

Epstein-Barr-Virus in Tumorzellen: Blinder Passagier oder Steuermann?¹

David Nadal, Zürich

Zusammenfassung

Das zu den Herpesviren gehörende menschen-spezifische Epstein-Barr-Virus (EBV) wurde vor etwas mehr als 20 Jahren entdeckt und lässt sich in gewissen Tumoren nachweisen. Dies berechtigt zur Frage, ob das Virus die Tumorbildung verursacht. Die Erstinfektion erfolgt meist in frühen Lebensjahren und kann Pfeiffersches Drüsenfieber verursachen (infektiöse Mononukleose). Trotz gezielter Immunabwehr des menschlichen Organismus wird das EBV nicht aus dem Körper verbannt. Rund 95% der Erwachsenen tragen das Virus in sich. Hauptziel des EBV sind B-Lymphozyten, in denen es als lytische (produktive) oder latente Form auftreten kann. Letztere verleiht den infizierten B-Zellen erhöhte Vermehrungspotenz, die bei immunologisch gesunden Individuen aber durch zytotoxische T-Lymphozyten begrenzt wird. Dem Zugriff der T-Zellen kann sich das EBV durch Minderung der Expression oder Mutation von Latenzgenen entziehen. Den exprimierten Genmustern zufolge scheint das EBV sich bei Tumoren von immunkompetenten Individuen als «blinder Passagier» oder «Saboteur mit Tarnkappe» zu verhalten. Demgegenüber agiert das EBV in Tumoren immunkompromittierter Individuen zweifellos als «Steuermann».

Epstein-Barr virus in tumor cells: Stowaway or helmsman?

The specifically human Epstein-Barr virus (EBV), a member of the herpes virus family, has been discovered more than 20 years ago and can be found in certain tumors. This justifies the question whether it acts as causative agent. The primary infection is usually acquired in early life and may result in infectious mononucleosis. Despite targeted immune response the virus cannot be cleared from the organism. Approximately 95% of the adult human population harbours the EBV. The main targets are the B lymphocytes in which the virus exhibits either lytic (productive) or latent infection. The latter confers to B lymphocytes increased potency to proliferate. In immunologically healthy individuals, the incited proliferation is confined by cytotoxic T lymphocytes. However, the EBV may escape the attack by reduced expression or mutation of latency genes. The expressed gene patterns suggest that in tumors of immunocompetent individuals the EBV behaves as a stowaway or as a camouflaged saboteur. By contrast, there is no doubt that in tumors of immunocompromised persons the EBV acts as a helmsman.

1 EINLEITUNG

Ende der 50er Jahre berichtete der britische Chirurg Dennis Burkitt über einen eigenartigen Tumor, den er besonders häufig und hauptsächlich bei Kindern in Ostafrika beobachtet hatte. Da der Tumor sich aus Zellen zusammensetzt, die von Lymphozyten abstammen, also von Zellen mit Ursprung in lymphatischen Organen wie Lymphknoten, Milz und Gaumenmandeln, wurde er fortan als Burkitt-Lymphom bezeich-

net. Auf der Suche nach einer infektiösen Ursache dieses Tumors gelang es 1964 den Engländern Epstein, Achong und Barr, in Zellen von Burkitt-Lymphomen mittels Elektronenmikroskopie ein neues Virus nachzuweisen. Seither ist dieses Virus – heute Epstein-Barr-Virus oder abgekürzt EBV genannt – in mehreren Tumorarten gefunden worden. Daraus ergibt sich die Frage, ob das EBV an der Entstehung dieser Tumoren unbeteiligt oder beteiligt ist. Sitzt also das Virus

¹ Leicht geänderte Form der Antrittsvorlesung vom 25. November 1995 als Privatdozent an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

sozusagen als blinder Passagier in den Tumorzellen oder bestimmt es als Steuermann deren Schicksal (KLEIN, 1989)?

Um möglicherweise eine Antwort auf diese Frage zu finden, soll die vorliegende Arbeit abklären, in welchen Tumoren EBV gefunden wird, sowie ausgewählte Aspekte der Infektion mit EBV und die Auswirkungen dieses Virus auf Zellen darstellen.

2 TUMOREN MIT EPSTEIN-BARR-VIRUS

Zur Beantwortung der gestellten Frage ist es nützlich, die Tumoren in solche bei immunkompetenten Individuen und in solche bei immunkompromittierten Individuen einzuteilen, d. h. Tumoren von Individuen mit normalem und Individuen mit mangelhaft funktionierendem Immunsystem. Die wegen ihrer Häufigkeit wichtigsten Tumoren sind bei immunkompetenten Individuen das Burkitt-Lymphom, das Nasopharyngeal-Karzinom und das Hodgkin-Lymphom (KNECHT et al., 1993). Beim Burkitt-Lymphom unterscheidet man eine endemische und eine sporadische Form. Die endemische Form enthält in rund 95% der Fälle EBV und wird vorwiegend in Äquatorial-Afrika beobachtet (KLEIN, 1989; DE CAMPOS-LIMA et al., 1994). Demgegenüber enthält die sporadische Form, welche in Europa, USA, Zentral- und Südamerika auftritt, in höchstens 25% der Fälle EBV. Das Nasopharyngeal-Karzinom, ein Tumor ausgehend von Zellen, die den Nasen-Rachen-Raum auskleiden, wird vor allem in China beobachtet; diese Karzinome enthalten fast immer EBV. Das Hodgkin-Lymphom schliesslich ist eine besondere Art von Lymphknotenkrebs. Gewisse Formen dieses Krebses enthalten EBV.

