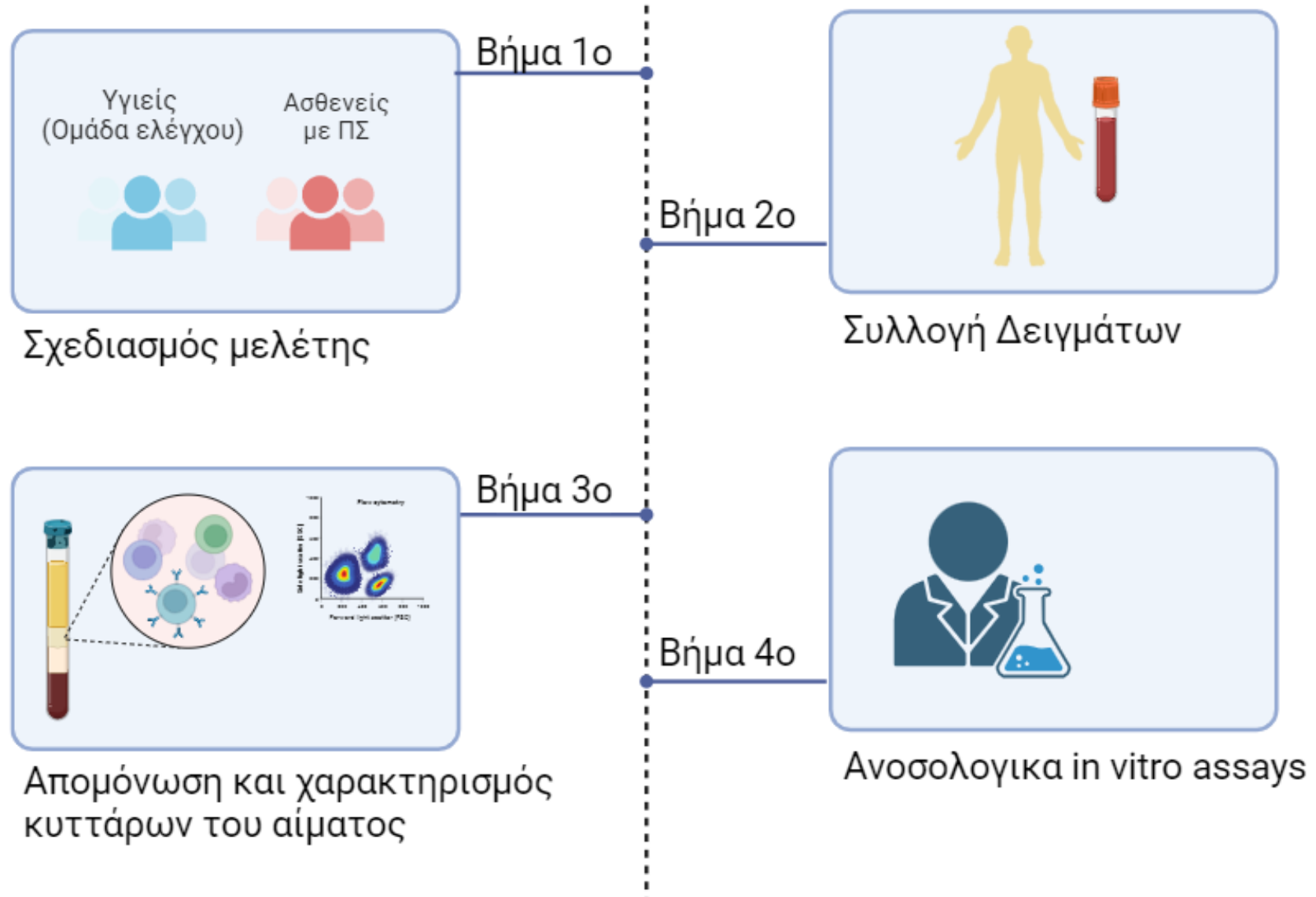
Matthias Ulbrecht; ... et. al

J Immunol (1998) 160 (9): 4375–4385.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.9.4375>

Πεπτίδια (λανθάνουσα & λυτική φάση του ιού)
ενώνονται με το HLA-E και μπορούν
να εμποδίσουν την σύνδεση του με τον υποδοχέα NKG2A
ΕΤΣΙ επιτρέπουν την ενεργοποίηση των κυττάρων-
τελεστών του ανοσοποιητικού συστήματος

Πειραματική διαδικασία



Εμβόλια για τον ιό EBV



mRNA-1189

moderna®

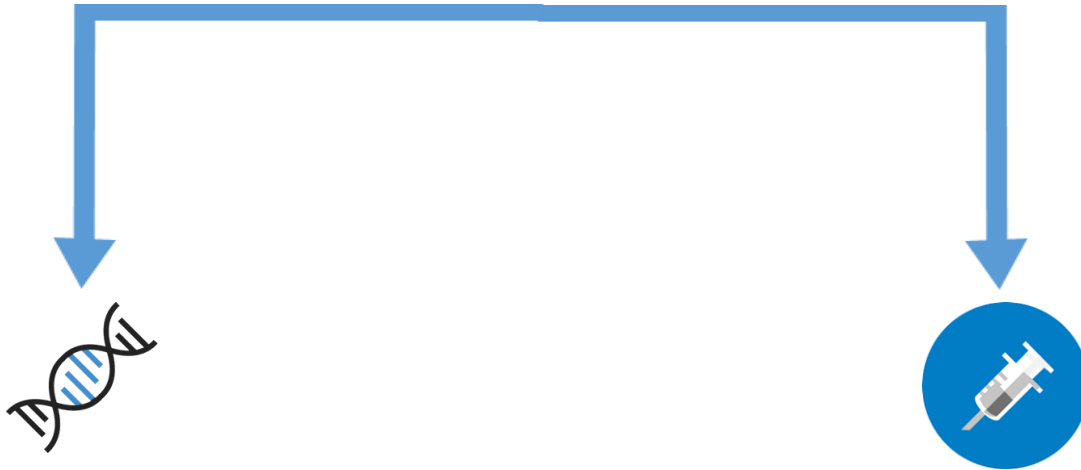


mRNA-1195

Στόχος του εμβολίου θα είναι η αποτροπή της λοίμωξης από τον ιό, με την ελπίδα ότι αυτό θα μειώσει αισθητά τα περιστατικά της ΠΣ διεθνώς

Μελλοντικές προοπτικές

Ο άξονας NKG2 /ΠΕΠΤΙΔΙΑ EBV ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ/ HLA-E



Προγνωστικός βιοδείκτης

Σχεδιασμός μελλοντικού
εμβολίου κατά του EBV

Περαιτέρω διερεύνηση της αιτιολογικής ανοσοπαθολογικής σχέσης μεταξύ ιογενής λοίμωξης του EBV, της εκδήλωσης της ΠΣ και της παρουσίας HLA- αλληλίων, πιθανόν μελλοντικά να διαφωτίσει αρκετές άγνωστες πτυχές της ΠΣ



Ευχαριστώ για την
προσοχή σας!!!