

**VĪRUSINFEKCIJU VEICINĀTU AUTOIMŪNO SISTĒMAS
SLIMĪBU KLĪNISKĀ UN IMUNOĢENĒTISKĀ
IZPĒTE, JAUNU DIAGNOSTIKAS UN TERAPIJAS PIEEJU
IZSTRĀDE**

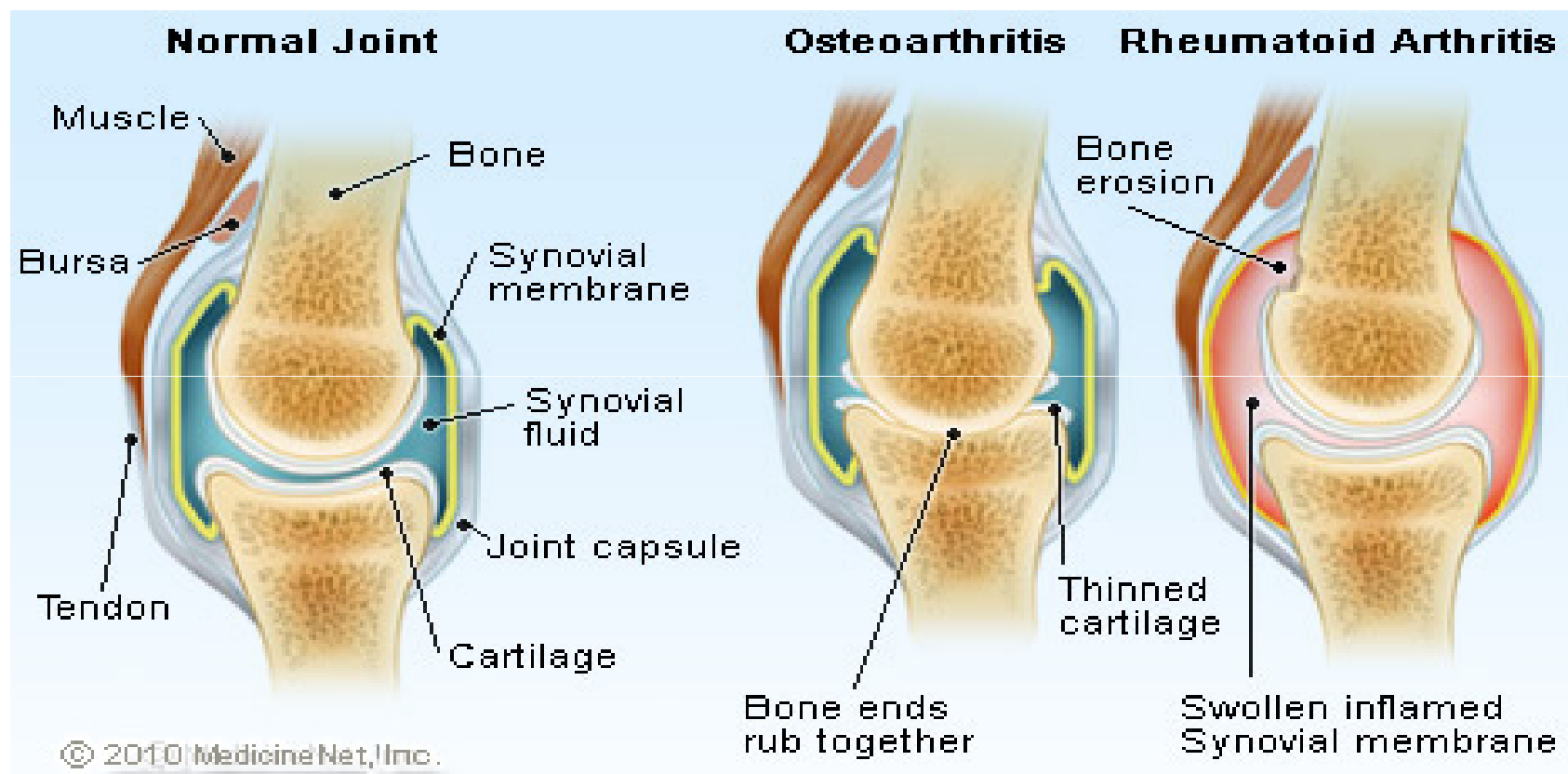
Dr.med. Modra Murovska

**Rīgas Stradiņa universitātes A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un
virusoloģijas institūts**

Apakšprojekta 9.2. uzdevumi 2012 gadā

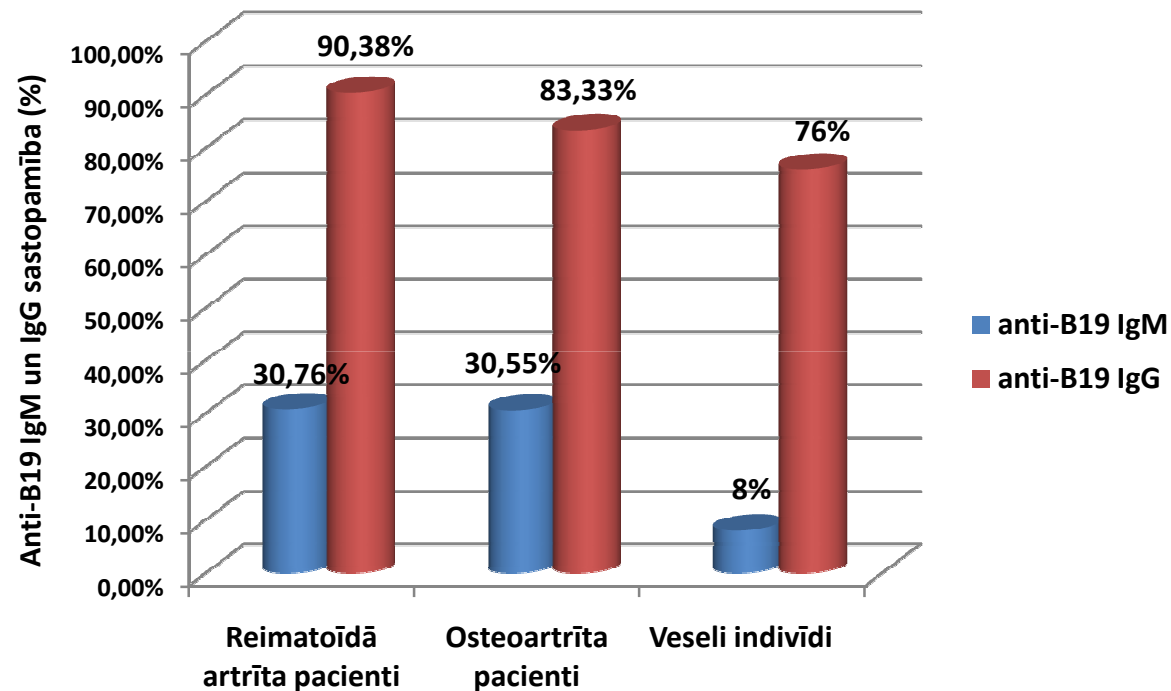
- Turpināt noteikt B19 un HHV-6 vīrusspecifisko secību klātbūtni un vīrusu slodzi ķirurģiskā ceļā no OA iegūtos sinovija audos, sinoviālajā šķidrumā, PBMC un serumā (no RA un OA slimniekiem) noteikt B19 un HHV-6 vīrusspecifisko secību klātbūtni un vīrusu slodzi;
- Noteikt OA slimnieku T-limfocītu specifisko imūnatbildi uz B19 antigēniem (vīrusu un B19 VP1/VP2 peptīdiem);
- Turpināt pētīt citokīnu IL-6, IL-10 un IL-17 ekspresijas līmeni OA slimnieku asins serumā/plazmā un izanalizēt iegūtos rezultātus saistībā ar B19 infekcijas marķieru noteikšanas rezultātiem;
- Sagatavot manuskriptu par parvovīrusa B19 infekcijas sastopamību un nozīmi OA slimniekiem;
- Turpināt noteikt hemokīnu receptorus CCR1 un CCR2 OA slimnieku perifēro asiņu limfocītu subpopulācijās;
- Turpināt analizēt COX2 ekspresijas līmeni OA un RA slimnieku sinovija audos