Immunkompromittierte Individuen tragen ein bis zu über 40fach grösseres Risiko, an EBV enthaltenden Tumoren zu erkranken, als immunkompetente Personen. Die wichtigsten dieser Tumoren sind jene im Rahmen eines lymphoproliferativen Syndroms (eines Krankheitsbildes mit Vermehrung von Zellen aus lymphatischen Organen) sowie Lymphome bei Patienten mit der erworbenen Immunschwäche AIDS. Ein lymphoproliferatives Syndrom kann auftreten bei Patienten mit bestimmten angeborenen schweren Immundefekten oder – heute von zunehmender Bedeutung – bei Organ-Transplantat-Empfängern, deren Abwehr zur Verhütung der Abstossung des transplantierten Organs medikamentös teilweise funktionsuntüchtig gemacht werden muss (LEVINE, 1992; MASUCCI & ERNBERG, 1994).

3 DIE INFektion MIT EPSTEIN-BARR-VIRUS

3.1 Epidemiologie und Klinik

Das EBV hat sich auf die Infektion des Menschen spezialisiert – und zwar äusserst effizient, denn es befällt über 95% der Erdbevölkerung. Das Alter der Individuen bei Erstinfektion mit dem EBV variiert je nach Region in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status und den Bräuchen der Leute. Dies kann durch Untersuchung des Blutes der Individuen verschiedener Bevölkerungsgruppen auf Antikörper gegen EBV dokumentiert werden, da solche Antikörper nach der Infektion mit dem Virus gebildet werden. In den Entwicklungsländern Afrikas oder in Ländern mit sehr hoher Bevölkerungsdichte wie China hat die Mehrheit der Kinder im Alter von 3 Jahren bereits die Erstinfektion mit EBV erfahren. Im Vergleich dazu treten in Mitteleuropa oder in den USA Erstinfektionen mit dem EBV verzögert ein. Kinder weniger wohlhabender Schichten zeigen mit zunehmendem Alter eine anhaltend steigende Seropositivitätsrate, die erst im Adoleszentenalter nahezu 100% erreicht. Bei Kindern wohlhabenderer Schichten hingegen hinkt der Zeitpunkt der Erstinfektion mit dem EBV nach. Die Variation der Seropositivitätsrate ist darauf zurückzuführen, dass Armut und hohe Bevölkerungsdichte häufig enges Zusammenleben bedingen und damit die rasche Ausbreitung des Virus begünstigen.

Eintrittspforte für das EBV in unseren Körper ist der Mund-Rachen-Raum (Oropharynx). Er dient auch als Austrittspforte, denn infizierte Individuen scheiden via Speichel EBV aus und übertragen es damit auf andere Individuen. Je älter die Individuen bei der EBV-Erstinfektion sind, desto mehr Symptome entwickeln sie. Das klinische Vollbild der Erstinfektion mit EBV ist das Pfeiffersche Drüsenfieber. Da dieses in den USA bei College-Studenten relativ häufig nach ersten engeren Kontakten mit Kameraden auftritt, wird es auch als «kissing disease» bezeichnet. Neuere Studien haben gezeigt, dass EBV von infizierten Individuen auch genital ausgeschieden werden kann.

Die Erstinfektion mit EBV verläuft bei Kindern unter 5 Jahren oft symptomlos oder nur mit Zeichen eines leichten grippalen Infekts. Dagegen entwickeln ältere Kinder und vor allem Adoleszente und Erwachsene meist das bereits erwähnte Pfeiffersche Drüsenfieber. Dieses ist charakterisiert durch hohes Fieber, eine groteske Entzündung der Gaumenmandeln mit dicken weisslichen Belägen und eine ausgeprägte Vergrösserung von Hals-Lymphknoten sowie von Leber und Milz. Die Genesung von der schwächenden Krankheit erfolgt in der Regel innert Wochen. Es wird angenommen, dass sich beim Pfeifferschen Drüsenfieber die gleichen

Ereignisse wie bei der asymptomatischen Infektion abspielen, jedoch in übertriebener Form.

3.2 Ereignisse auf Zellebene

Wie jedes Virus muss auch EBV in Zellen eindringen, um sich vermehren zu können. Seine Zielzellen sind B-Lymphozyten oder kurz B-Zellen genannt. Sie gehören zu einer bestimmten Gruppe weisser Zellen im Blut und in lymphatischen Organen. Um sich Zutritt zu unserem Körper und damit zu den B-Zellen zu verschaffen, muss das EBV die Barriere der Schleimhaut- oder Epithelzellen im Oropharynx überwinden. Wie dies im einzelnen gelingt, ist nicht bekannt. Fest steht nur, dass das EBV mit Hilfe eines Bestandteils seiner Hülle, des Glykoproteins gp350, an einen besonderen Rezeptor, CD21, auf der Oberfläche von Epithelzellen andocken kann (Abb. 1). CD21 findet sich ausser auf Epithelzellen einzig auf B-Zellen. Einmal in die Nähe von B-Zellen gelangt, haftet sich das EBV an deren CD21-Rezeptor, öffnet seine Hülle und überimpft seine Erbsubstanz in die Zelle. Diese Infektion aktiviert die betroffene B-Zelle. Sie wandert zu nahen Lymphknoten (Abb. 1) und mit dem Blut zu entfernteren lymphatischen Organen, wo das EBV weitere B-Zellen befällt.

