

# **Az Epstein-Barr virus szerepe pathologiai kórképekben**

**Dr Pajor László**  
**Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ,**  
**Pathologiai Intézet**

**Magyar Patológusok Társasága**  
**70. Kongresszusa**

**Siófok**  
**2011.09.29-10.01.**

# Szemponatok:

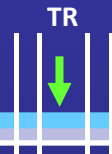
1. Általában a virusról, magáról
2. Virus – gazdasejt ( epithelsejt – B-sejt) interakció
3. Az EBV akvizíció és a permanens fertőzés kialakulásának ‘fiziológiás’ módja
4. Komplikált / aberráns EBV – gazdasejt interakció:
  - epithelsejt
  - B - lymphoid sejt
  - T – lymphocyta
5. EBV etiológiai / pathogenetikai szerepe tumorgenezisben?

# Esszencia

1. Az Epstein Barr virus (EBV) egy ubiquiter virus
2. A populáció több, mint 90%-a szubklinikailag fertőződik az 1. évtizedben
3. Célsejt: prefollicularis naiv B-sejt (Waldeyer gyűrű lymphoid szövete)
5. Az EBV a memória B-sejtekben búvik meg (lappang) az egész élettartamra (1-10 EBV+ sejt/ $10^6$  sejt), semmit nem csinál, immunszupresszióban: 50-500 EBV+ ly/ $10^6$
6. Normal T-sejtek sem *in vitro* sem *in vivo* nem fertőződnek

## Epstein Barr virus (EBV) = human herpesvirus 4 (HHV-4)

- Herpesviridae család,
- Gammaherpesvirinae alcsalád,
- Lymphocryptovirus genus tagja
  - B-sejtekben lappang (latencia)
- 172 kb linearis ds DNS genom ('core') + kapszid
- virusburok + gp350/220 – **CD21(C3d-R)** 200 nm Ø
- Célsejt fertőzése után TR-TR fúzió – cirk. episzóma



### Lyticus interakció

- permissziv
- virus gének irányította tömeges replikáció
- környezeti virus terhelés

### Endogen reinfekció

### Latens interakció

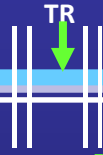
- nem permissziv
- replikáció a gaz-sejttel együtt,
- gazdasejt replikon

### Latencia fenntartása



## Epstein Barr virus (EBV) = human herpesvirus 4 (HHV-4)

- Herpesviridae család,
- Gammaherpesvirinae alcsalád,
- Lymphocryptovirus genus tagja
  - B-sejtekben lappang (latencia)
- 172 kb linearis ds DNS genom ('core') + kapszid
- virusburok + gp350/220 – **CD21(C3d-R)** 200 nm Ø
- Célsejt fertőzése után TR-TR fúzió – cirk. episzóma



### Latens fertőzés – Latencia gének / fehérjék

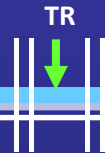
EB Nuclearis Antigen 1 – 6

Latens Membrán Protein 1-2A/2B

**EBER 1, 2 : EB Encoded RNA (kis, nem kódoló,  
nem-polyadenylált RNS / Pol-III/**

## Epstein Barr virus (EBV) = human herpesvirus 4 (HHV-4)

- Herpesviridae család,
- Gammaherpesvirinae alcsalád,
- Lymphocryptovirus genus tagja
  - B-sejtekben lappang (latencia)
- 172 kb linearis ds DNS genom ('core') + kapszid
- virusburok + gp350/220 – **CD21(C3d-R)** 200 nm Ø
- Célsejt fertőzése után TR-TR fúzió – cirk. episzóma



### Latens fertőzés – Latencia gének / fehérjék

EBNA 1 – 6

EBNA 1: episoma megtartása sejtoszlás során

**EBNA 2: legfontosabb transaktivátor (LCL)**

LMP 1-2A/2B

**LMP 1: B-sejt túlélési szignál**

bcl-2 stimuláció

CD40-CD40L mimicri / TNF sz. útvonal

## Epstein Barr virus (EBV) = human herpesvirus 4 (HHV-4)

- Herpesviridae család,
- Gammaherpesvirinae alcsalád,
- Lymphocryptovirus genus tagja
  - B-sejtekben lappang (latencia)
- 172 kb linearis ds DNS genom ('core') + kapszid
- virusburok + gp350/220 – **CD21(C3d-R)** 200 nm Ø
- Célsejt fertőzése után TR-TR fúzió – cirk. episzóma

