



EBV-Stämme: Von harmlos bis folgenschwer?

Hannes Vietzen

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört zu den weitverbreitetsten Virusinfektionen des Menschen. EBV wird meist über Speichel übertragen, und es infiziert sich ein Großteil der Bevölkerung bereits in der frühen Kindheit mit diesem Virus. Eine weitere Welle primärer EBV Infektionen findet in der Adoleszenz statt, sodass insgesamt etwa 95 % der Erwachsenen in Österreich EBV-spezifische Antikörper aufweisen. Die Infektion verläuft meist ohne Symptome und bleibt bei den meisten Menschen folgenlos. Besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen kann die EBV Infektion das selbstlimitierende Krankheitsbild des Pfeiffer’schen Drüsenfiebers auslösen, welches durch Fieber, Müdigkeit, Lymphknotenschwellung und Halsschmerzen (Tonsillitis) gekennzeichnet ist.

Nach einer primären EBV Infektion etabliert das Virus eine lebenslange Persistenz in den B-Zellen des Immunsystems, aus welcher es sporadisch zu EBV Reaktivierungen kommen kann, die meist asymptomatisch verlaufen. In seltenen Fällen kommt es im Rahmen einer EBV Reaktivierung zur Entwicklung von EBV-assoziierten malignen Erkrankungen. Dazu gehören einerseits EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen, wie beispielsweise Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, sowie andererseits Adenokarzinome wie beispielsweise EBV-positive Magen-, Nasopharynx- und Lungenkarzinome. Studien gehen davon aus, dass weltweit etwa 1.0 % oder 240.000 – 360.000 aller neu diagnostizierten malignen Erkrankungen durch EBV verursacht werden (*Wong et. al, J Cancer Res Clin Oncol. 2022*).

Im Angesicht der hohen Anzahl an EBV-Infizierten sind EBV-assoziierte maligne Erkrankungen jedoch selten. In den meisten Fällen ist das Immunsystem in der Lage, die viralen Reaktivierungen effizient zu kontrollieren. Vor allem zytotoxische T-Zellen und Natürliche Killerzellen (NK Zellen) erkennen und zerstören einen Großteil der EBV-infizierten Zellen, womit eine übermäßige Proliferation dieser Zellen verhindert wird. Das Virus hat jedoch verschiedenste Mechanismen entwickelt, um diesen humanen EBV-spezifischen Immunantworten zu entkommen. Als Folge stellt sich in den meisten EBV-Infizierten eine Balance zwischen EBV-spezifischen Immunantworten einerseits, und der EBV-induzierten Immunevasion andererseits, ein. In einigen Individuen ist diese Balance jedoch zugunsten einer übermäßigen Proliferation von EBV-infizierten Zellen gestört, womit ein stark erhöhtes Risiko für EBV-assoziierte maligne Erkrankungen einhergeht.

EBV ist ein außergewöhnlich polymorphes Virus, das aufgrund der Genomsequenz in unterschiedliche Stämme klassifiziert werden kann. Dabei stellte sich die Frage, ob nur einige EBV Stämme besonders effizient den EBV-spezifischen Immunantworten entkommen können und somit mit einem erhöhten Risiko für EBV-assoziierten malignen Erkrankungen einhergehen.

Eine kürzlich erschienene Studie von Zanella et al. verwendete ein bioinformatisches Model, um verschiedenen EBV Stämmen mithilfe von klinischen und epidemiologischen Daten ein individuelles Risiko für EBV-assoziierte maligne Erkrankungen zuzuordnen (*Zanella et al, Scientific Reports. 2019*). Die Studie identifizierte dabei zwölf verschiedene EBV Stämme, von denen allerdings nur drei mit einem stark erhöhten Risiko für EBV-assoziierte maligne Erkrankungen einhergingen. Auch am Zentrum für Virologie beschäftigen wir uns mit der Frage, ob bestimmte EBV Stämme ein signifikant erhöhtes Risiko für EBV-assoziierte maligne Erkrankungen aufweisen. In einer kürzlich erschienenen Studie (*Vietzen et al, Front. Immunol. 2023*) fokussierten wir uns auf ein hoch polymorphes EBV-kodiertes Peptid, das an der Immunevasion des Virus beteiligt ist. Wir identifizierten dabei in Patient:innen, die zwar an einer symptomatischen EBV Reaktivierung, nicht aber an EBV-

assoziierten malignen Erkrankungen litten, elf verschiedene Peptidvarianten und somit eine hohe Diversität von EBV Stämmen. Ein Großteil dieser EBV-kodierten Peptide führte in Zellkulturexperimenten nur zu einer schwachen Inhibierung der EBV-spezifischen zytotoxischen CD8+ T-Zell- und NK Zellantworten. In Patient:innen, in denen die EBV Reaktivierungen zu EBV+ lymphoproliferativen Erkrankungen fortschritten, identifizierten wir hingegen nur eine einzelne Peptidvariante, die mit einer sehr starken Inhibierung der EBV-spezifischen Immunantworten assoziiert war. In anschließenden Zellkulturexperimenten war diese Peptidvariante zusätzlich mit einer besonders unkontrollierten Proliferation von EBV-infizierten Zellen assoziiert.

Die aktuellen Forschungsarbeiten legen nahe, dass das Fortschreiten zu EBV-assoziierten malignen Erkrankungen eventuell von bestimmten EBV-Stämmen abhängt. Daraus ergibt sich für die Zukunft die Hoffnung, Risikopatient:innen für EBV-assoziierte maligne Erkrankungen auf Grund des infizierenden EBV Stammes möglichst frühzeitig zu identifizieren, um durch eine frühe Behandlung die Verlaufsprognose der Patient:innen signifikant zu verbessern.