Innerhalb der Zellen kann das EBV zwei verschiedene Lebensformen führen: eine latente und eine lytische (Abb. 2). Die latente Form des Virus tritt nur in B-Zellen auf (Abb. 2a). Dabei bleibt die Anzahl Kopien seiner Erbsubstanz in der infizierten Zelle konstant und nur eine beschränkte Anzahl der EBV-Gene wird exprimiert, d. h. zu Eiweisskörpern überschrieben. Wenn infizierte B-Zellen sich teilen, wird mit deren Erbsubstanz auch die Erbsubstanz des EBV vermehrt und auf die Tochterzellen übertragen. Damit sichert sich das EBV bei geringstem Aufwand seine Ausbreitung

innerhalb des menschlichen Körpers. Um seine Ausbreitung auf weitere B-Zellen und auf andere Individuen auszudehnen, wechselt das EBV zur lytischen Form (Abb. 2b). Es lässt von der infizierten Zelle Kopien seiner Erbsubstanz in grosser Zahl erstellen und zu infektiösen Tochterviren entwickeln. Diese werden aus der Zelle entlassen und infizieren andere Zellen (Abb. 2b). Die lytische Form kann sowohl in B- wie in Epithelzellen vorkommen.

3.3 Die Abwehr des Wirtsorganismus

Das Eindringen von EBV in den menschlichen Körper bleibt nicht unbeantwortet: sein Abwehrsystem versucht mittels verschiedener Massnahmen, sich des Eindringlings zu entledigen. Die ausgeklügeltste davon ist der Aufbau einer spezifischen, also auf EBV massgeschneiderten Abwehr. Sie setzt sich aus einer antikörpervermittelten und einer zellvermittelten Antwort zusammen. Obwohl gewisse Antikörper EBV neutralisieren oder dessen Infektion von Zellen verhindern, spielt die zellvermittelte Abwehr eine weitaus wichtigere Rolle.

An der zellvermittelten Abwehr beteiligen sich hauptsächlich zytotoxische T-Zellen (DE CAMPOS-LIMA et al., 1994). Sie gehören zu einer weiteren Gruppe weisser Blutzellen aus lymphatischen Organen. Diese Zellen sind mononukleär, also einkernig, und erscheinen während der akuten Phase der Erstinfektion mit EBV in ungewöhnlich grosser Zahl

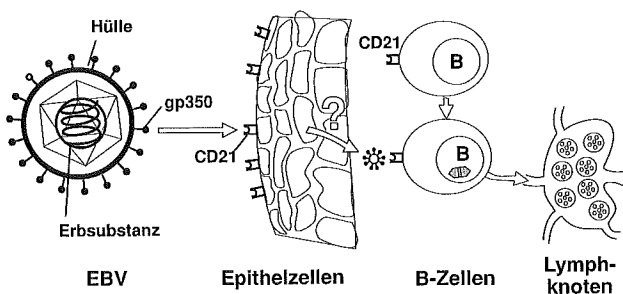


Abb. 1. Struktur des Epstein-Barr-Virus, sein Eintritt in den Körper via Epithelzellen des Mund-Rachen-Raums, Infektion von B-Zellen und Ausbreitung im Körper.

Fig. 1. Structure of Epstein-Barr virus, its entering into the body via the oropharyngeal epithelium, infection of B cells, and spreading in the body.

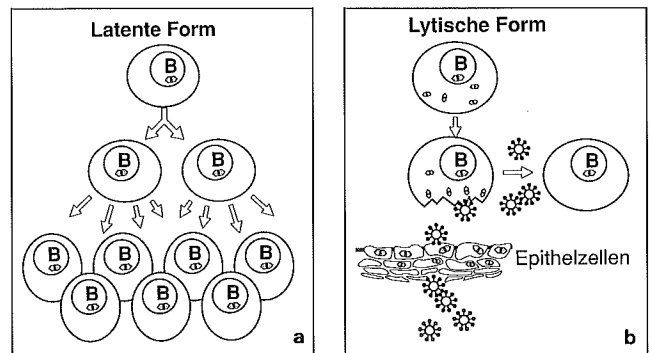


Abb. 2. Formen der EBV-Infektion. a: Latente Form; sie tritt nur in B-Zellen auf, wobei die EBV-Erbsubstanz konstant bleibt und sich nur bei der Zellteilung entsprechend repliziert (s. Text). b: Lytische Form (Ausbreitungsform) mit starker Vermehrung der EBV-Erbsubstanz und Produktion infektiöser Viruspartikeln, die andere B- und Epithelzellen infizieren.