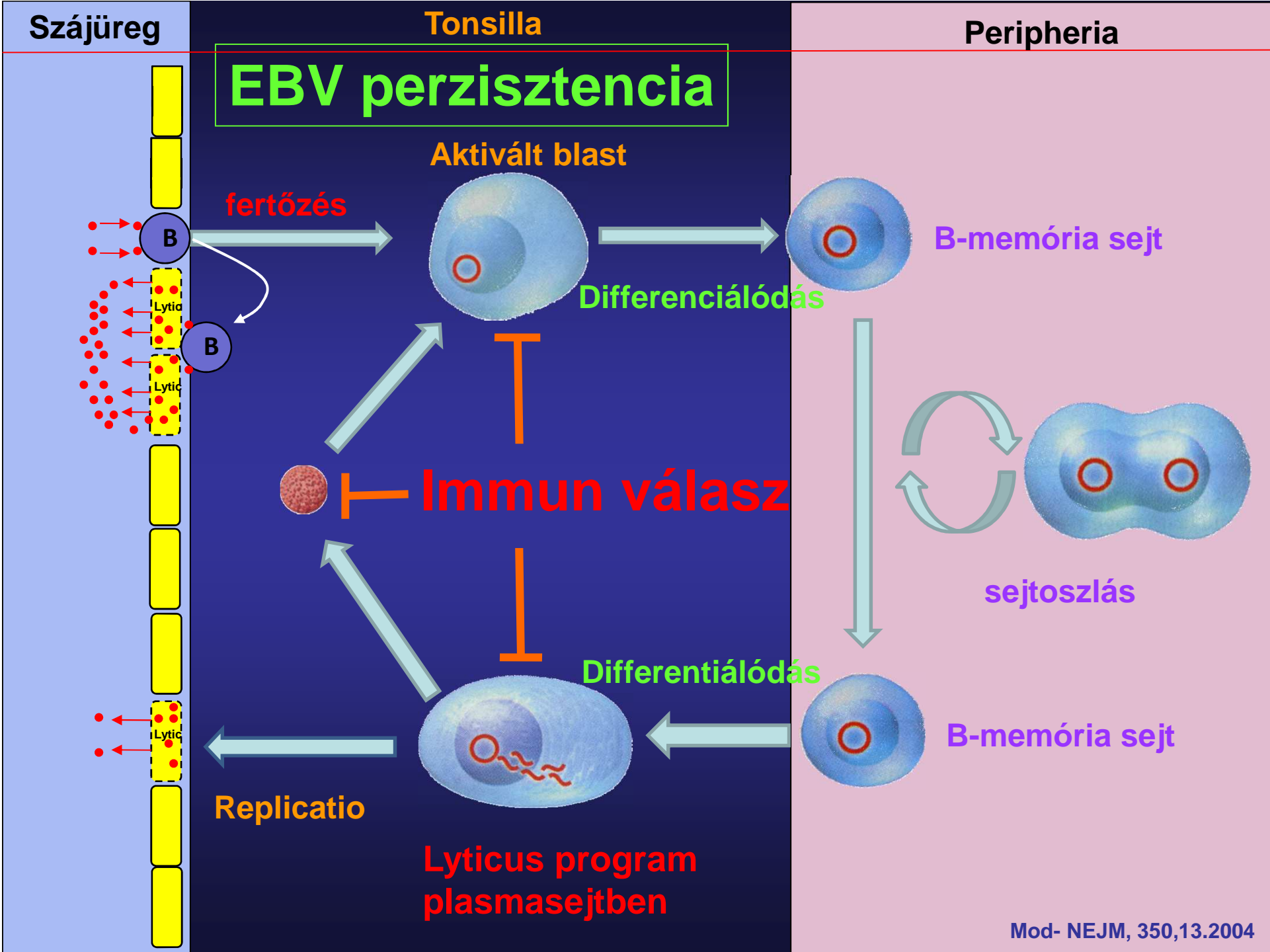


### EBV latencia formák B-sejtekben

**Latencia III** prefoll. lymphoblastos reakció (LCL)  
EBER+ (ISH), LMP1+, EBNA-2+ (IHC)

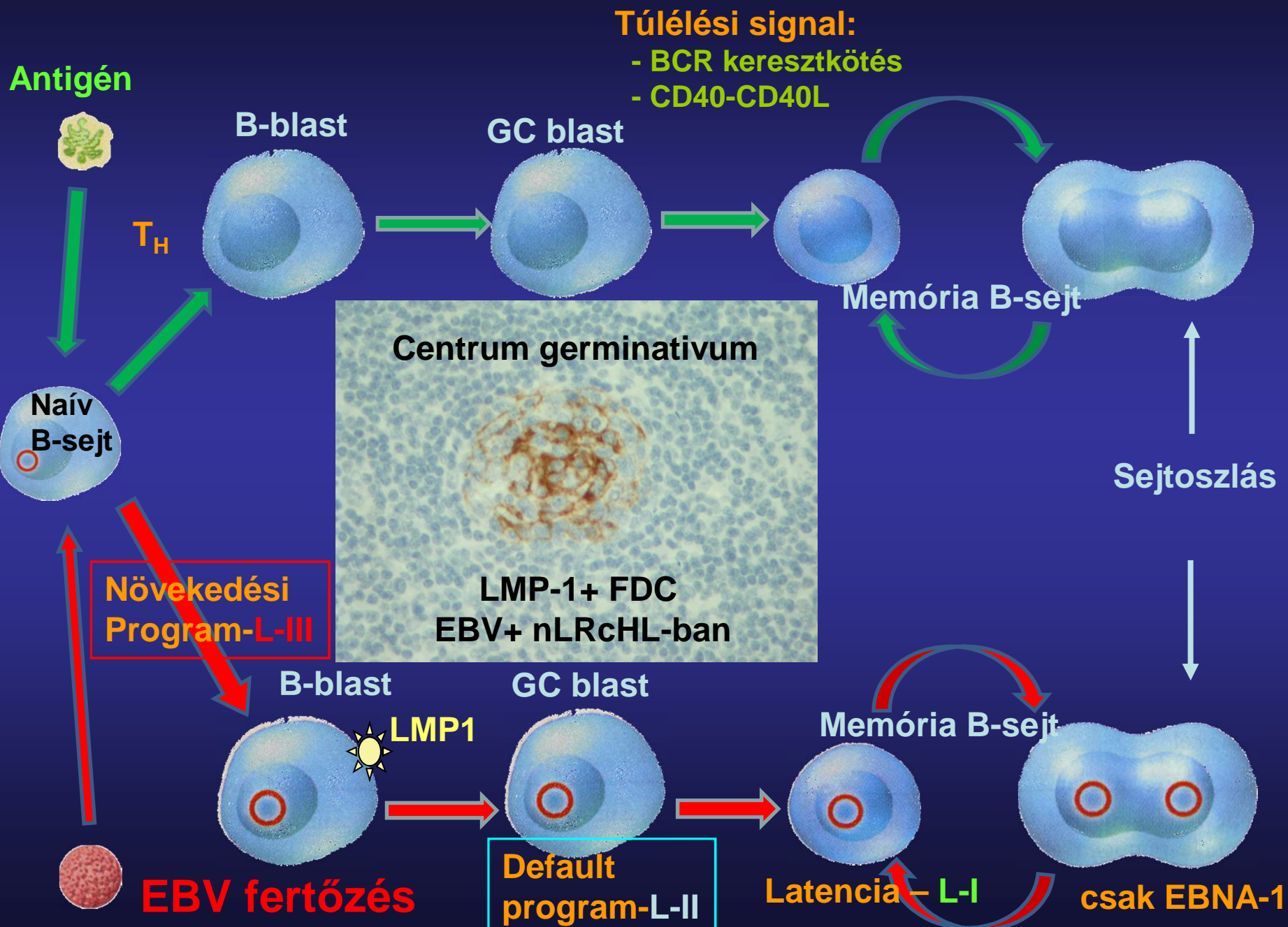
**Latencia II** CG (default) reakció  
EBER+, LMP-1+, EBNA-2-

**Latencia I** memória B-sejt - nincs expresszió  
EBER+, LMP1-, EBNA2-



# Normál B-sejt differenciálódás

NEJM, 350,13.2004



## Az EBV perzisztencia sikere a különböző transcriptios (latencia) programok alternálásán alapszik

Fertőzött B-sejt típusa	Program	Expresszált gének	A program kimenetele
Naív sejt	Növekedési <b>L-III</b>	EBNA1-2 ----- EBNA-6 LMP1, LMP2A/2B	B-sejt aktiváció ↓
GC-sejt	'Default' <b>L-II</b>	EBNA1, <b>LMP1</b> LMP2A	Memoria B-sejt irányú diff.
Memória sejt	<b>L-I</b>	∅	Életreszóló perzisztencia
Oszló memória sejt	csak EBNA-1	EBNA-1	A viralis DNS replikációja
Plasmasejt	<b>lyticus</b>	minden lyticus gén (80)	Tömeges virus replikáció