Kas notiek ar locītavu reimatoīdā artrīta un osteoartrīta gadījumā



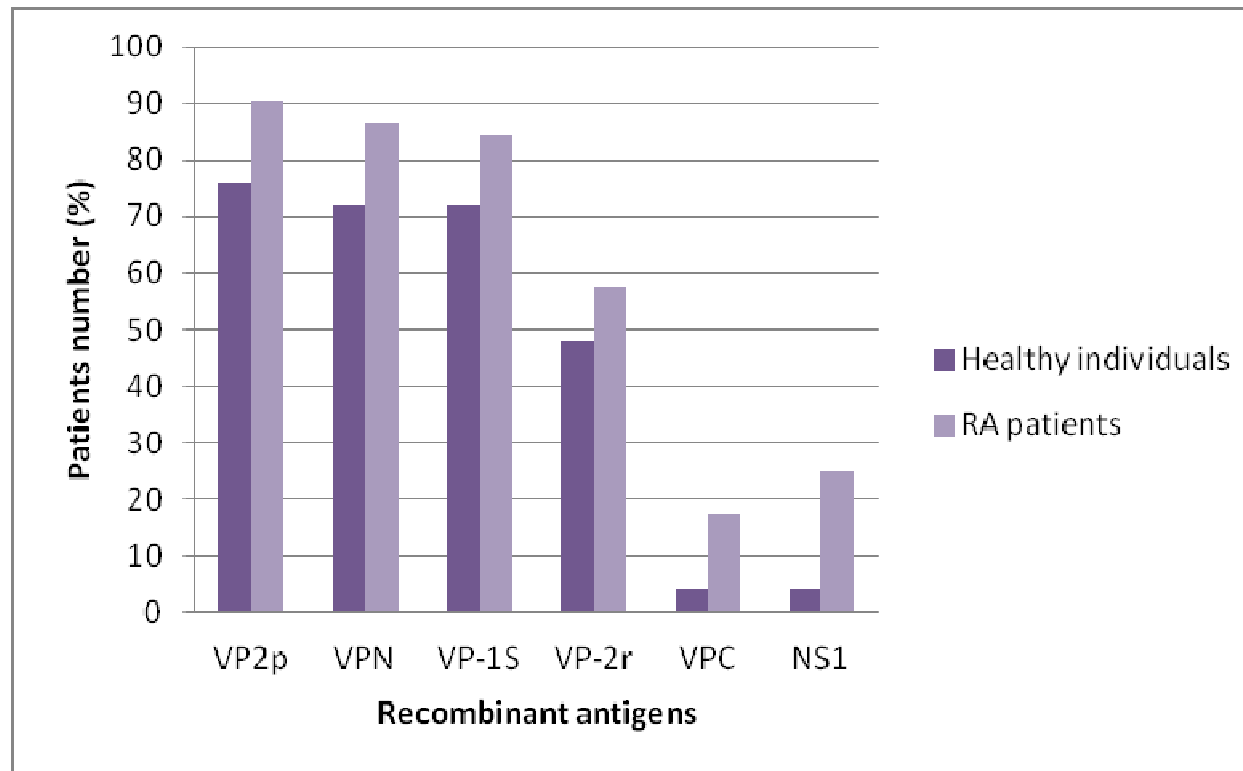
Normal and Arthritic Joints

Anti-B19 IgM un IgG klases antivielu sastopamība RA un OA slimnieku un veselu indivīdu serumos



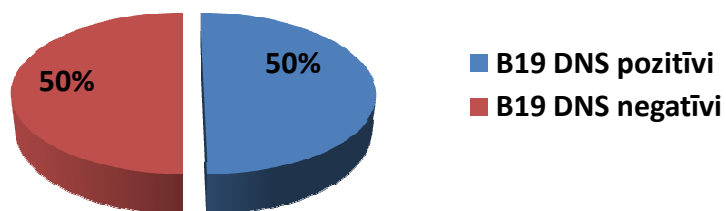
Anti-B19 IgM sastopamības atšķirība starp RA pacientu un veselu indivīdu grupām ($p=0.004$; odds ratio 7.79; 95% confidence interval 1.66-36.61) ir statistiski ticama

IgG klases antivielu pret dažādiem B19 antigēniem sastopamība RA slimnieku un veselu indivīdu serumā/plazmā

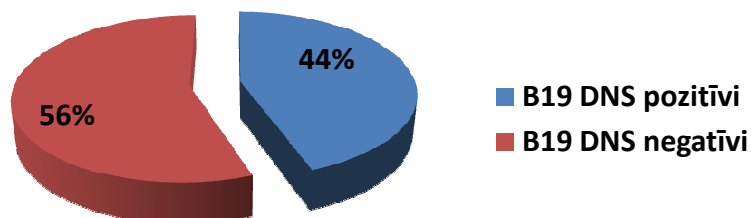


Parvovīrusa B19 genoma secības klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no RA, OA un veselu indivīdu asins plazmas

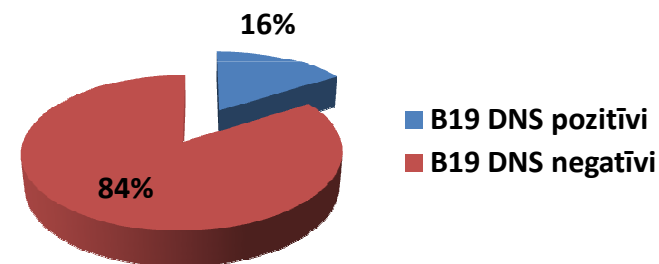
RA pacienti



OA pacienti

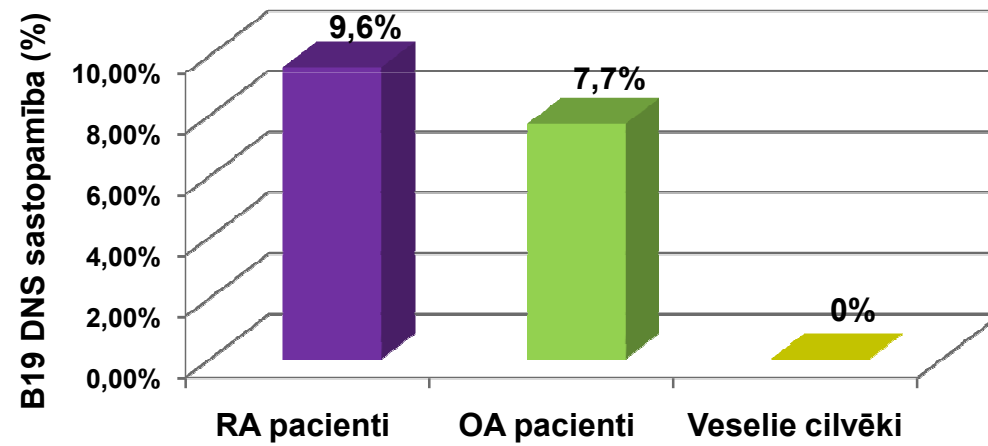


Veseli indivīdi

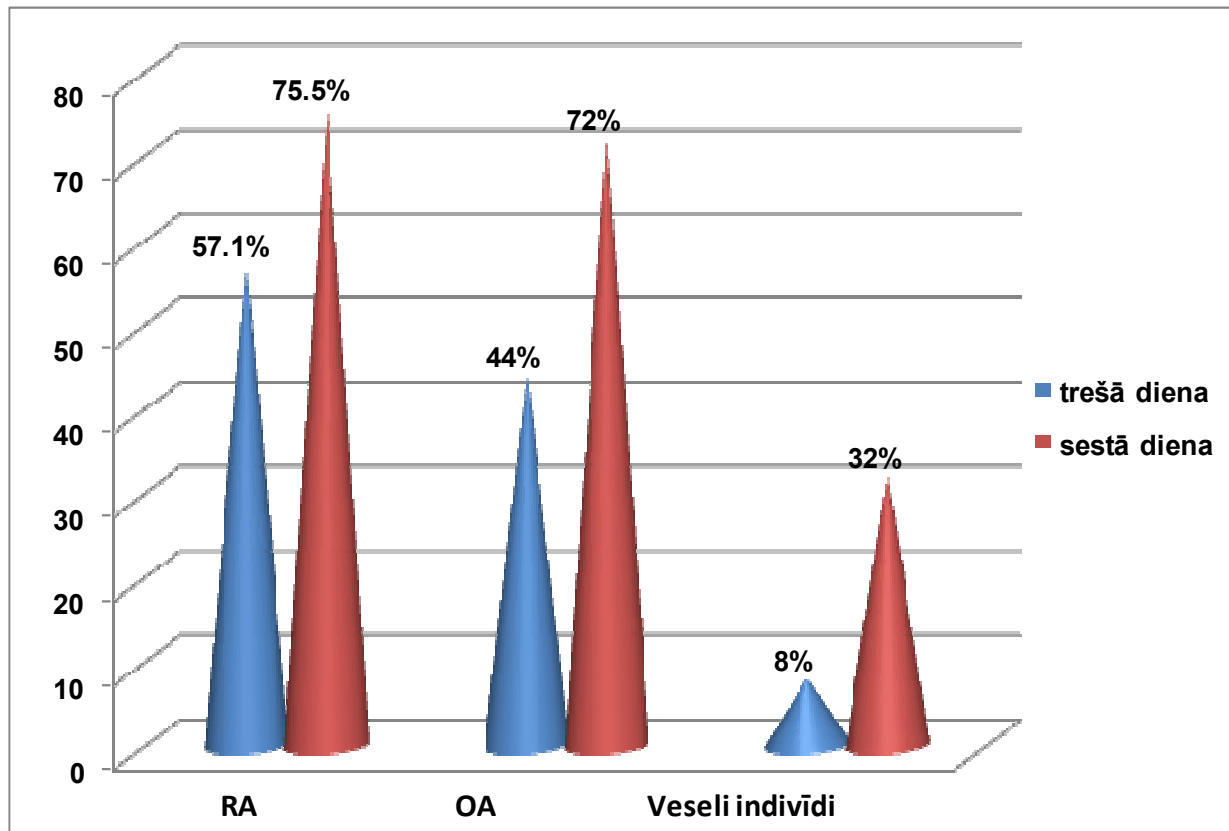


Vēro statistiski ticamu aktīvas infekcijas sastopamības atšķirību starp RA pacientu un veselu indivīdu grupām ($p < 0.001$; odds ratio 7.45; 95% confidence interval 2.32-25.84)