Fig. 2. Types of EBV infection. a: The latent form exists only in B cells; the number of virus genomes is constant at a low level and only replicated when mitosis takes place. b: The lytic type causes rapid replication of the viral genome, formation of infective particles and lysis of the cell. The infective virus particles infect other B cells as well as epithelial cells.

im Blut. Wegen der grossen Anzahl dieser Zellen im Blut wurde für das akute Krankheitsbild – lange bevor man von der Existenz des EBV wusste – der Name *infektiöse Mononukleose* geprägt. Infektiöse Mononukleose und Pfeiffersches Drüsenfieber bezeichnen das gleiche Krankheitsbild.

Die Abwehr durch zytotoxische T-Zellen wird angeregt, indem mit EBV befallene B-Zellen sich als infiziert zu erkennen geben. Hierfür präsentieren sie mit Hilfe einer besonderen Struktur, des MHC-I-Moleküls² (KURILLA, 1993; DE CAMPOS-LIMA et al., 1994), an ihrer Oberfläche Peptide des EBV, also Spaltprodukte seiner Eiweissbestandteile. B-Zellen, die EBV-Peptid präsentieren, werden von zytotoxischen T-Zellen wahrgenommen, die, Spürhunden gleich, Blut und Gewebe nach infizierten oder abartigen Zellen absuchen. Trifft eine EBV-spezifische zytotoxische T-Zelle auf eine EBV-infizierte B-Zelle oder Epithelzelle, wird sie aktiv: Sie vermehrt sich und schüttet Perforine aus, besondere Eiweisskörper, die Poren in die infizierte Zelle schlagen. Diese Poren bewirken einen vermehrten Ein- bzw. Austritt von Flüssigkeit aus der Zelle und damit deren Auflösung und Tod. Vermehren sich die zytotoxischen T-Zellen äusserst zahlreich, nehmen Lymphknoten, Milz und Leber erheblich an Grösse zu, was wiederum wesentlich die Symptomatik der infektiösen Mononukleose mitbestimmt.

Anhand der spezifischen zytotoxischen T-Zell-Antwort kann zwar die Ausbreitung des EBV eingegrenzt, nicht aber dessen Verbannung aus dem Körper bewirkt werden. Da nicht alle EBV-enthaltenden Zellen restlos eliminiert werden, resultiert eine persistierende Infektion. Mit anderen Worten tragen mehr als 90% der Erwachsenen EBV mit sich. Weil ihm wiederholt für befristete Zeit der Wechsel von der latenten auf die lytische Form gelingt, scheiden infizierte Individuen – ohne Symptome zu zeigen – mit ihrem Speichel periodisch infektiöses Virus aus. Die zytotoxischen T-Zellen setzen dem aber bald ein Ende.

Andere, dem Leser sehr wahrscheinlich vertrautere Viren, die der Mensch ebenfalls nicht aus seinem Körper verbannt, sind das Herpes-Simplex-Virus, der Erreger von Fieberbläschen, und das Varizella-Zoster-Virus, der Erreger der Windpocken. Beide Viren gehören, wie das EBV, zur Familie der Herpesviren. Im Gegensatz zum EBV verursachen die zwei anderen Viren bei der Reaktivierung und Vermehrung Symptome, das Herpes-Simplex-Virus wie bei der Primärinfektion meist in Form von Fieberbläschen und das Varizella-Zoster-Virus in Form einer Gürtelrose.

4 AUSWIRKUNGEN DES EBV AUF DIE INFIZIERTE B-ZELLE

Versuche im Reagenzglas haben gezeigt, dass das EBV die Vermehrungspotenz infizierter Zellen erheblich steigert. Werden z. B. Lymphozyten aus dem Blut ohne besonderen Stimulus gezüchtet, vermehren sich die B-Zellen kaum. Regt man jedoch die Zellteilung durch Zufügen eines sog. Mitogens an, führt dies zu einer deutlichen Zunahme der B-Zellen. Die Infektion mit EBV ergibt ein ähnliches Resultat. Zugabe von Cyclosporin, eines bei Transplantatempfängern eingesetzten Immunsuppressivums, bewirkt weitgehend ein Ausbleiben der Zellvermehrung nach Stimulation mit dem Mitogen, nicht aber nach Infektion mit EBV. Wird die Dosis von Cyclosporin erhöht, also die Immunsuppression verstärkt, vermehren sich die Zellen nach EBV-Infektion noch ausgeprägter. Somit vermittelt das EBV – bei ausgeschalteter Abwehr – den B-Zellen ein sehr hohes Vermehrungspotential (BIRD et al., 1981).

Andere Experimente ergaben, dass das EBV diese Wirkung ausübt, indem es einerseits die Zellteilung anregt und andererseits die Apoptose verhindert, d. h. den vorprogrammierten Zelltod, welchen jede Zelle zur Begrenzung ihres Lebens mit sich führt. Das EBV besitzt somit nicht nur die Fähigkeit, die Vermehrung infizierter Zellen anzukurbeln, sondern auch sie «unsterblich» zu machen.

