جامعة الإمارات العربية المتحدة
United Arab Emirates University

UAEU

تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

مناقشة أطروحة الدكتوراه

**العنوان**

***بحث واستكشاف ديناميكية عدوى فيروس Epstein-Barr الأولية باستخدام نموذج الارانب الجديد***

**للطالب**

نارندرن ريجورمان

**المشرف**

ا. د. جلفراز خان

قسم الاحياء الدقيقة وعلم المناعة

كلية الطب والعلوم الصحية

**المكان والزمان**

**4:00 مساء**

**الثلاثاء، 4 أكتوبر 2022**

**قاعة يناح**

**عبر الانترنت (Microsoft Teams)**

Click here to join the meeting

**الملخص**


فيروس ابشتاين بار (Epstein-Barr virus (EBV هو فيروس هربس شائع محمول بدون أعراض من قبل أكثر من 90% من سكان العالم. ومع ذلك، في ظروف معينة، يمكن أن يؤدي الفيروس إلى أمراض تهدد الحياة. وعلى الرغم من ذلك، فأن العديد من الجوانب الأساسية لبيولوجيا والآلية التي يتسبب بها هذا الفيروس في إحداث أمراض لا تزال غير معروفة. كانت إحدى العقبات الرئيسية هي عدم وجود نموذج حيواني صغير مناسب لدراسة العدوى بفيروس EBV. لقد أظهرنا مؤخراً أن الأرانب السليمة عرضة للإصابة بفيروسEBV، وأن الفيروس يحدث عدوى كامنة طويلة الأمد كالتي تظهر عادة في البشر. كان الهدف الرئيسي من هذه الرسالة هو تحديد الأحداث المبكرة لعدوى EBV الأولية باستخدام نموذج أرانب جديد لعدوى EBV. بالإضافة إلى ذلك، تم استخدام نموذج الأرانب لتقييم فعالية لقاح الجسيمات الشبيهة بالفيروسات المبني على فيروس EBV.

في هذه الدراسة، تم حقن EBV عن طريق الوريد في أرانب مجموعة التجربة، وتم حقن محلول ملحي PBS في أرانب المجموعة الضابطة، مع وبدون تثبيط المناعة. باستخدام تقنيات نسيجية وبيوكيميائية وجزيئية متنوعة، تم تحليل البلازما وخلايا الدم وحيدة النواة (PBMCs) والطحال من الأرانب. تم التحقيق في العديد من الجوانب الهامة المتعلقة بالعدوى الأولية لـ EBV. أشارت النتائج إلى أن كلا من الحيوانات ذات الكفاءة المناعية والمناعة المثبطة كانت سريعة التأثر بالعدوى بـ EBV عند الحقن في الوريد. ومع ذلك، في الحيوانات ذات المناعة المثبطة، لاحظنا تضخماً ملحوظاً في الطحال وانتشار للعدوى. بعد الإصابة الأولية بـ EBV، أصاب الفيروس الخلايا البائية الساذجة (IgM+, CD20+, CD21+, CD79a+). عبرت خلايا الطحال البائية المصابة عن مجموعات متفاوتة من البروتينات الفيروسية الكامنة (EBER+, EBNA1+, EBNA2+, LMP1+)، وبدرجات أقل، البروتينات الفيروسية التحللية (BZLF1+). وعلى نحو بارز، لم تتم ملاحظة التعبير المشترك للبروتينات الفيروسية الكامنة والتحللية معاً. الخلايا المصابة في النوع 1/0 من العدوى الكامنة (EBER+)كانت صغيرة وتتكاثر (Ki67+). على النقيض، الخلايا المصابة في النوع 3/2 من العدوى الكامنة (LMP1+) كانت كبيرة ولا تتكاثر (Ki-67-) وp53+ . أخيرا، تمت ملاحظة الخلايا البائية المصابة بشكل شائع في بصيلات الطحال، لكن هذه الخلايا البائية لم تعبر عن علامة المركز الجرثومية BCL-6.

نظراً لأن EBV مرتبط بالتسبب بعدد من الحالات الخبيثة وغير الخبيثة، يمكن للقاح الوقائي ضد هذا الفيروس أن يساعد في تقليل عبء العديد من هذه الامراض. في السابق، تم الإبلاغ عن أن لقاح الجسيمات الشبيهة بالفيروسات المبني على فيروس EBV كان مولداً قوياً للمناعة وأنتج استجابة خلطية قوية في الفئران. ومع ذلك، نظراً لأن EBV لا يصيب الفئران، فإنه لا يمكن تقييم فعالية لقاح الجسيمات الشبيهة بالفيروسات المبني على فيروس EBV في منع عدوى EBV. وبالتالي، بالنسبة للهدف الرئيسي الثاني للمشروع، تم استخدام نموذج الأرانب لعدوى EBV لتقييم فعالية لقاح الجسيمات الشبيهة بالفيروسات المبني على فيروس EBV. تم تحصين الحيوانات عن طريق الحقن العضلي، وتم حقن محلول ملحي PBS في المجموعة الضابطة. ثم تم تحدي الحيوانات بـ EBV. الحيوانات التي تلقت جرعتين من لقاح الجسيمات الشبيهة بالفيروسات المبني على فيروس EBV أظهرت استجابة أعلى من الأجسام المضادة ضد إجمالي المستضدات الفيروسية الخاصة بـ EBV مقارنة بالحيوانات التي تلقت جرعة واحدة فقط. كما أن الحيوانات المطعمة أظهرت أيضا الغلوبولين المناعي IgM و IgG ضد مستضدات الضد الخاصة بـ EBV (VCA و EBNA1). أشار تحليل الدم والطحال الذي تم إجراؤه لتحديد عدد نسخ EBV إلى ان الحمل الفيروسي فيهما كان أقل بشكل كبير في الحيوانات التي تلقت جرعتين من أن لقاح الجسيمات الشبيهة بالفيروسات المبني على فيروس EBV.

في الختام، أظهرت هذه الدراسة أن العدوى الأولية لـ EBV في الجسم الحي، تؤدي إلى استهداف الفيروس للخلايا البائية الساذجة، والتي تظهر بدورها أوقات استجابة متفاوتة. علاوة على ذلك، تتكاثر مجموعة من الخلايا المصابة في الجريبات اللمفاوية، ولكن لا يبدو أنها تعبر عن علامة المركز الجرثومية. أثار لقاح الجسيمات الشبيهة بالفيروسات المبني على فيروس EBV استجابة الجسم المضاد لمستضدات EBV، لكن اللقاح لم ينجح في منع العدوى الأولية لـ EBV. تشير نتائج هذه الدراسة مجتمعة إلى انه يمكن استخدام نموذج الأرانب لعدوى EBV لتوضيح بيولوجيا EBV وتقييم اللقاحات المحتملة.



كلمات البحث الرئيسية: فيروس ابشتاين بار، العدوى الأولية، المركز الجرثومي، البروتينات الكامنة، الجزيئات الشبيهة بالفيروسات، الاستجابة للأجسام المضادة، نموذج الأرانب.