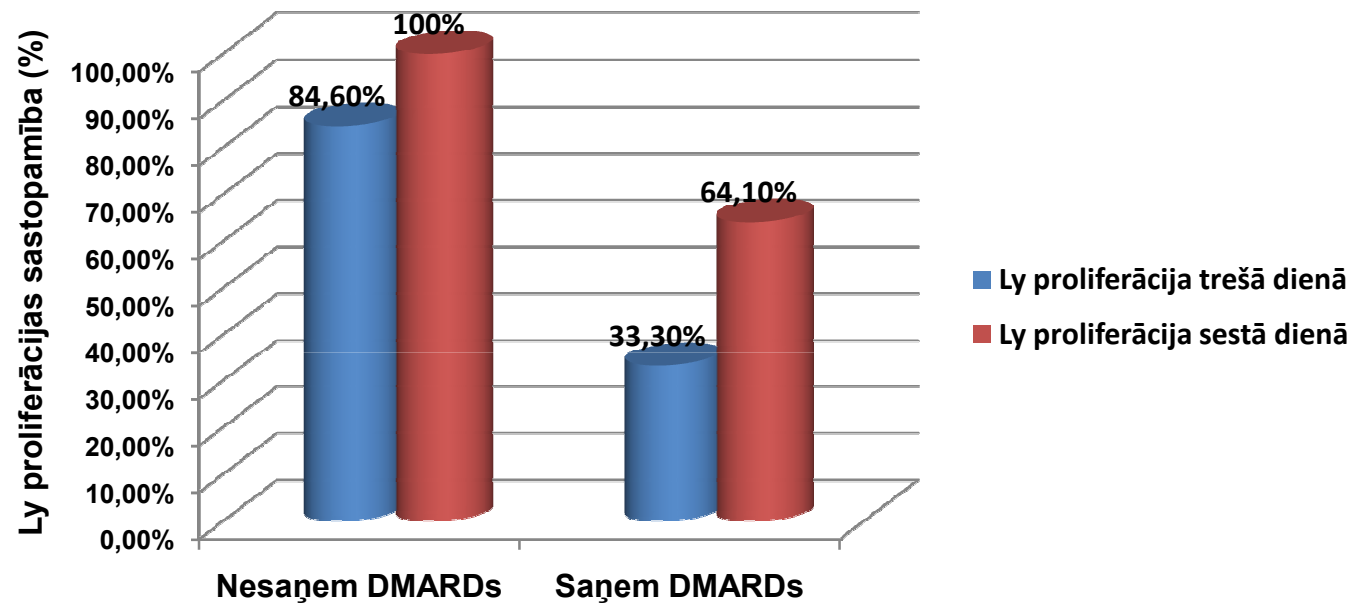
Parvovīrusa B19 genoma secības klātbūtne perifero asiņu leikocītu DNS paraugos



RA, OA pacientu un veselu indivīdu T limfocītu proliferatīvā atbilde uz parvovīrusa B19 antigēniem trešajā un sestajā kultivācijas dienā

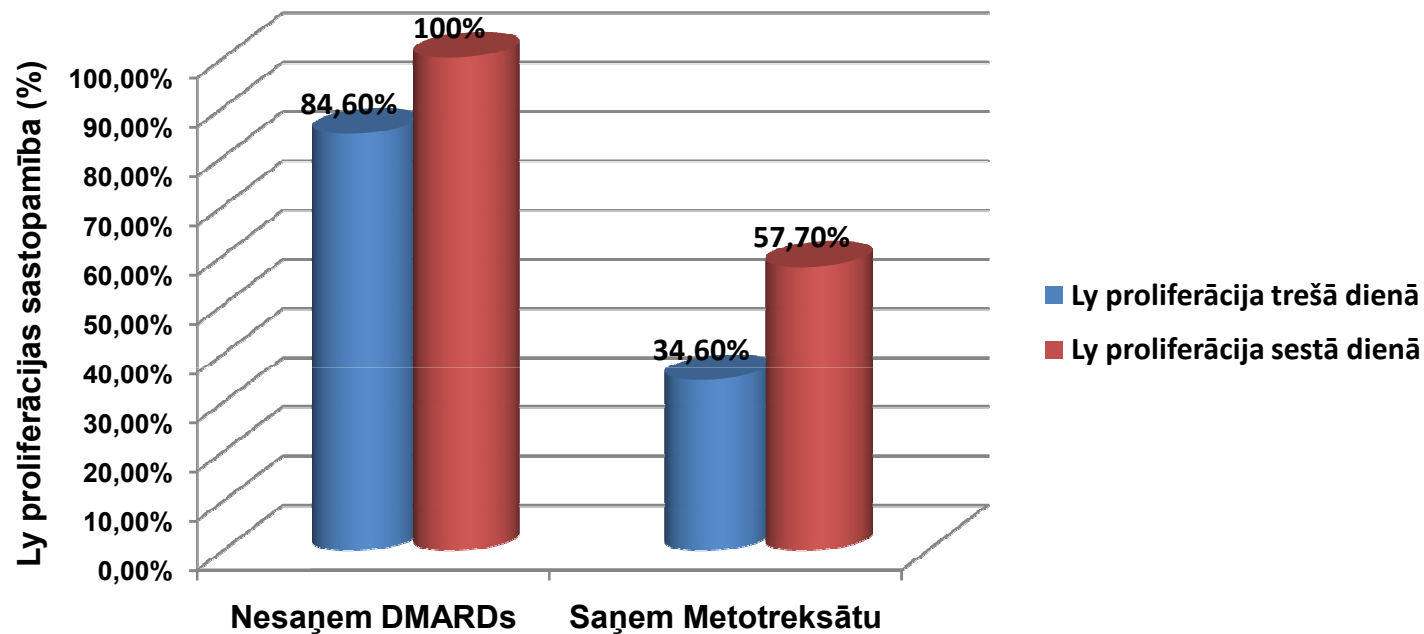


RA pacientu limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19 antigēniem atkarībā no saņemtās DMARDs terapijas



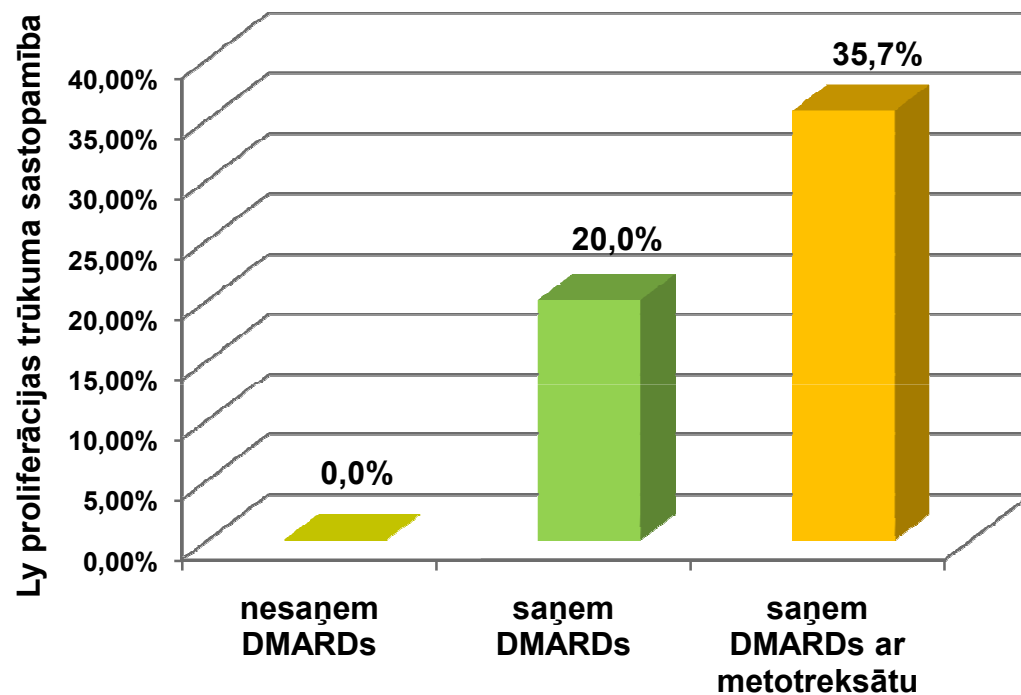
Vēro statistiski ticamu limfocītu proliferatīvās atbildes atšķirību gan trešajā ($p=0.019$; odds ratio 7.5; 95% confidence interval 1.45-38.85), gan sestajā dienā ($p=0.023$; odds ratio 1.54; 95% confidence interval 1.23-1.93) starp RA pacientiem, kuri saņem un nesaņem DMARDs

RA pacientu limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19 antigēniem atkarībā no saņemtās Metotreksāta terapijas



Vēro statistiski ticamu limfocītu proliferatīvās atbildes atšķirību gan trešajā ($p=0.005$; odds ratio 9.44; 95% confidence interval 1.69-52.73), gan sestajā kultivācijas dienā ($p=0.008$; odds ratio 1.73; 95% confidence interval 1.25-2.41) starp RA pacientiem, kuri saņem Metotreksātu un nesaņem DMARDs

RA pacientu ar aktīvu infekciju limfocītu proliferatīvās atbildes trūkums uz B19 antigēniem atkarībā no saņemtās terapijas



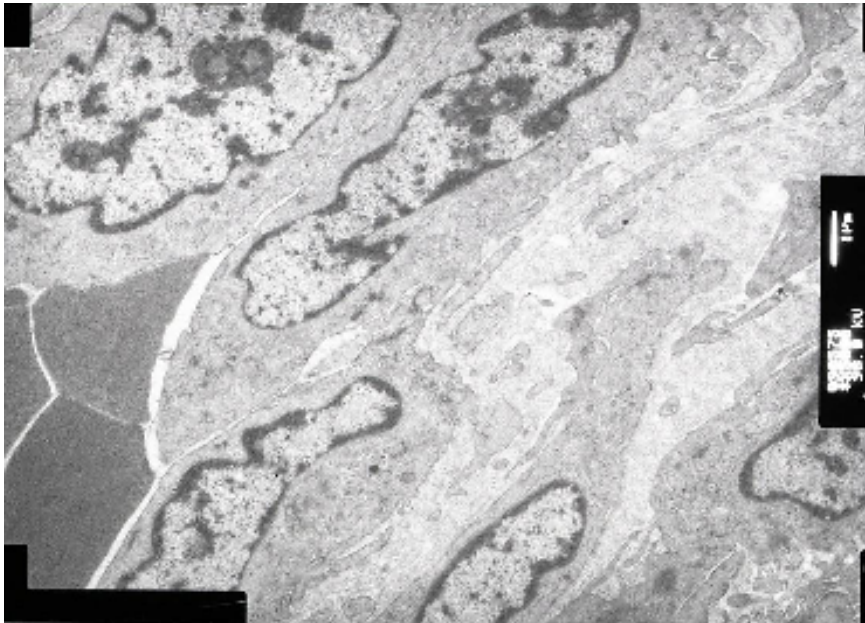
Slimības aktivitātes un agresivitātes rādītāji reimatoīdā artrīta slimniekiem ar parvovīrusa B19 latentas un aktīvas infekcijas marķieriem