Im Reagenzglas mittels EBV immortalisierte B-Zellen zeigen eine charakteristische Konstellation von EBV-Antigenen und zelleigenen Erkennungsstrukturen. Die EBV-Antigene sind die «Epstein-Barr-Nuclear-Antigenes» (EBNA) 1 bis 6 sowie die «Latent-Membrane-Proteins» (LMP) 1, 2A und 2B (KURILLA, 1993; FARELL, 1995) (Abb. 3). Sie beteiligen sich alle – soweit bekannt – mehr oder weniger an der Immortalisation der Zelle. Neben diesen EBV-Antigenen in der Zelle weisen die immortalisierten B-Zellen an ihrer Oberfläche eine Reihe verschiedener Aktivierungsstrukturen auf, u.a. Ki-24, CD23, CD30 und CD39. Die Adhäsionsmoleküle LFA-1, LFA-3 und ICAM-1 helfen angreifenden zytotoxischen T-Zellen, sich an die B-Zelle zu binden. Die Konstellation der Antigenexpression bei EBV-immortalisierten Zellen nennt man Latenzprogramm III (MASUCCI & ERNBERG, 1994). Dieses findet man auch bei Zellen von EBV-haltigen Tumoren immunkompromittierter Individuen mit lymphoproliferativem Syndrom (Abb. 3).

Dem Latenzprogramm III stehen die Latenzprogramme I und II gegenüber (MASUCCI & ERNBERG, 1994), zwei weitere Antigenkonstellationen, die man in Tumoren immunkompetenter Individuen kennt (Abb. 4). Das Latenzprogramm I

² Vgl. dazu auch M. OPRAVIL, p. 20, im vorangehenden Heft der VJS (März 1996).

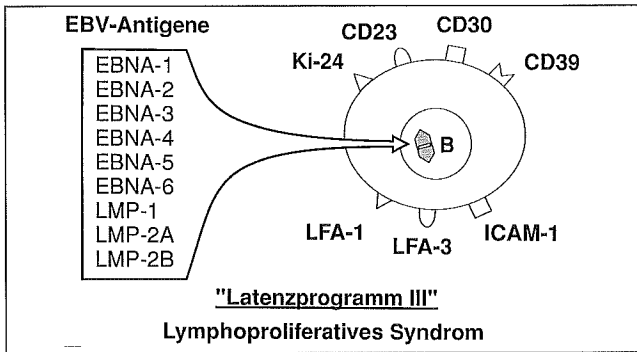


Abb. 3. EBV-Antigene beim «Latenzprogramm III» in EBV-positiven Tumoren (Lymphoproliferatives Syndrom) immunkompromittierter Individuen. Ki-24 und CD-Moleküle dienen der Zellaktivierung; LFA-1, LFA-3 und ICAM-1 dienen als Adhäsionsmoleküle.

Fig. 3. EBV antigens in «latency programme III» in EBV positive tumors (lymphoproliferative syndrome) of immuno-compromised individuals. Ki-24 and CD molecules are activation structures; LFA-1, LFA-3, and ICAM-1 serve the docking of cytotoxic T cells.

findet man bei Zellen des Burkitt-Lymphoms. In diesen wird von den EBV-Antigenen nur EBNA-1 exprimiert. EBNA-1 besorgt die richtige Verpackung und damit die Erhaltung der EBV-Erbsubstanz während der latenten Form der Infektion. An Aktivierungsmarkierern ist nur Ki-24 und an Adhäsionsmolekülen sind nur LFA-1 und ICAM-1 vorhanden. Das Latenzprogramm II trifft man in Zellen des Nasopharyngealkarzinoms an und in bestimmten Zellen des Hodgkin-Lymphoms. Von den EBV-Antigenen werden EBNA-1 und LMP-1 exprimiert, zuweilen aber auch LMP-2A und 2B. Schaltet das EBV auf seine Latenzprogramme I oder II, vermindert es die Anzahl der von der Abwehr erkennbaren Strukturen, als wolle es sich vor ihr verstecken. Die Tarnung scheint dem EBV mit dem Latenzprogramm I am besten zu gelingen, da EBNA-1 das einzige EBV-Antigen der latenten Infektion ist, das zytotoxische T-Zellen nicht erkennt.

Warum zytotoxische T-Zellen EBNA-1 nicht erkennen, weiss man erst seit kurzem: Es wird ihnen nämlich nicht wie andere EBV-Antigene mit Hilfe von MHC-I an der Zelloberfläche präsentiert. Wie S. 48 schon erwähnt, präsentieren infizierte B-Zellen EBV-Antigene mit Hilfe des MHC-I-Moleküls an ihrer Oberfläche. Dazu wird z. B. LMP-1 zuerst durch die Zelle verarbeitet und in Peptide zerlegt. Diese werden eingeschleust in Vesikeln, die MHC-I-Moleküle enthalten. Die Vesikeln transportieren den Komplex aus MHC-I und EBV-Peptid an die Zelloberfläche, wo er von zytotoxischen T-Zellen erkannt werden kann. Die als EBV-infiziert identifizierte B-Zelle wird von der zytotoxischen T-Zelle vernichtet. Im Gegensatz zu LMP-1 oder anderen EBV-An-

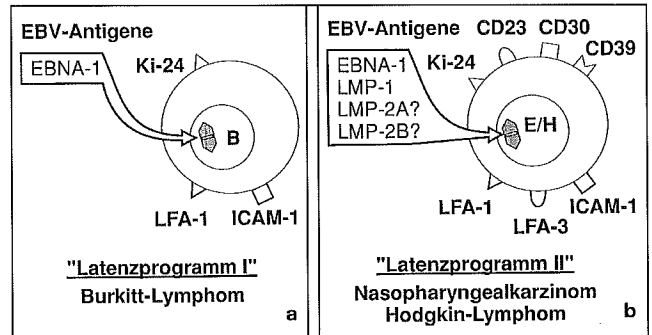


Abb. 4. EBV-Antigene bei EBV-positiven Tumoren immunkompetenter Individuen. a: «Latenzprogramm I» in Zellen des Burkitt-Lymphoms. b: «Latenzprogramm II» in Zellen des Nasopharyngealkarzinoms und des Hodgkin-Lymphoms (sonst wie Abb. 3).