## Az EBV perzisztencia sikere a különböző transcriptios (latencia) programok alternálás alapszik

Fertőzött B-sejt tipusa	Program	Expresszált gének	A program kimenetele
Naív sejt	Növekedési L-III	EBNA1-2 ----- EBNA-6 LMP1, LMP2A/2B	B-sejt aktiváció ↓
GC-sejt	'Default' L-II	EBNA1, LMP1 LMP2A	Memoria B-sejt irányú diff.
Memória sejt	L-I	∅	Életreszóló perzisztencia
Oszló memoria cell	csak EBNA-1	EBNA-1	A viralis DNS replikációja
Plasmasejt	lyticus	minden lyticus gén (80)	Tömeges virus replikáció

## Komplikált / aberráns EBV – gazdasejt interakció:

1. A fertőzött B-sejt nem tud a növekedési (L-III) programról default (GC, L-II) programra váltani
2. A csökkenő immunellenőrzés túl sok EBV+ B-sejtet hagy életben a növekedési programban: növekvő EBV+ mem B-sejt
3. Az L-II vagy L-1 (csak EBNA1) EBV-B-sejt nem a lyticus program felé halad, hanem visszalép L-III programba : LCL

**EBV+ (proliferáló) B-sejt kompartment ↑**

4. A fertőzött epithel sejtben lyticus helyett latencia program
5. T-sejtek EBV-vel fertőződnek



# EBV okozta / EVB pozitív betegségek / tumorok-1

## Nem tumorok

- Mononucleosis infectiosa
- (SCAEBV – súlyos chronicus activ EBV infectio)

## EBV + tumorok

- epithelialis tumorok
  - NPC – Lymphoepithelioma (LE)
  - TET-LE-szerű
  - gyomor carcinoma (LE-szerű)
- B-sejtes tumorok
  - időskori DLBCL
  - chr. gyulladás asszociált DLBCL (PAL)
  - Lymphomatoid granulomatosis
  - Plasmoblastos lymphoma
  - Primaer effusios lymphoma (PEL)
  - Burkitt lymphoma
  - klasszikus Hodgkin lymphoma (cHL)