- **DAS – 3,94 0,31**
- **CRP – 3,97 0,58 mg/L**
- **RF – 63,19 22,73 U/ml**
- **Anti-CCP –71,22±45,59 U/ml**
- **DAS – 5,52 0,21**
- **CRP – 47,3 9,73 mg/L**
- **RF - 267,37 59,64 U/ml**
- **Anti-CCP – 398,60±120,11 U/ml**

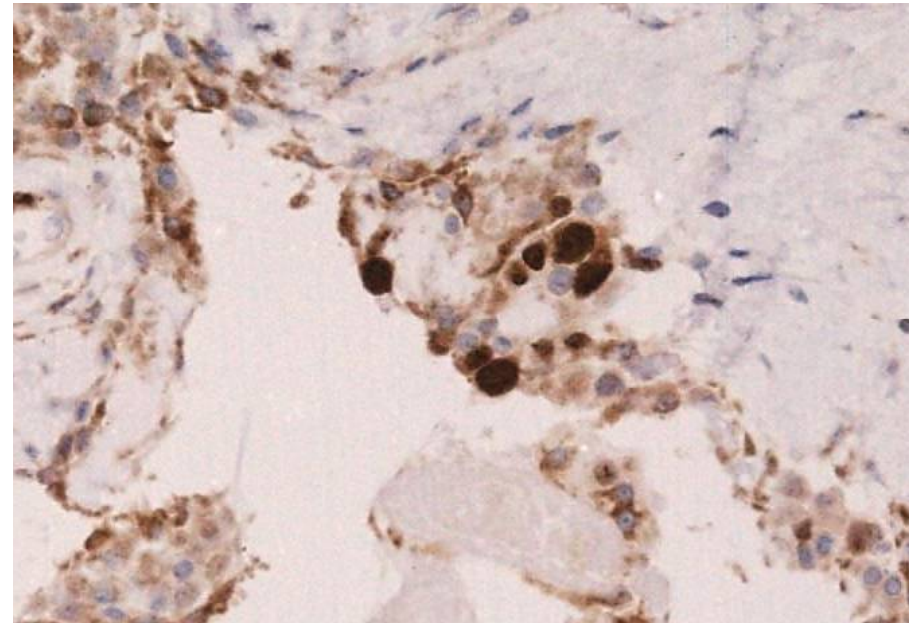
**Slimnieki ar B19 latentas
infekcijas marķieriem**

**Slimnieki ar B19 aktīvas
infekcijas marķieriem**

Izmaiņas reimatoīdā artrīta sinoviālajos audos

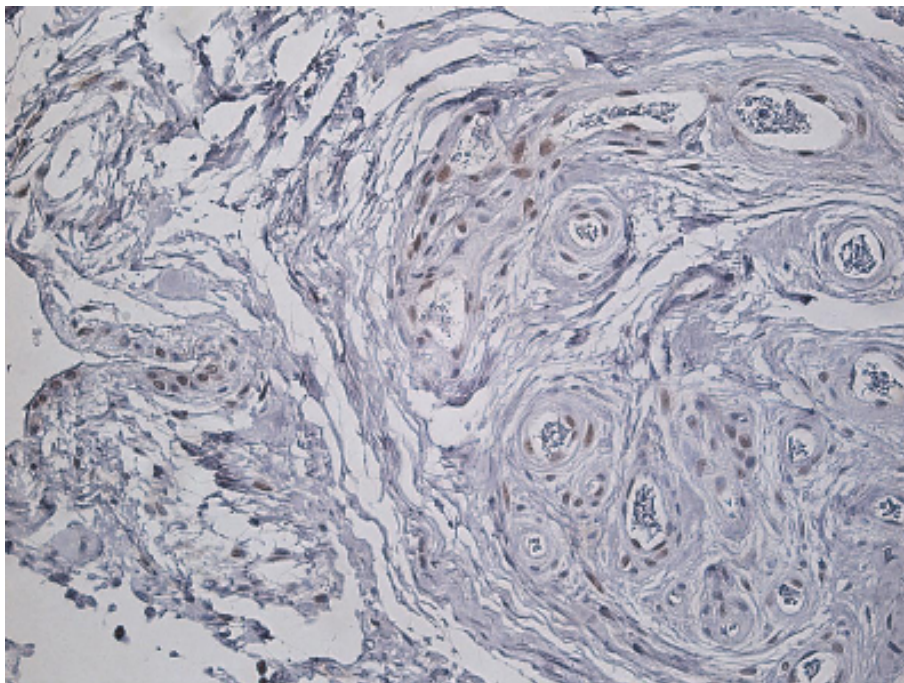


Šūnu proliferācija, blīvs sinoviocītu izvietojums

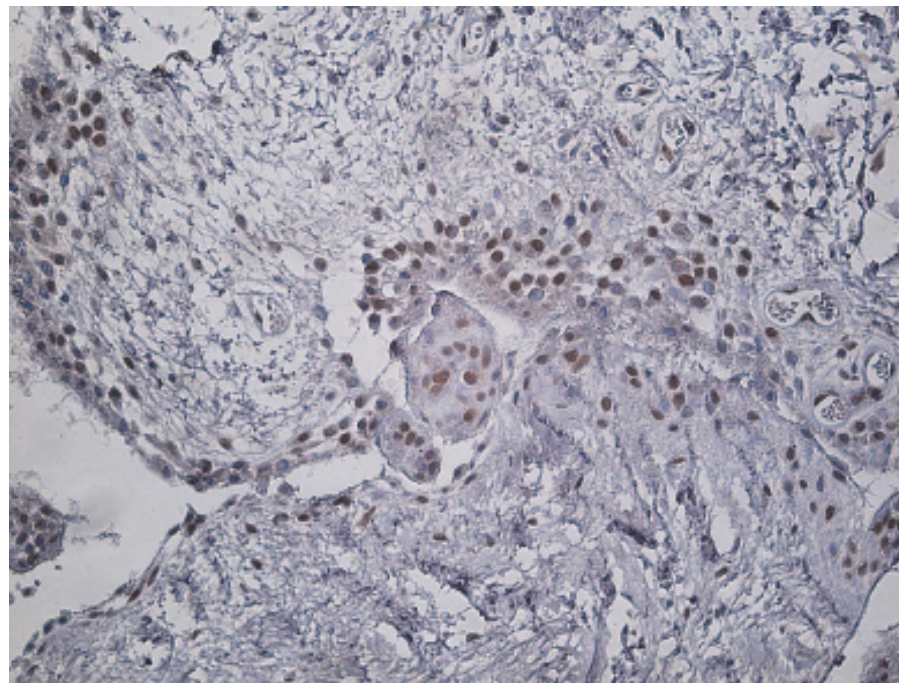


Šūnu proliferācijas marķiera ekspresija sinoviocītu kodolos, imūnhistoķīmiskā reakcijā izmantojot anti-Ki-67 antivielu

Parvovīrusa B19 klātbūtne (antigēnu ekspresija) OA slimnieku bojātās locītavas sinovija audos

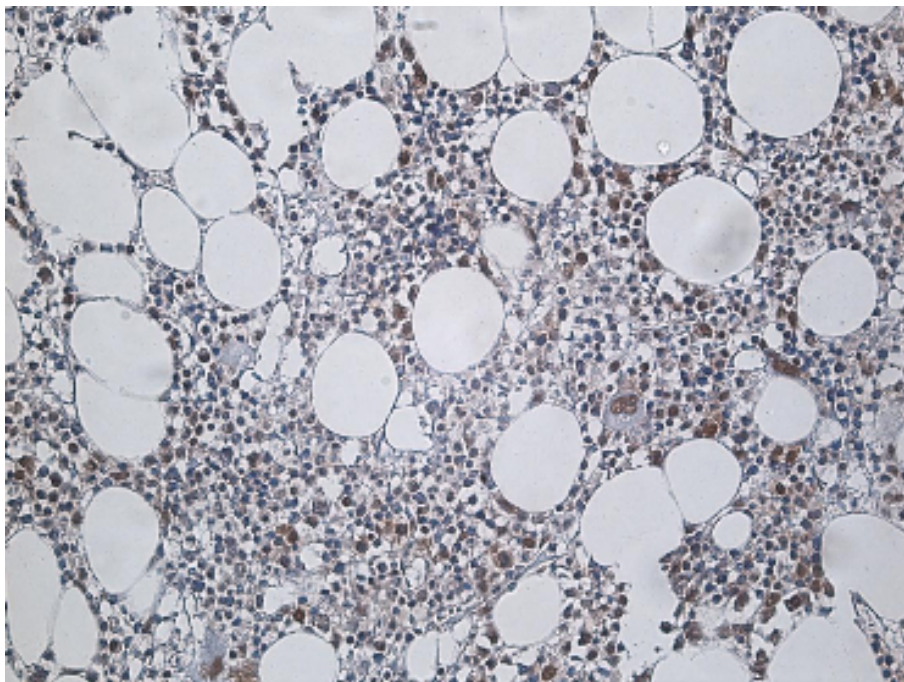


Imūnekspressiju novēro sinoviocītu, asinsvadu endoteliocītu un miocītu kodolos, imūnhistoķīmiskā reakcijā izmantojot anti-parvoB19 antivielu. x 250.