Fig. 4. EBV antigens in EBV-positive tumors of immuno-competent individuals. a: «Latency programme I» in cells of Burkitt's lymphoma. b: «Latency programme II» in cells of the nasopharyngeal carcinoma and of the Hodgkin's lymphoma (otherways as in Fig. 3).

tigenen kann EBNA-1 aufgrund seiner chemischen Zusammensetzung von der B-Zelle nicht derart verarbeitet werden, dass seine Peptide in die MHC-I enthaltenden Vesikeln eingeschleust und danach an die Zelloberfläche transportiert werden können. Folglich wird die B-Zelle nicht als EBV-infiziert erkannt und bleibt von der Vernichtung durch zytotoxische T-Zellen verschont (LEVITSKAYA et al., 1995). Mit der Schaltung auf sein Latenzprogramm I, in dem nur EBNA-1 exprimiert wird, gelingt es dem EBV, der Abwehr des Organismus zu enttrinnen.

Ob das EBV mit den Latenzprogrammen I oder II der infizierten Zelle zur gleichen Vermehrungs- und Immortalisationspotenz wie das Latenzprogramm III verhilft, ist nicht bekannt. Bisherige Erkenntnisse sprechen dafür, dass in Tumoren mit den Latenzprogrammen I oder II eher andere Faktoren das Wachstum der Zellen bestimmen dürften. Zum Beispiel findet man in Zellen des endemischen wie auch des sporadischen Burkitt-Lymphoms – also auch jener Lymphome, die selten EBV enthalten – meist eine Translokation von Chromosomenteilen von einem Chromosom auf ein anderes und umgekehrt (KLEIN, 1989). Das Resultat ist eine abnorme Konstellation von Genen wie etwa dem *c-myc*, die das Wachstum und Vermehrung der Zelle beeinflussen. Die Zelle erwirbt eine erhöhte Vermehrungspotenz, ohne von zytotoxischen T-Zellen als abartig erkannt zu werden. Sitzt nun das EBV zum Zeitpunkt der Translokation in der Zelle und hat es sein Latenzprogramm I eingeschaltet, wird die Zelle von den zytotoxischen T-Zellen nicht als infiziert identifiziert und somit nicht zerstört.

Ein anderer Faktor, der das Wachstum der Tumorzellen bestimmen dürfte, ist eine Mutation, welche die Struktur von LMP-1 verändert. Eine solche Mutation findet man bei einem Teil der das EBV enthaltenden Hodgkin-Lymphome (KNECHT et al., 1993). Es gibt Hinweise dafür, dass das mutierte LMP-1 einerseits von den zytotoxischen T-Zellen nicht erkannt wird und andererseits die Vermehrung der Zellen steigert. Zudem vermutet man, dass EBV-haltige Zellen des Hodgkin-Lymphoms Wachstumsfaktoren bilden, die auch die Vermehrung umliegender Zellen stimulieren.

Diese Fälle erinnern uns an die im Titel aufgeworfene Frage, wie weit das EBV in Tumoren sozusagen passiv mitgeführt wird bzw. aktiv die Tumorgenese steuert. Auf Grund der oben angeführten Einblicke wird die Antwort für verschiedene Tumoren, besonders aber je nach der Funktionstüchtigkeit des Abwehrsystems des betroffenen Individuums (immunkompetent bzw. immunkompromittiert), verschieden ausfallen.

5 BLINDER PASSAGIER ODER STEUERMANN?

5.1 Immunkompetente Individuen

Das Burkitt-Lymphom

Über den Oropharynx erworbene EBV nisten sich in B-Zellen ein und etablieren eine latente Infektion. Zytotoxische T-Zellen begrenzen die Vermehrung der EBV-infizierten Zellen. Tritt eine Art biologischer Unfall auf, wie z. B. die Translokation von *c-myc*, nehmen Wachstums- und Vermehrungspotenz der Zelle zu, ohne von zytotoxischen T-Zellen eingeschränkt zu werden (KLEIN, 1989). Sitzt das EBV mit eingeschaltetem Latenzprogramm I - mit dem es eine Art Tarnkappe überzieht - in der Zelle, bleibt es ebenfalls vom Zugriff zytotoxischer T-Zellen verschont. Das EBV wird zum blinden Passagier im entstehenden Burkitt-Lymphom (Abb. 5).