## EBV okozta / EVB pozitív betegségek / tumorok-2

### EBV + tumorok.. (folytatás)

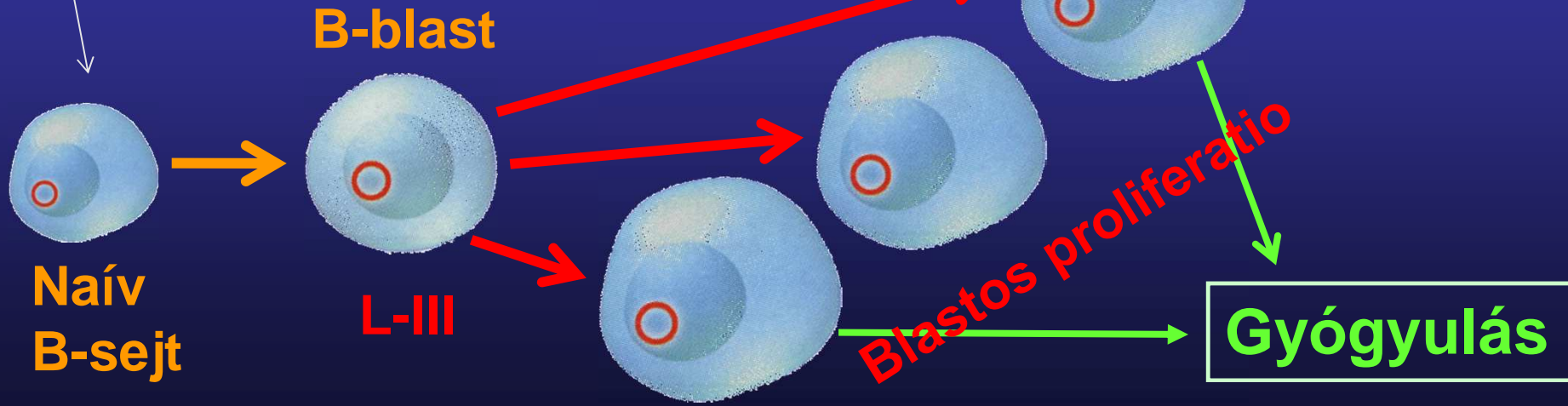
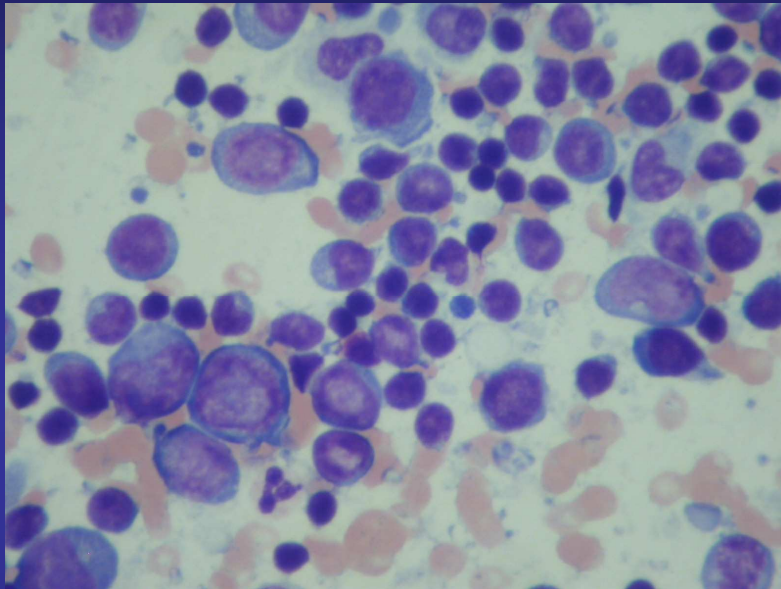
- T/NK-sejtes tumorok
  - gyermekkori T-LPB
  - Hydroa vacciniforme-szerű lymphoma
  - nasalis NK/T-sejtes lymphoma
- Immundeficiencia (ID) asszociált LPB-ek
  - Primér ID asszociált
  - Szerzett ID asszociált (HIV+, időskori)
  - Iatrogen ID asszociált (posttransplant., methotrexat, cyclosporin, stb.)