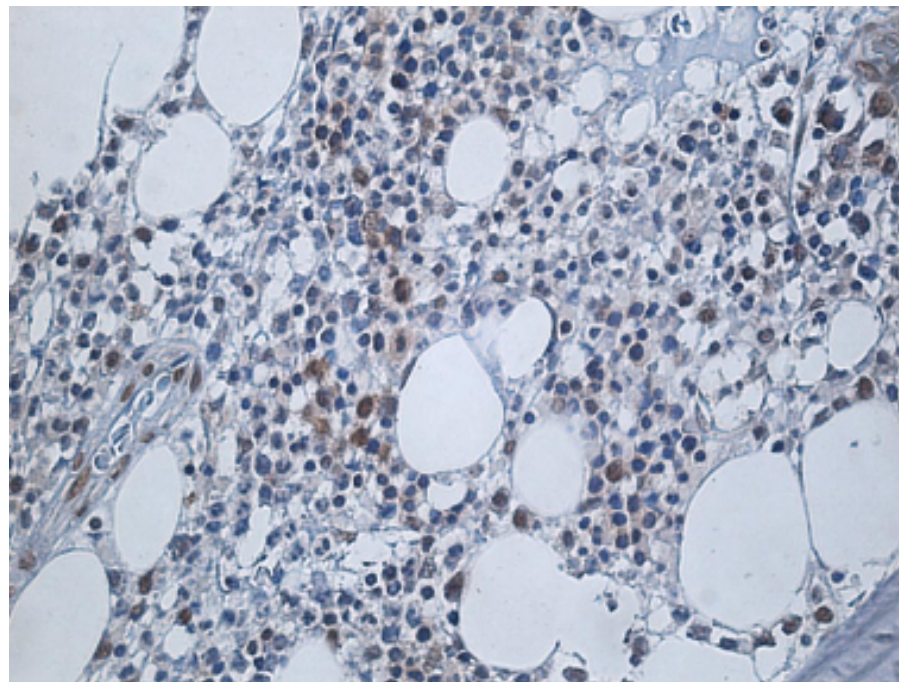


Imūnekspressiju novēro sinoviocītu kodolos, imūnhistoķīmiskā reakcijā izmantojot anti-parvoB19 antivielu. x 250.

Parvovīrusa B19 klātbūtne (antigēnu ekspresija) OA slimnieku bojātās locītavas sarkanajās kaula smadzenēs

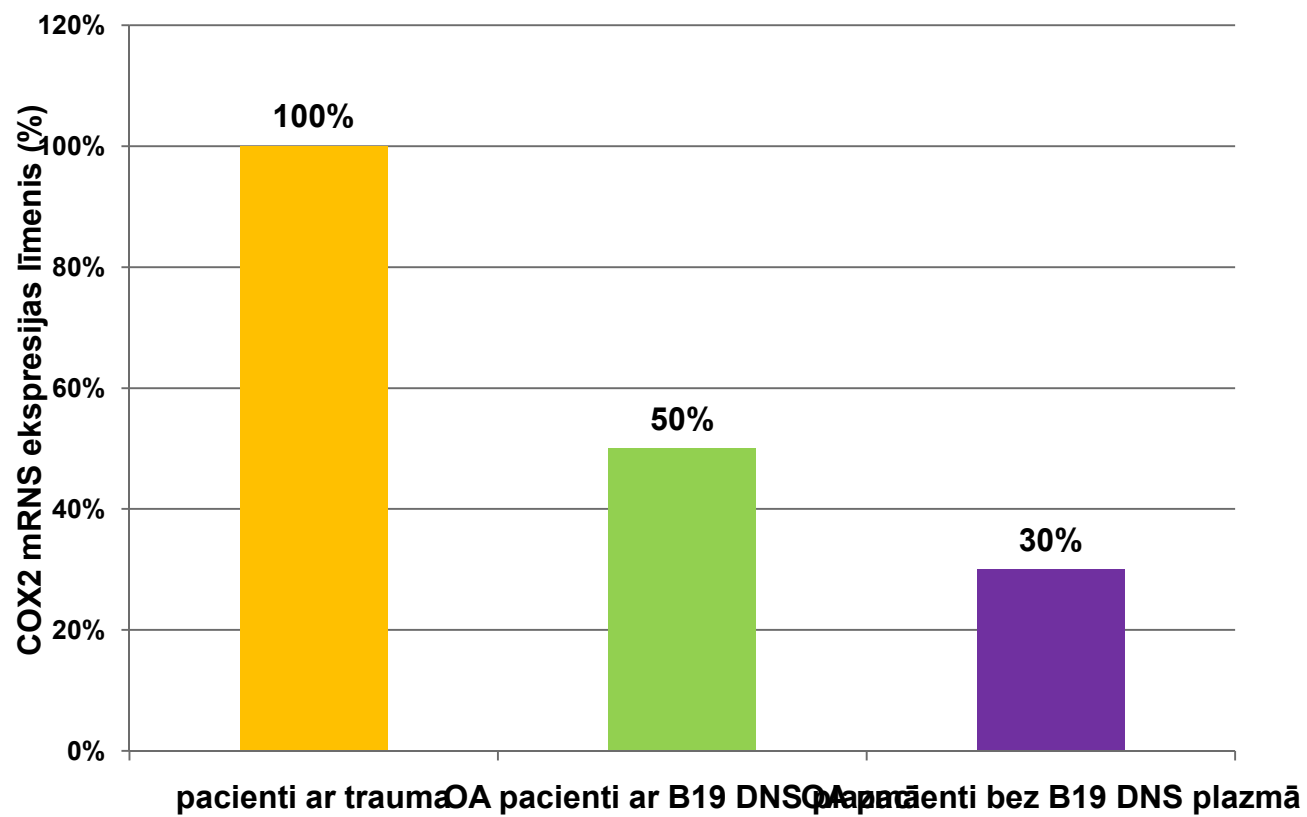


Porainā kaulviela. Sarkanās kaula smadzenes; imūnekspressiju ar anti-parvoB19 antivielu novēro asins šūnu kodolos. x 250.

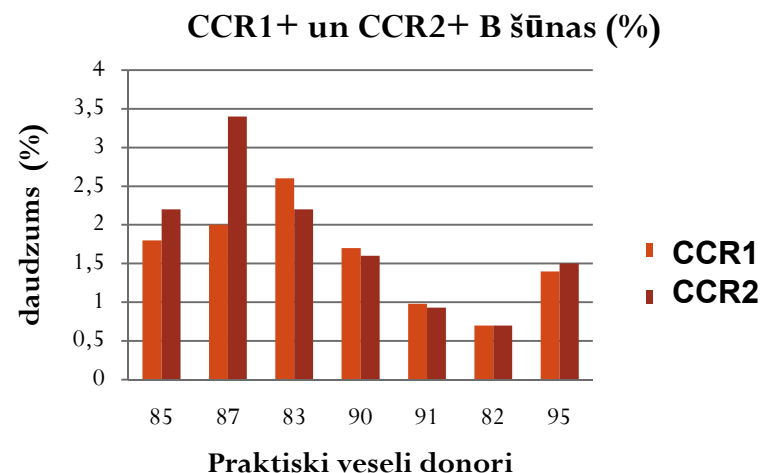
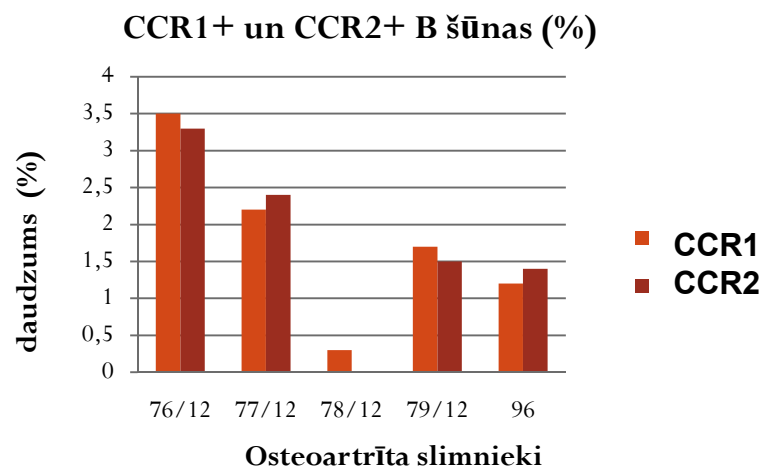


Sarkanās kaula smadzenes; imūnekspressiju ar anti-parvoB19 antivielu novēro asins šūnu kodolos, barotājartērijas endoteliocītu un miocītu kodolos. x 400.