Die Chance, dass das EBV in einer entartenden B-Zelle sitzt, ist umso grösser, je mehr B-Zellen das EBV tragen. Mehr von ihnen entstehen, wenn sie sich vermehrt teilen. Dies wiederum geschieht bei erhöhter Aktivierung. Dauernd erhöhte Aktivierung erfolgt durch chronische Infektionen, wie z. B. chronische Malaria. Vermehrte Teilung von B-Zellen ihrerseits erhöht aber die Chance eines biologischen Unfalls mit Translokation von Chromosomenteilen. Deshalb postuliert man, dass für die Entstehung des endemischen Burkitt-Lymphoms, welches in 95% der Fälle EBV birgt und in Äquatorial-Afrika auftritt, die dort endemische Malaria als

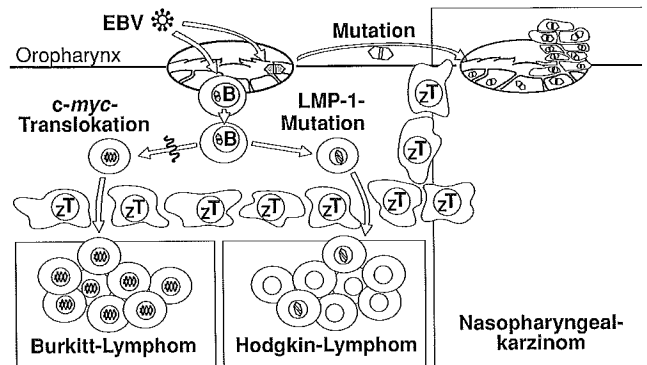


Abb. 5. Entstehung EBV-positiver Tumoren in immunkompetenten Individuen. Chromosomen- (*c-myc*-Translokation), Gen- (*LPM-1*-Mutation) und evtl. andere Mutationen bzw. Umweltfaktoren spielen eine Rolle bei der Tumorgenese.

Fig. 5. Formation of EBV-positive tumors in immuno-competent individuals. Chromosome mutations (c-myc translocation), gene mutations (LPM-1 mutation) and perhaps other mutations as well as environmental factors play a role in tumor genesis.

wichtiger Kofaktor wirkt. Über die Rolle von EBV bei der Translokation von Chromosomenteilen gehen die Meinungen auseinander.

Das Hodgkin-Lymphom

In bezug auf die Entstehung des Hodgkin-Lymphoms nimmt man an, dass Mutationen des LMP-1-Gens eine wichtige Rolle spielen könnten (KNECHT et al., 1993). Es ist noch unklar, ob solche Mutationen des EBV vor oder nach der Erstinfektion des Individuums erfolgen. Mutiertes *LMP-1* scheint die Wachstums- und Vermehrungspotenz der Zelle zu steigern und zu mangelhafter Erkennung durch zytotoxische T-Zellen zu führen. Da nicht alle Hodgkin-Lymphome das EBV enthalten und bei den EBV-haltigen Hodgkin-Lymphomen nur bestimmte Tumorzellen dieses Virus beherbergen, ist die Rolle des EBV bei diesem Tumor nicht restlos geklärt. Die verminderte Expression von EBV-Antigenen würde einen «blinden Passagier» vermuten lassen, die Mutation von *LMP-1* mit ihren Auswirkungen jedoch eher einen «Steuermann mit Tarnkappe» (Abb. 5).

Das Nasopharyngealkarzinom

Ähnliches gilt für das Nasopharyngealkarzinom, dessen Zellen fast immer EBNA-1 und in ca. 75% der Fälle LPM-1 und LMP-2 enthalten (KNECHT et al., 1993). Die hohe Frequenz dieses Tumors bei Chinesen deutet darauf hin, dass neben dem EBV genetische oder Umweltfaktoren an der Entstehung des Karzinoms mitbeteiligt sein dürften. Aus Tierexpe-

perimenten wurde abgeleitet, dass der Genuss von nach kantonesischer Art gesalzenem Fisch einen solchen Faktor darstellt.

5.2 Immunkompromittierte Individuen

Bei Transplantatempfängern

Klarer sind die Verhältnisse beim immunkompromittierten Individuum. Dem Transplantatempfänger fehlen funktionstüchtige zytotoxische T-Zellen, um die EBV-Infektion einzugrenzen. Das EBV nutzt dies aus, indem es häufiger in der lytischen Form auftritt. Vermehrte Ausscheidung infektiöser Viruspartikeln via Oropharynx und vermehrte Infektion von B-Zellen innerhalb des Individuums sind die Folgen. Das EBV kann zudem sein Latenzprogramm III einschalten, da eine Erkennung der dabei zahlreicher exprimierten Antigene durch zytotoxische T-Zellen nicht erfolgt. Aus EBV-infizierten Mutterzellen gehen deshalb rasch zahlreiche Tochterzellen hervor, die ihrerseits weitere Tochterzellen erzeugen. Das EBV ist in diesem Fall Steuermann des entstehenden lymphoproliferativen Syndroms (Abb. 6).

