

Luise Anna Haag
Dr. med.

Charakterisierung von Epstein-Barr-Virus DNA im Speichel transplantierte Patienten

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse

Weltweit sind ca. 95% der adulten Bevölkerung mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) infiziert. Das Virus wird oral übertragen, nach Infektion persistiert es lebenslang im Körper und wird in unregelmäßigen Abständen erneut über den Speichel abgegeben. Die Erstinfektion mit EBV verläuft meist harmlos, jedoch ist das Virus im späteren Verlauf mit multiplen Krebserkrankungen assoziiert. Geschätzt sind etwa 1,8% aller Krebserkrankungen weltweit EBV-bedingt. Insbesondere Immunsupprimierte nach Organtransplantation sind gefährdet für das Entwickeln einer lymphoproliferativen Erkrankung. Das Risiko für diese sogenannten PTLDs ist besonders bei EBV-negativen Empfängern und EBV-positiven Organdonoren erhöht. Auch eine Erstinfektion unter Immunsuppression steigert das PTLDD-Risiko. Diese Erkrankung ist aufgrund ihrer geringen Behandlungsmöglichkeiten häufig mit einer schlechten Prognose assoziiert. Eine Risikominimierung ist deshalb unerlässlich.

Bislang gibt es wenige Studien, die sich mit der Reaktivierung von EBV bei immunsupprimierten Patienten auseinandersetzen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte eine genauere Charakterisierung des Virus im Speichel transplantierte Patienten und somit genauere Kenntnis über die Infektiosität und Virusherkunft erreicht werden.

Hierfür wurden Rachenspülwasserproben von 51 transplantierte Patienten, darunter 10 antiviral behandelte Patienten, und 49 dialysepflichtigen Patienten mit chronischem Nierenversagen untersucht. Des Weiteren wurden Proben von 30 an infektiöser Mononukleose erkrankte Patienten und einem Kontrollkollektiv von 25 nicht-immunsupprimierten Personen ohne akute Symptomatik einer EBV-Infektion analysiert.

Es zeigte sich eine deutlich häufigere und signifikant höhere Abgabe von EBV im Speichel der transplantierte Patienten im Vergleich zu Gesunden oder chronisch nierenkrankten Patienten. Die Virustiter waren bei transplantierte Patienten im Mittel höher als bei akut an infektiöser Mononukleose erkrankte Patienten. Die gewonnenen Viruspartikel waren bei allen untersuchten Kollektiven in der Lage B-Zellen zu infizieren. Eine Transformation der

infizierten B-Zellen konnte nur bei einigen Proben transplantierte Patienten beobachtet werden. Der Grund hierfür blieb unklar. Dies unterstützt die Hypothese, dass mehrere EBV-Stämme existieren, welche sich in ihrer Transformationsfähigkeit unterscheiden. Eine genauere Analyse der zellulären Probenbestandteile zeigte eine Korrelation zwischen EBV-positiven Zellen und Virustiter im zellfreien Rachenspülwasser. Die EBV-positiven Zellen konnten als B-Zellen identifiziert werden, dies liefert weitere Hinweise für die bislang nicht abschließend geklärte Virusherkrankung im Speichel. Zudem konnten in dem untersuchten Kollektiv 10 antiviral behandelte Transplantationspatienten identifiziert werden. Verglichen mit den nicht antiviral behandelten Patienten zeigten sich in den Proben eine signifikant geringere Viruslast im Speichel und eine geringere Viruslast in den zellulären Bestandteilen der Proben.

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass transplantierte Patienten infektiöse EBV-Partikel in deutlich höherem Umfang ausscheiden als bislang angenommen. Dies ist klinisch relevant, weil insbesondere die Ansteckung vormals EBV-negativer transplantierte Patienten mit einem deutlich erhöhten Risiko für PTLDs einhergeht. Zudem ergeben sich durch den Nachweis infizierter B-Lymphozyten im Oropharynx weitere Hinweise für ein genaueres Verständnis der Virusproduktion und -transmission, welche sicherlich Grundlage zukünftiger Therapieansätze sein werden. Bisherige Studienergebnisse einer erfolgreichen Reduktion der Viruslast mittels antiviraler Therapie konnten hier, wenn auch in geringer Anzahl, bestätigt werden und könnten ebenfalls zu einer Reduktion des Ansteckungsrisikos beitragen.

Die vorliegende Arbeit konnte somit weitere Einblicke in die Charakteristika eines der weltweit relevantesten Viren geben. Es bleibt jedoch sicherlich Gegenstand zahlreicher Studien, genetische Unterschiede, Transformationsfähigkeit, Infektiosität und mögliche Therapieoptionen weiter zu untersuchen.