COX2 mRNS ekspresijas līmenis sinoviālajos audos



Hemokīnu CCR1 un CCR2 receptorus saturošo šūnu daudzums perifēro asiņu B šūnās

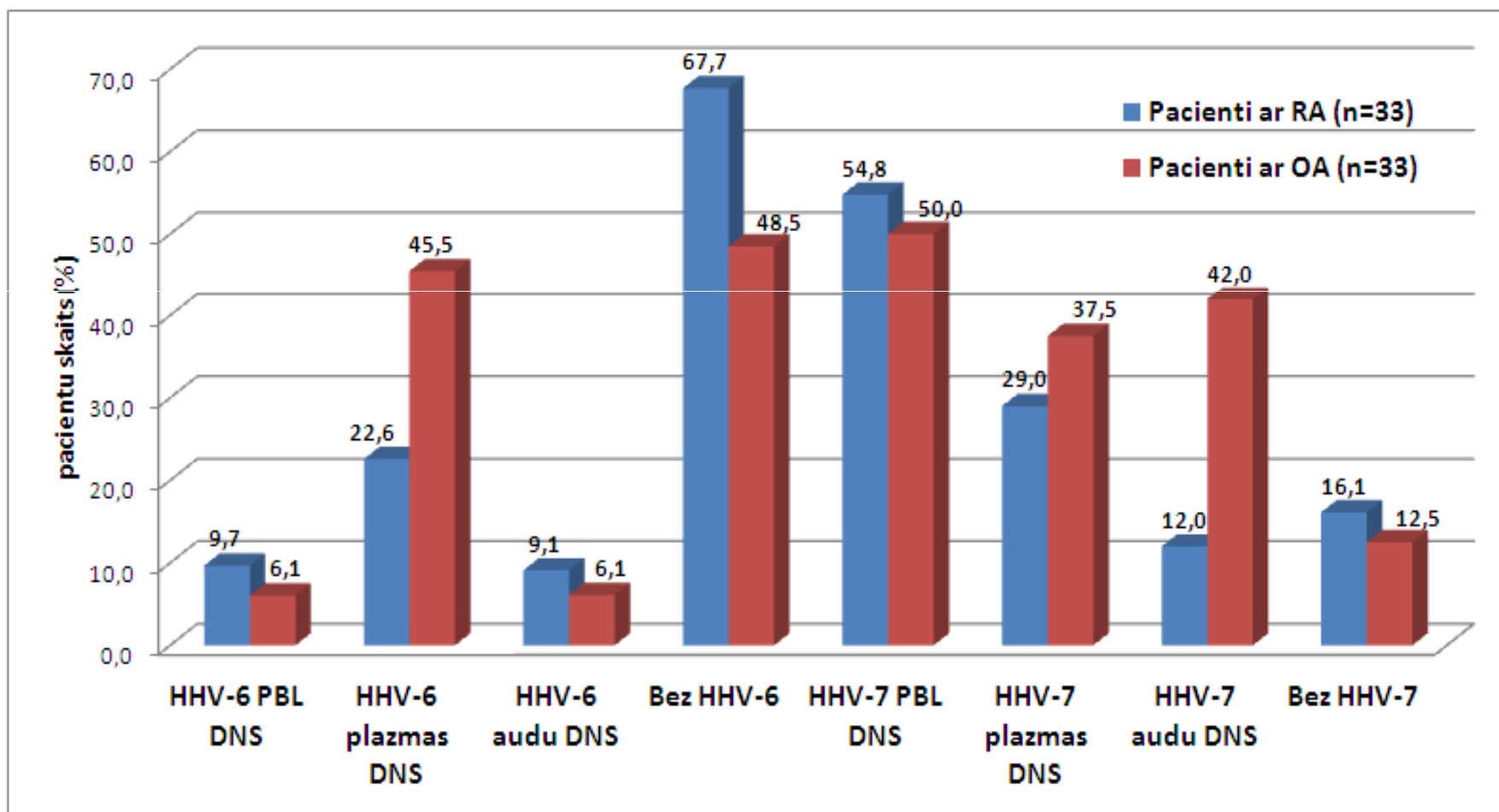


OA Nr.	76/12	77/12	78/12	79/12	96/12
HHV-6 asinīs	pozitīvs	pozitīvs	negatīvs	negatīvs	negatīvs
HHV-6 plazmā	pozitīvs	pozitīvs	negatīvs	negatīvs	negatīvs
HHV-7 asinīs	pozitīvs	pozitīvs	negatīvs	pozitīvs	pozitīvs
HHV-7 plazmā	pozitīvs	negatīvs	negatīvs	pozitīvs	na
EBV asinīs	pozitīvs	pozitīvs	negatīvs	negatīvs	pozitīvs
EBV plazmā	negatīvs	negatīvs	negatīvs	negatīvs	na

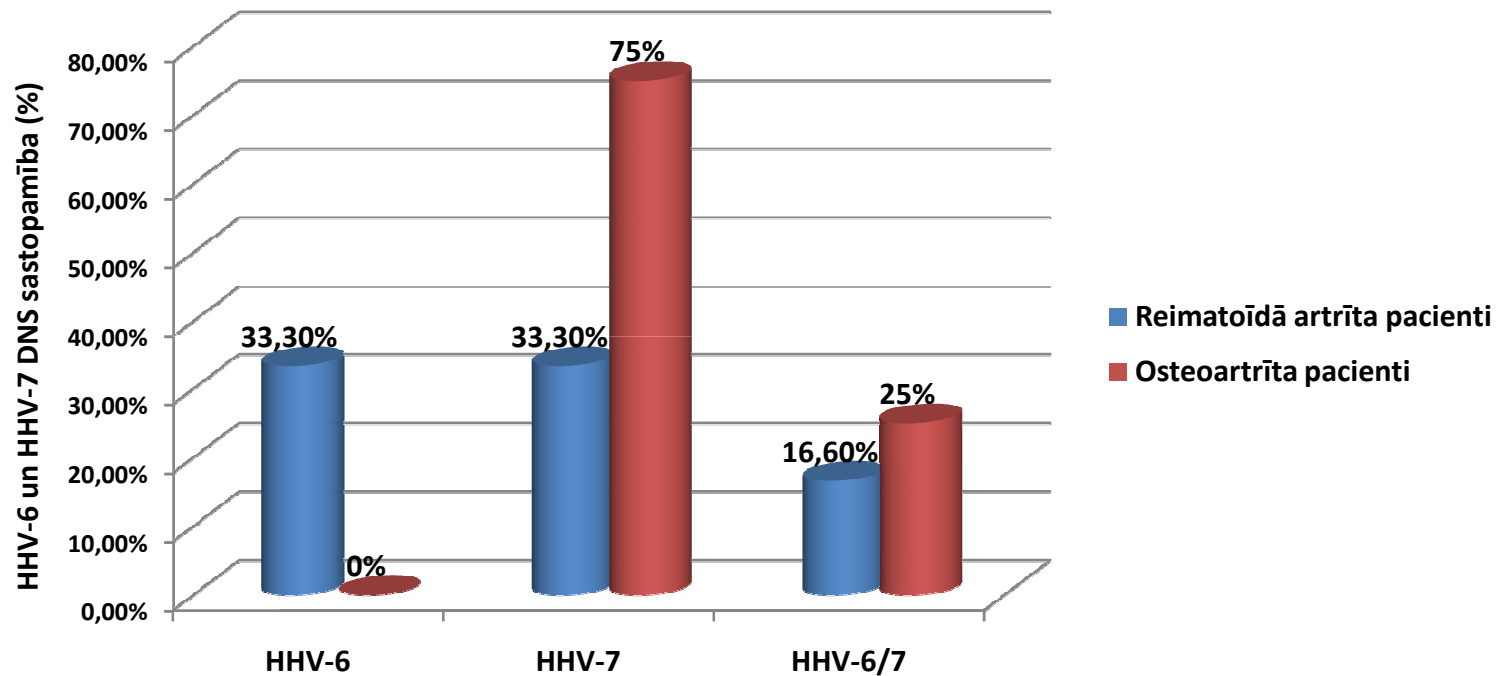
Donora Nr.	85	87	83	90	91	82	95
Vecums	23	28	46	55	53	25	72
HHV-6	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
HHV-7	na	na	na	na	na	na	na
EBV	poz.	poz.	poz.	poz.	poz.	poz.	neg.

HHV-6, HHV-7 un EBV vīrusu genomu secību klātbūtne DNS, kas izolēta no OA slimnieku un praktiski veselu donoru perifēro asiņu šūnām

HHV-6 un HHV-7 genoma secību sastopamība pacientiem ar RA un OA

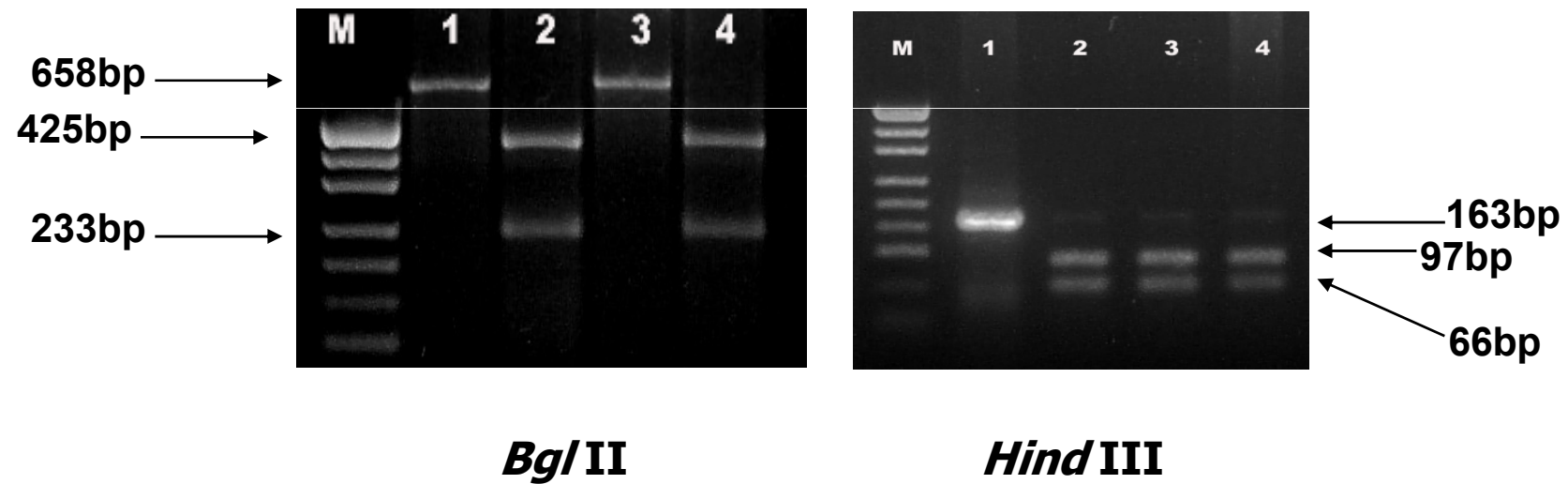


HHV-6/HHV-7 infekcijas sastopamība sinoviālajā šķidrumā un sinoviālajos audos RA un OA pacientiem