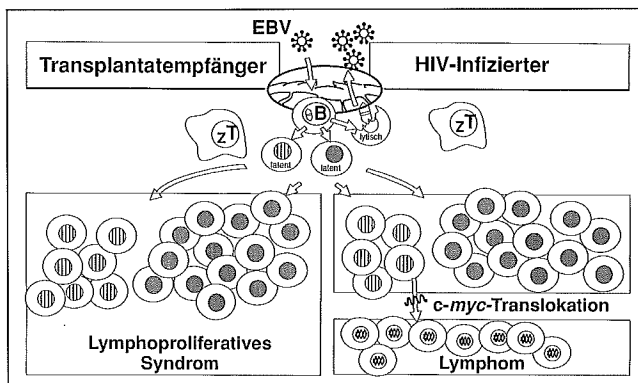


Abb. 6. Entstehung EBV-positiver Tumoren in immunkompromittierten Individuen mit fehlender bzw. reduzierter Anzahl funktionstüchtiger zytotoxischer T-Zellen. Das Virus ist häufig in der lytischen Form anzutreffen und produziert infektiöse Partikeln, die via Oropharynx ausgeschieden werden. Daneben «Latenzprogramm III» mit Bildung des lymphoproliferativen Syndroms in Transplantatempfängern bzw. Bildung eines Lymphoms in HIV-Infizierten zufolge *c-myc*-Translokation, begünstigt durch gehäufte chronische Infektionen.

*Fig. 6. Formation of EBV-positive tumors in immuno-compromised individuals with missing or reduced number of functioning cytotoxic T-cells. The virus is often in the lytic state, producing infective particles which are excreted via the oropharynx. The «latency programme III» leads to the formation of the lymphoproliferation syndrome in transplant recipients and of lymphomas in HIV infected individuals, as a result of the *c-myc* translocation favoured by frequent chronic infections.*

Beim HIV-Infizierten

Ähnlich wie beim Transplantatempfänger lenkt beim HIV-Infizierten mit Mangel an funktionstüchtigen zytotoxischen T-Zellen das EBV als Steuermann die Bildung des Tumors. Darüber hinaus sind aber wegen gehäufter oder chronischer Infektionen – analog zur chronischen Malaria – die B-Zellen ständig aktiviert und teilen sich in rascher Folge. Dies begünstigt offenbar einen biologischen Unfall wie die *c-myc* Translokation, die in den EBV tragenden Lymphomen von AIDS-Patienten häufig ist (LEVINE, 1992; NADAL et al., 1994) (Abb. 6).

5.3 Schluss

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Während beim Burkitt-Lymphom, also ausgerechnet beim Tumor, in dem EBV entdeckt wurde, dieses sich eher nur wie ein blinder Passagier verhält, gibt es Hinweise dafür, dass beim Hodgkin-Lymphom und beim Nasopharyngeal-Karzinom das EBV zum Saboteur wird und – mit übergezogener Tarnkappe – gewisse Funktionen des Steuermanns übernimmt. Demgegenüber besteht heute kein Zweifel, dass das EBV in Zellen von Tumoren immunkompromittierter Individuen als Steuermann agiert.

6 LITERATUR

- BIRD, A.G., MCLACHLAN, S.M. & BRITTON, S. 1981. Cyclosporin A promotes spontaneous outgrowth *in vitro* of Epstein-Barr virus-induced B-cell lines. – *Nature* 289, 300–301.
- DE CAMPOS-LIMA, P.O., LEVITSKY, V., BROOKS, J., LEE, S.P., HU, L.F., RICKINSON, A.B. & MASUCCI, M.G. 1994. T cell responses and virus evolution: Loss of HLA A11-restricted CTL epitopes in Epstein-Barr virus isolates from highly A11-positive populations by selective mutation of anchor residues. – *J. Exp. Med.* 179, 1297–1305.
- FARRELL, P.J. 1995. Epstein-Barr virus immortalizing genes. – *Trends in Microbiology* 3, 105–109.
- KLEIN, G. 1989. Viral latency and transformation: the strategy of Epstein-Barr virus (EBV). – *Cell* 58, 5–8.
- KNECHT, H., BACHMANN, E., BROUSSET, P., SANDVEJ, K., NADAL, D., BACHMAN, F., ODERMATT, B.F., DELSOL, G. & PALLESEN, G. 1993. Deletions within the LMP1 oncogene of Epstein-Barr virus are clustered in Hodgkin's disease and identical to those observed in nasopharyngeal carcinoma. – *Blood* 82, 2937–2942.
- KURILLA, M.G. 1993. Target antigens of Epstein-Barr virus (EBV) and the implications for immune control of EBV-associated disease. – *Semin. Virol.* 4, 95–100.

LEVINE, A.M. 1992. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. - *Blood* 80, 8-20.

LEVITSKAYA, J., CORAM, M., LEVITSKY, V., IMREH, S., STEIGERWALD-MULLEN, P.M., KLEIN, G.M., KURILLA, M.G. & MASUCCI, M.G. 1995. Inhibition of antigen processing by the internal repeat region of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. - *Nature* 375, 685-688.

MASUCCI, M.G. & ERNBERG, I. 1994. Epstein-Barr virus: adaptation to a life within the immune system. - *Trends in Microbiology* 3, 125-130.

NADAL, D., CADUFF, R., FREY, E., HASSAM, S., ZIMMERMANN, D.R., SEIGNEURIN, J.M., PLÜSS, H.-J. & SEGER, R.A. 1994. Non-Hodgkin's lymphoma in four children infected with the human immunodeficiency virus: association with Epstein-Barr virus and treatment. - *Cancer* 73, 224-230.

PD Dr. med. David Nadal, Universitäts-Kinderklinik, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich.