



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Protektive Immunantwort gegen EBV identifiziert

Hannes Vietzen und Elisabeth Puchhammer-Stöckl

Warum gehen verschiedene Virusinfektionen bei manchen Menschen mit schweren klinischen Symptomen einher, während sie bei anderen völlig asymptomatisch verlaufen? Das ist nicht erst seit der COVID-19-Pandemie eine wichtige und meist noch ungelöste Frage. Diese Frage steht auch bei Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektionen im Raum. Über 90% aller Erwachsenen haben serologisch nachweislich eine Primärinfektion mit EBV, üblicherweise im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter, durchgemacht. Jedoch entwickeln nur ca. 25% der Patient:innen das sogenannte „Pfeiffer’sche Drüsenfieber“ (Infektiöse Mononukleose, IM), während die EBV Primärinfektion bei der Mehrheit der Infizierten ohne erkennbare Symptome verläuft. Warum aber entwickeln nur manche Patient:innen das Krankheitsbild der IM mit Pharyngitis, Lymphadenopathie, Fieber sowie Leber und Milzvergrößerung und teilweise monatelanger Erschöpfungssymptomatik?

Wir haben nun hier, am Zentrum für Virologie herausgefunden, dass es eine spezielle, genetisch-determinierte, EBV-spezifische Immunantwort ist, die gegen die Entwicklung einer IM schützt (Vietzen et al., HLA-E-restricted immune responses are crucial for the control of EBV infections and the prevention of PTLD, Blood, 2022). In einer Studie mit über 1.400 Patient:innen konnten wir zeigen, dass eine bestimmte Variation im menschlichen Genom, die im HLA-E Gen liegt, Unterschiede in der T-Zell Antwort gegen EBV auslöst, und dadurch die Ausprägung der EBV-Primärinfektion beeinflusst.

HLA-E ist ein hoch-konserviertes Protein, das an der menschlichen Zelloberfläche exprimiert wird und in der Bevölkerung in nur zwei genetisch unterschiedlichen Varianten vorkommt, dem niedrig-exprimierten HLA-E*0101 und dem hoch-exprimierten HLA-E*0103. Das HLA-E präsentiert auf infizierten Zellen Viruspeptide und bei der EBV Primärinfektion spielt ein hoch-konserviertes Peptid das vom viralen BZLF1 Gen kodiert wird eine wichtige Rolle. Durch die Präsentation des Viruspeptids wird in der Folge eine T-Killerzellantwort gegen EBV ausgelöst. Wir konnten nun zeigen, dass die Entwicklung einer IM mit dem Vorhandensein des homozygoten HLA-E*0101/0101 Genotyps in den Patient:innen assoziiert ist. Dieser Genotyp war bei 75% der Patient:innen, die eine IM entwickelt hatten vorhanden, während in der Gesamtbevölkerung 31% der Personen den homozygoten HLA-E*0101/0101 Genotyp tragen und überhaupt nur 19% der Patient:innen die eine asymptomatische EBV Primärinfektion hatten. Mittels Zellkulturexperimenten konnten wir in der Folge funktionell beweisen, dass dieser niedrig-exprimierte HLA-E*0101/0101 Genotyp mit einer schwachen EBV-spezifischen T-Killerzellantwort assoziiert war und auch mit einer starken Ausbreitung von EBV in der Zellkultur. Im Gegensatz dazu war der hoch-exprimierte homozygote HLA-E*0103/0103 Genotyp mit 43% signifikant überproportional häufig in Individuen vorhanden, die keine IM entwickelten, aber nur in 6% der Patient:innen mit IM. Dieser Genotyp war auch mit einer starken EBV-spezifischen T-Killerzellantwort und einer effizienten Kontrolle von EBV in der Zellkultur assoziiert. Unsere Daten zeigen also, dass eine effiziente EBV-Peptid-spezifische T-Killerzellantwort die Ausbreitung von EBV reduziert und vor der Entwicklung von IM schützt.

Bisher haben sich zahlreiche Studien mit der Suche nach einem potentiellen Impfstoff gegen EBV befasst, sich dabei aber vor allem auf die „klassischen“ CD8+ T-Zell Antworten und auf die neutralisierenden Antikörper gegen EBV konzentriert. Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit zählte nicht weniger als 234 in vitro, in silico oder klinische Studien, die potentielle Impfstoffkandidaten gegen EBV untersuchten (Escalante et al., Four Decades of

Prophylactic EBV Vaccine Research: A Systematic Review and Historical Perspective, *Frontiers in Immunology*, 2022). Aber keiner dieser Impfstoffkandidaten konnte bisher einen ausreichenden Schutz gegen symptomatische EBV-Infektionen erzeugen. Unsere aktuellen Daten zeigen nun, dass möglicherweise das Auslösen der HLA-E abhängigen T-Killerzellantwort ein lohnenderes Ziel für einen zukünftigen Impfstoffkandidaten darstellt.