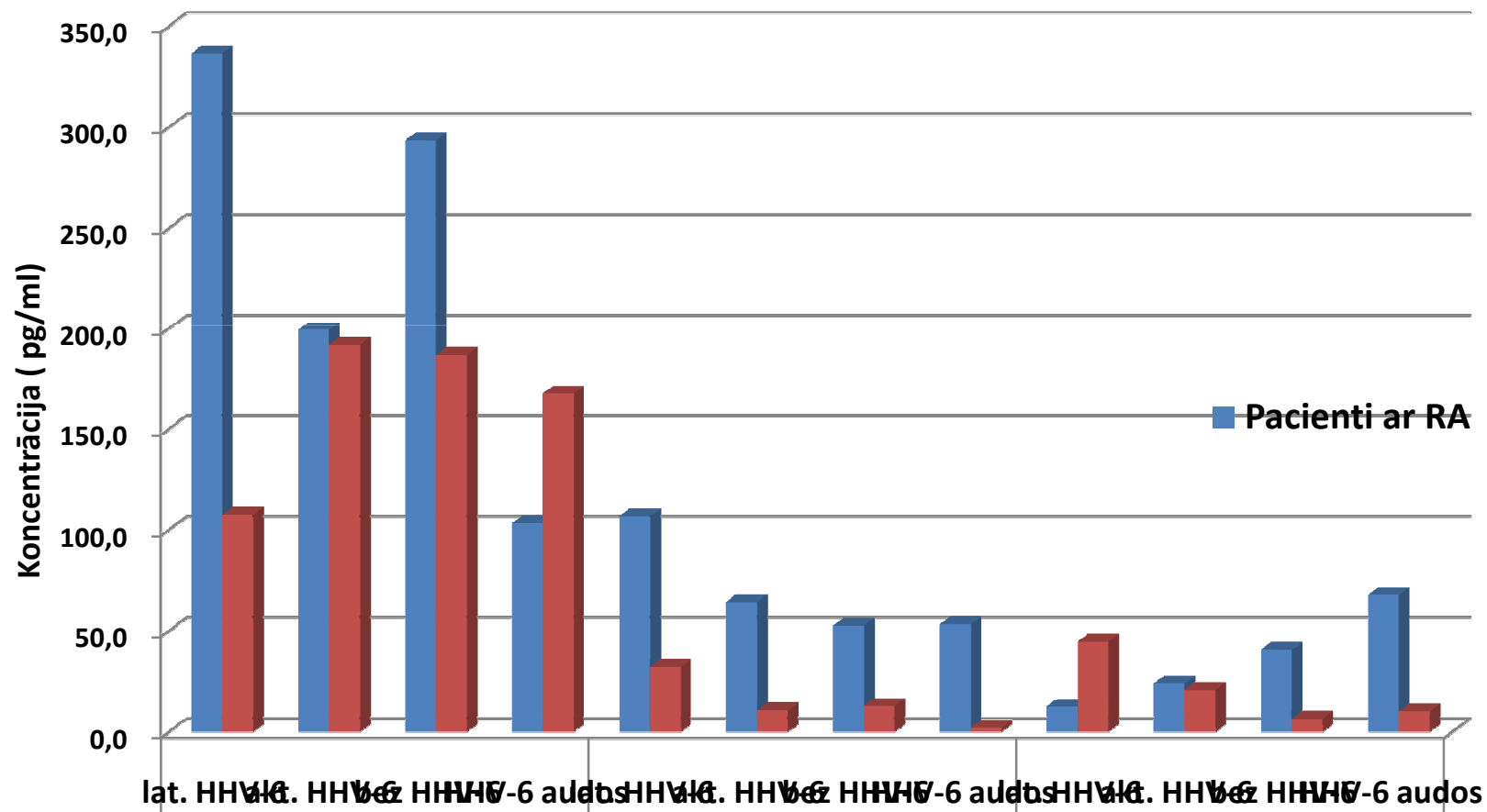


Biežāk HHV-6 monoinfekciju konstatē RA pacientiem, salīdzinot ar OA pacientiem ($p < 0,0001$).

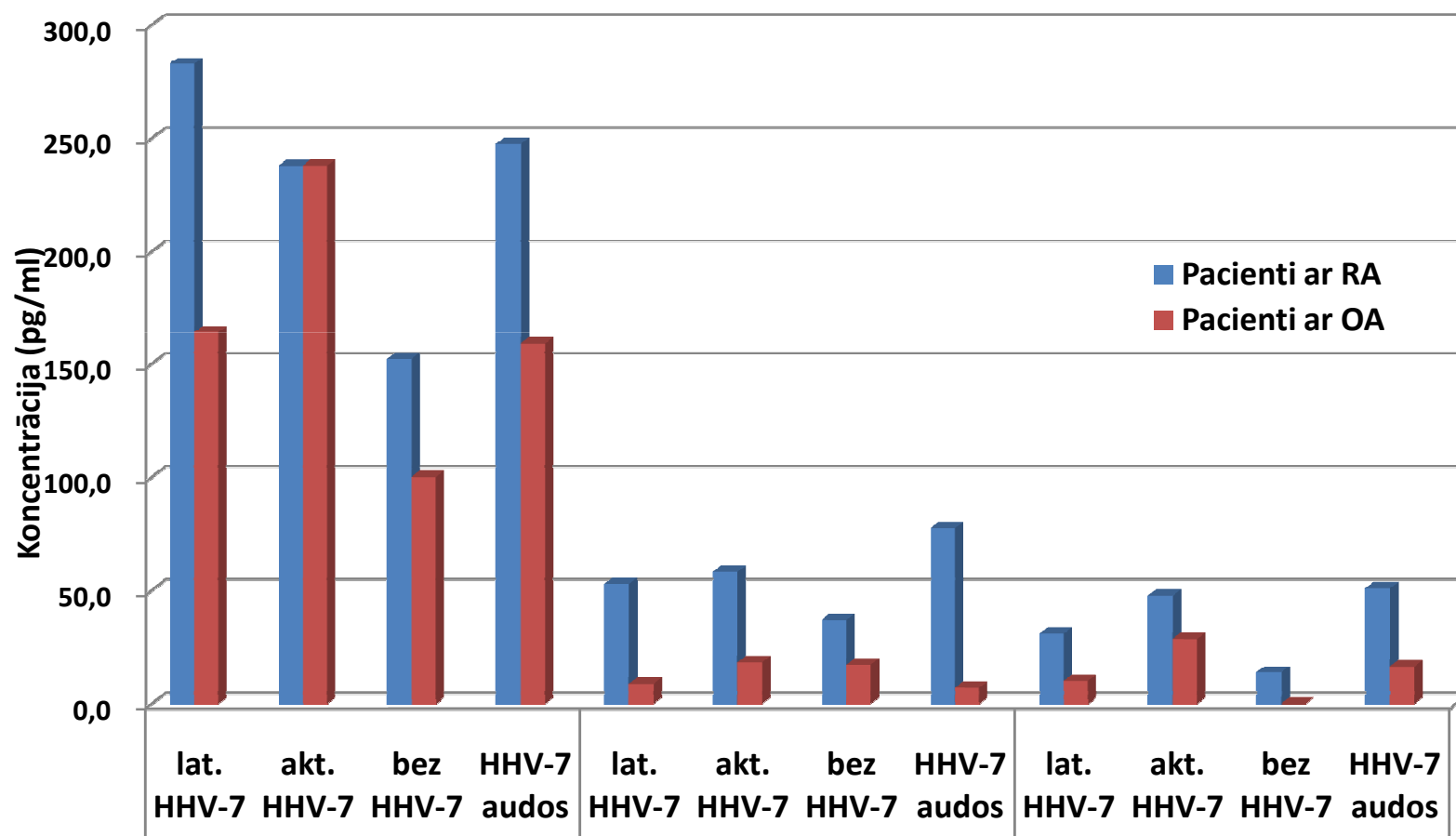
LATVIJĀ PREVALĒJOŠAIS IR HHV-6 B TIPS



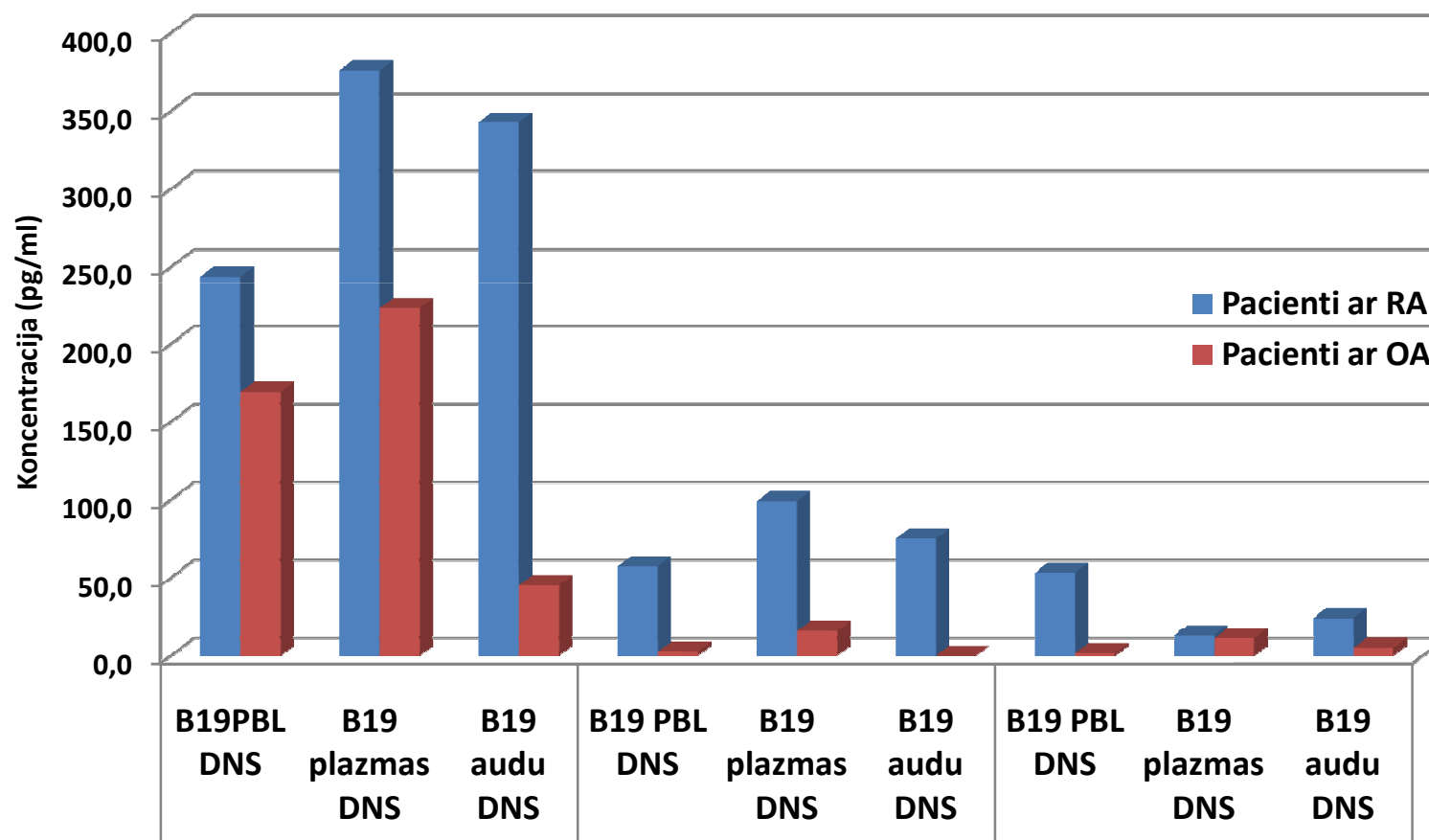
Interleikīnu ekspresijas līmenis pacientiem ar RA un OA atkarībā no HHV-6 infekcijas klātbūtnes un aktivitātes fāzes



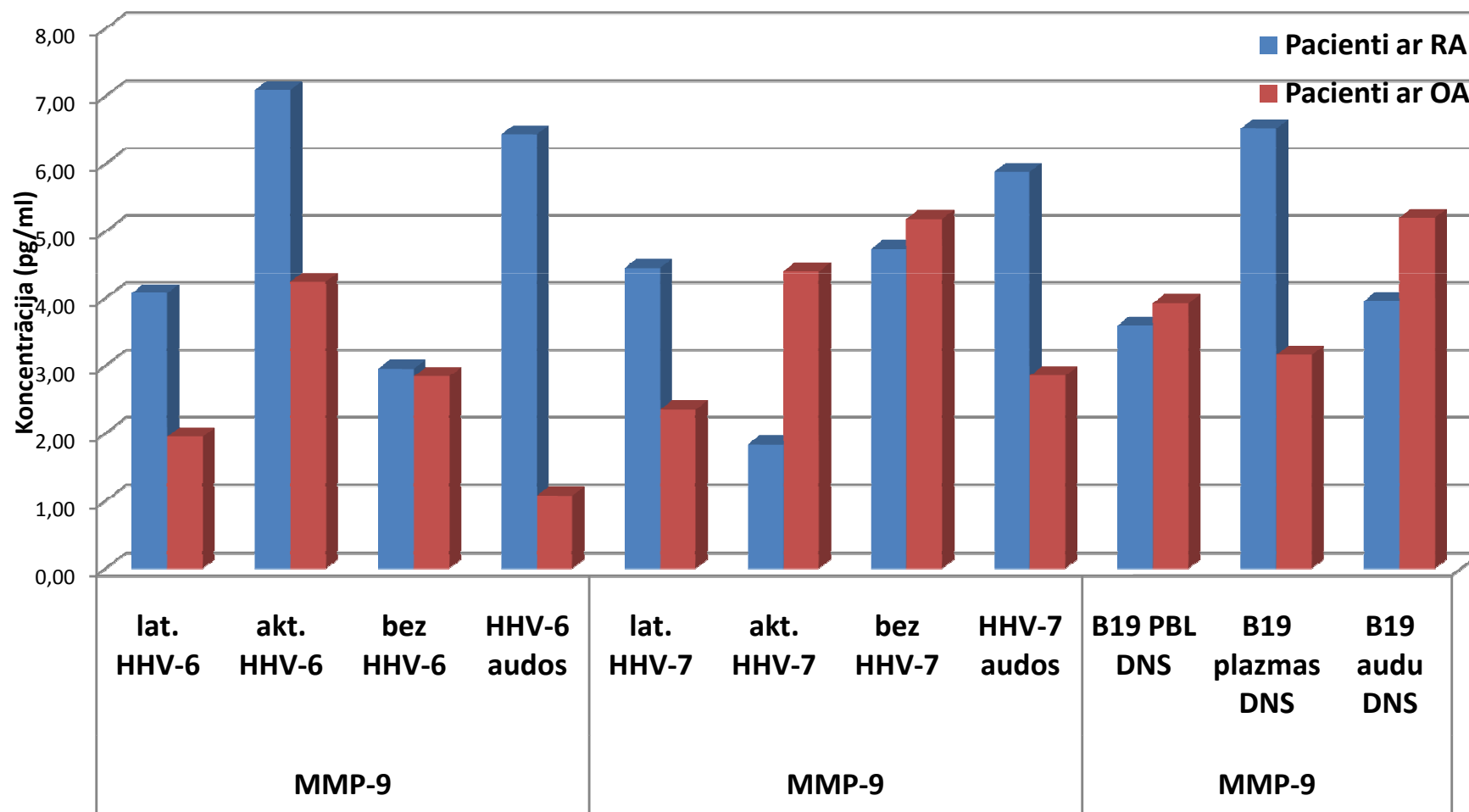
Interleikīnu ekspresijas līmenis pacientiem ar RA un OA atkarībā no HHV-7 infekcijas klātbūtnes un aktivitātes fāzes



Interleikīnu ekspresijas līmenis pacientiem ar RA un OA atkarībā no B19 klātbūtnes



MMP-9 ekspresijas līmenis pacientiem ar RA un OA atkarībā no HHV-6, HHV-7 un B19 klātbūtnes



9.2 apakšprojekta uzskaitāmie rezultāti

Publicētie raksti:

- Kadiša A, Bratslavskā O, Kozireva S, Studers P, Lejnieks A, Murovska M. Parvovīrusa B19 infekcija osteoartrīta slimniekiem. *RSU Zinātniskie raksti 2011 Internā medicīna Ķirurģija Medicīnas bāzes zinātnes Stomatoloģija Farmācija*, 1.sējums, 2012: 249-254.

Iesniegtie raksti:

- Bratslavskā O., Kadisa A., Kozireva S., Pavlova E., Studers P., Kakurina N., Lejnieks A., Murovska M. Dependence of rheumatoid arthritis activity and aggressivity on the presence of parvovirus B19 infection markers. Submitted to „Arthritis Care & Research” (ACR-12-0709).

Sagatavotie manuskripti:

- Bratslavskā O., Kozireva S., Kadisa A., Pavlova E., Kakurina N., Lejnieks A., Murovska M T-lymphocytes' proliferative response to human parvovirus B19 antigens in patients with rheumatoid arthritis.

Zinātniski populāri raksti:

- Murovska M. Vīrusu infekciju loma dzīves kvalitāti apdraudošu slimību attīstībā. *Latvijas Ārsts*, 2012(7/8):16-19.

Publicētās tēzes:

Kadiša A., Groma V., Studers P., Murovska M., Lejnieks A. Reimatoīdā artrīta un osteoartrīta morfoloģiskās īpatnības. *RSU Zinātniskā konference, 2012.gada 29.-30.marts. Tēzes, 2012: 177.*

Bratslavska O., Kadisa A., Kozireva S., Pavlova E., Kakurina N., Lejnieks A., Murovska M. Dependence of rheumatoid arthritis disease aggressivity and activity on the presence of parvovirus B19 infection markers. *6-9 June, Berlin, Ann Rheum Dis 2012; 71(suppl 3): 494.*

Bratslavska O., Kadisa A., Kozireva S., Pavlova E., Studers P., Lejnieks A., Murovska M. The influence of methotrexate on adaptive immunity against parvovirus B19 in patients with rheumatoid arthritis. *6-9 June, Berlin, Ann Rheum Dis 2012; 71(suppl 3): 493.*

Raksti, kas publicēti par programmā „Medicīna” iegūtajiem rezultātiem:

Chapenko S., Krumina A., Logina I., Rasa S., Chistjakovs M., Sultanova A., Viksna L., Murovska M. Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus B19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Adv Virol, 2012; 2012:205085. Epub 2012 Aug 13 (DOI:10.1155/2012/2050850).*

Chapenko S., Trociukas I., Donina S., Chistyakov M, Sultanova A., Gravelina S., Lejniece S., Murovska M. Relationship between beta-herpesviruses reactivation and development of complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Med Virol, 2012; 84(12): 1953-1960.*

9.2 apakšprojekta izpildītāji

Olga Bracslavska, Dr.med.

Valērija Groma, Dr.habil.med.

Svetlana Kozireva, Dr.biol.

Zaiga Nora-Krūkle, Dr.med.

Irina Holodņuka, Dr.biol.

Pēteris Studers, Dr.med.

Aivars Lejnieks, Dr.med.

Modra Murovska, Dr.med.

Anda Kadiša,

Santa Rasa

Jeļena Pavlova,

Irina Maksimova,

Gunita Kučere

Paldies par uzmanību!

