

УДК 004.023

ОБНАРУЖЕНИЕ COVID-19-СПЕЦИФИЧНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА ДАННЫХ СЕКВЕНИРОВАНИЯ РЕПЕРТУАРОВ

Власова Е.К. (федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Шугай М. А.

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации),

Данный проект направлен на создание и валидацию метода для определения Т-клеточных рецепторов специфичных к заболеваниям. Метод основан на использовании теста Фишера, а также включает в себя процедуру для устранения эффектов, возникающих в результате совместного анализа данных, полученных различными способами. Метод был провалидирован на когорте пациентов, больных COVID-19.

Введение. При попадании в организм человека вируса или бактерии, адаптивная иммунная система отвечает на антиген генерацией специфичных Т-клеток. Изучение таких клеток и создание вычислительных методов для определения паттернов, характерных для того или иного фенотипа, является ключевой задачей в вычислительной иммунологии. Характерные для многих людей похожие Т-клетки называются биомаркерами и могут быть в дальнейшем использованы для разработки персонализированной терапии.

Основная часть. Во время работы над проектом нами разработан метод, который находит специфичные для определенного фенотипа Т-клеточные рецепторы и производит их анализ. Для качественного использования вышеупомянутого метода был также разработан метод для устранения batch-эффекта, который включает в себя преобразование исходных частот V(D)J рекомбинаций на основании распределения этих во всей когорте вместе и в каждом batch-е отдельно. После устранения эффектов, связанных с секвенированием, предложенный метод использует точный тест Фишера для сравнения встречаемости клонотипа внутри группы здоровых (control) доноров и доноров с интересующим фенотипом (в нашем случае использованы пациенты, больные COVID-19)[1]. В результате применения такого метода на когорте, состоящей из ~1200 пациентов, нами были обнаружены и проаннотированы около 4000 биомаркеров. При аннотировании биомаркеров базой данных VDJD_b[2] оказалось, что большая их часть обнаруживается в вышеупомянутой базе, что подтверждает эффективность и точность описанного метода. Помимо этого, нам удалось показать различия в иммунном ответе пациентов в зависимости от аллелей МНС I класса. Оказалось, что при сравнении биомаркеров, полученных для людей со случайными МНС и людей с A*02 аллелью, вторая группа показывает большую точность классификации.

Выводы. Результаты, полученные в данной работе, могут быть применены для создания базы данных фенотип-ассоциированных Т-клеточных рецепторов. Такая база данных в свою очередь может быть применена для персонализированной медицины, позволяя создавать терапии, наиболее подходящие тем или иным группам пациентов в зависимости от штамма вируса, разновидности бактерии или их генетических особенностей, таких как аллели МНС I/II класса.

Список использованных источников:

1. Emerson, R. O. et al. Immunosequencing identifies signatures of cytomegalovirus exposure history and HLA-mediated effects on the T cell repertoire. *Nat. Genet.* 49, 659–665 (2017).
2. Goncharov, M. et al. VDJdb in the pandemic era: a compendium of T cell receptors specific for SARS-CoV-2. *Nat. Methods* 19, 1017–1019 (2022).

Власова Е. К. (автор)

Подпись

Шугай М. А. (научный руководитель)

Подпись