### Egyéb (autoimmun) betegségek:

- SLE, RA,
- SM
- Mycosis fungoides

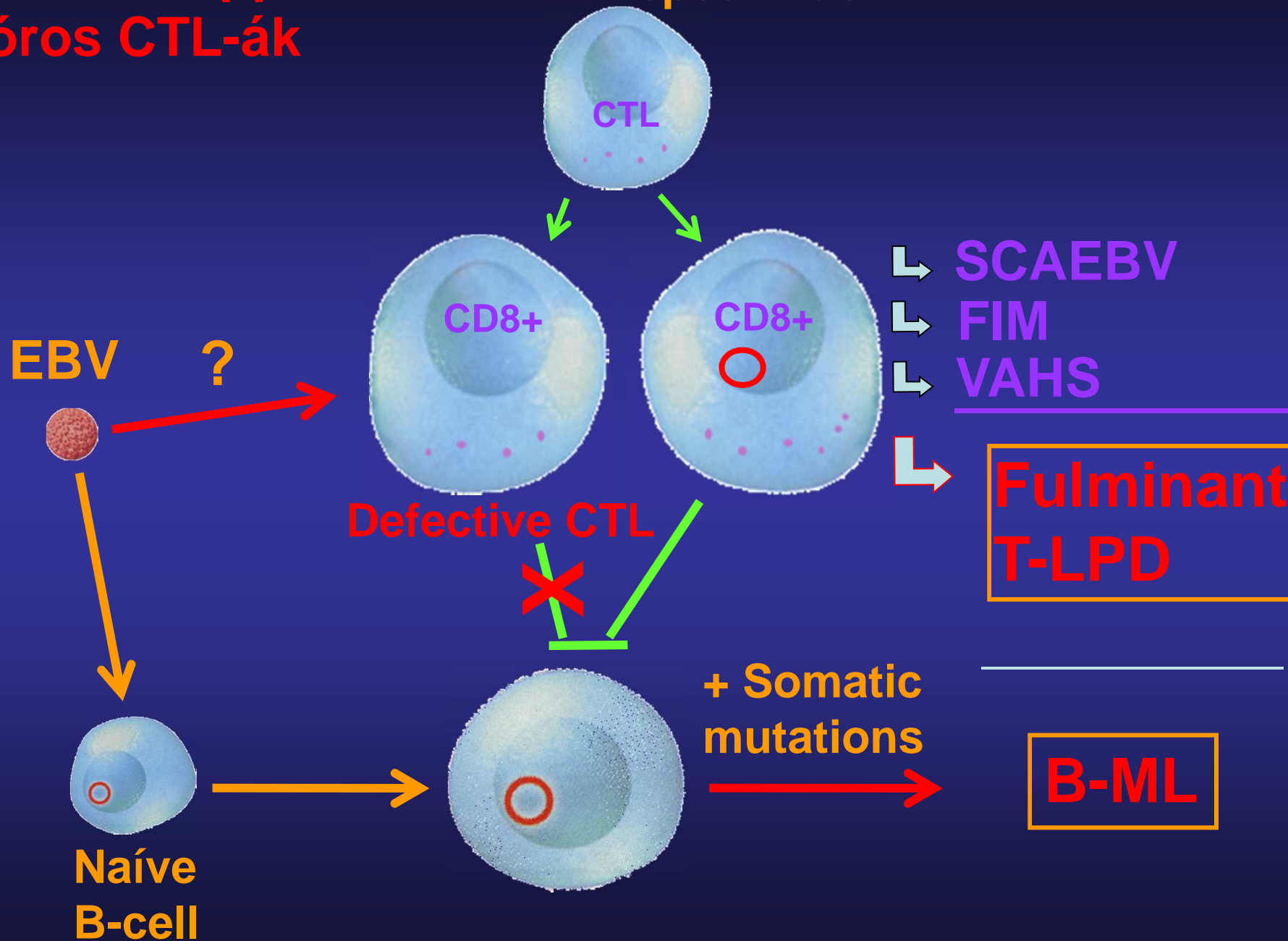
# Mononucleosis infectiosa

EBV



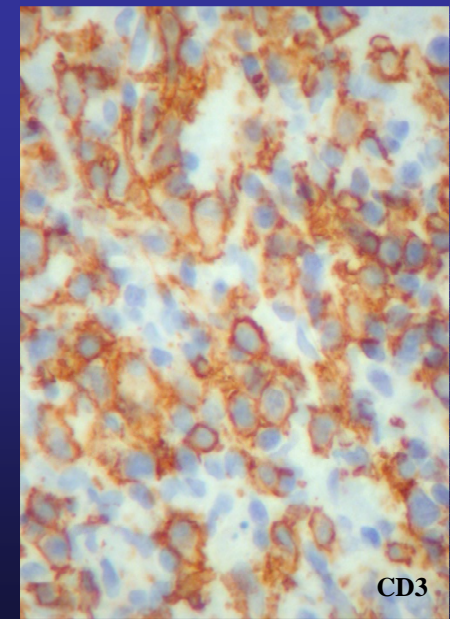
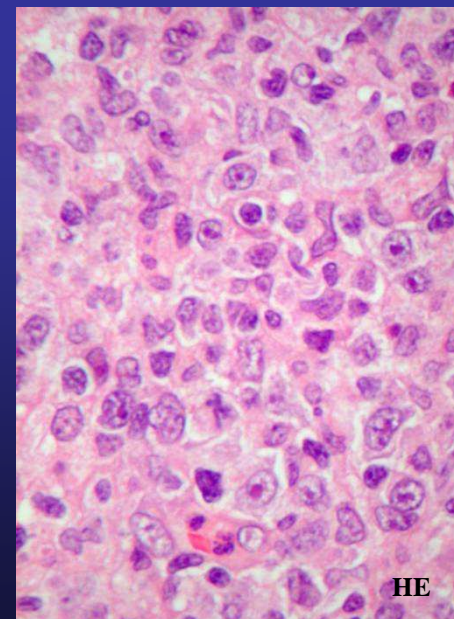
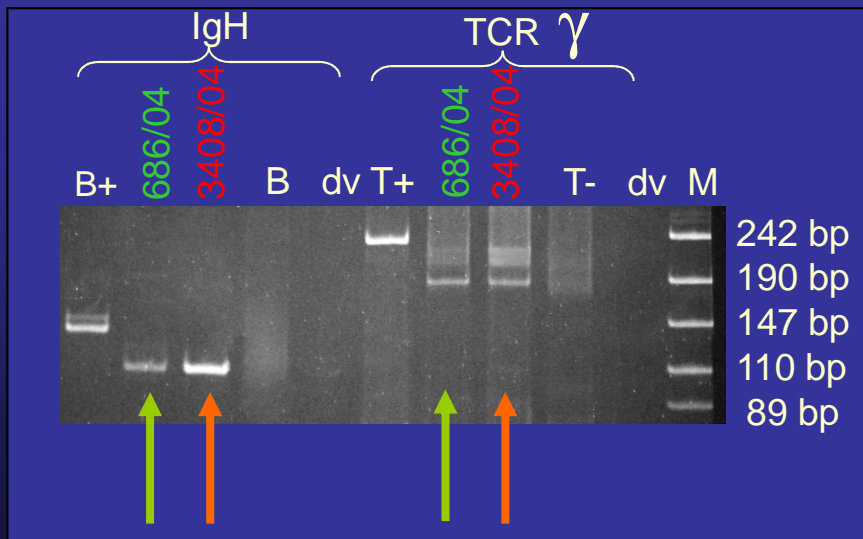
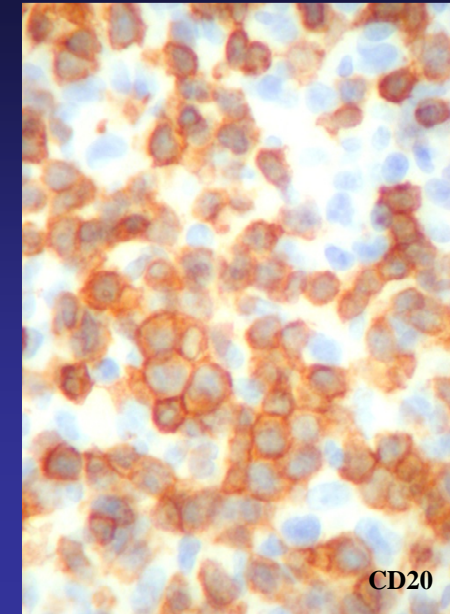
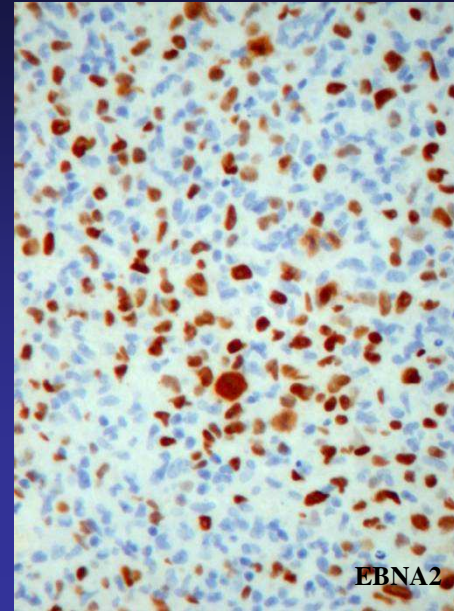
# Immunosuppressio Kóros CTL-ák

EBV specifikus



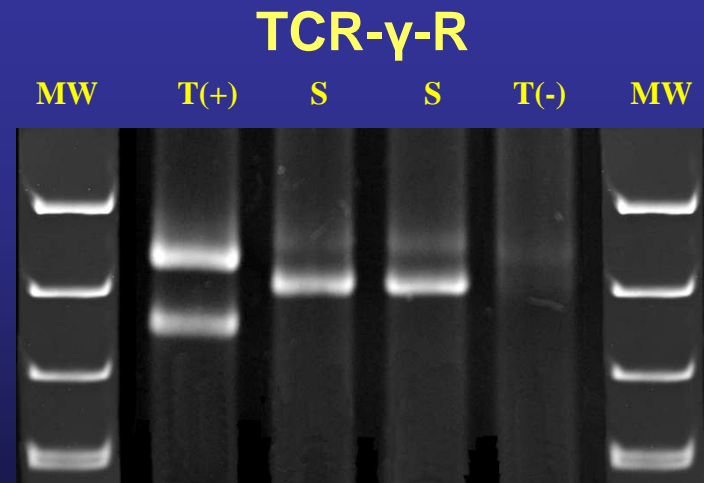
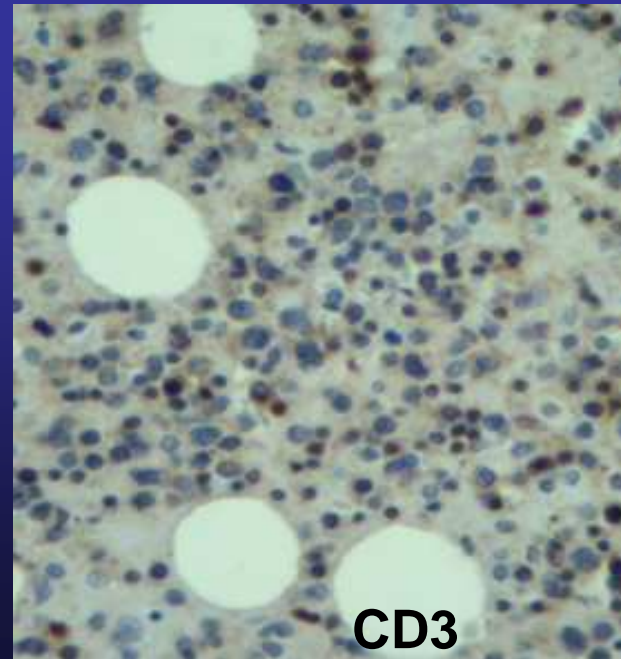
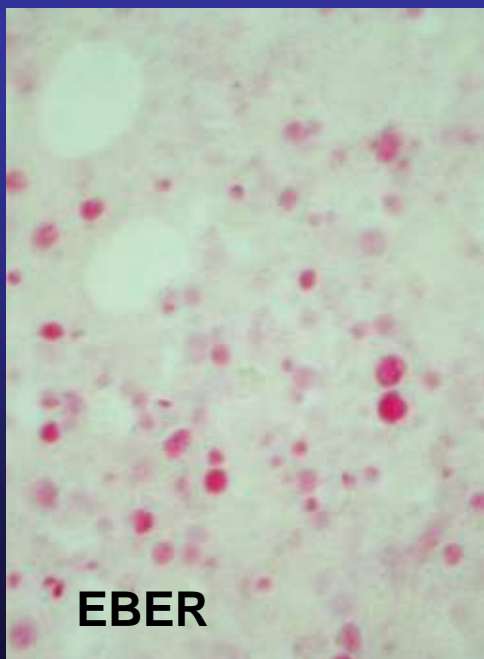
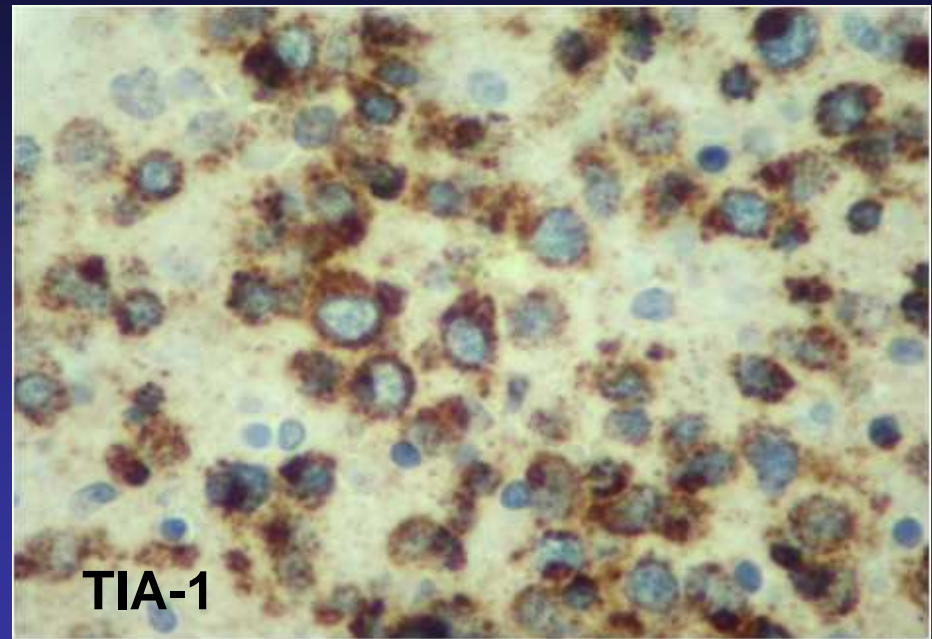
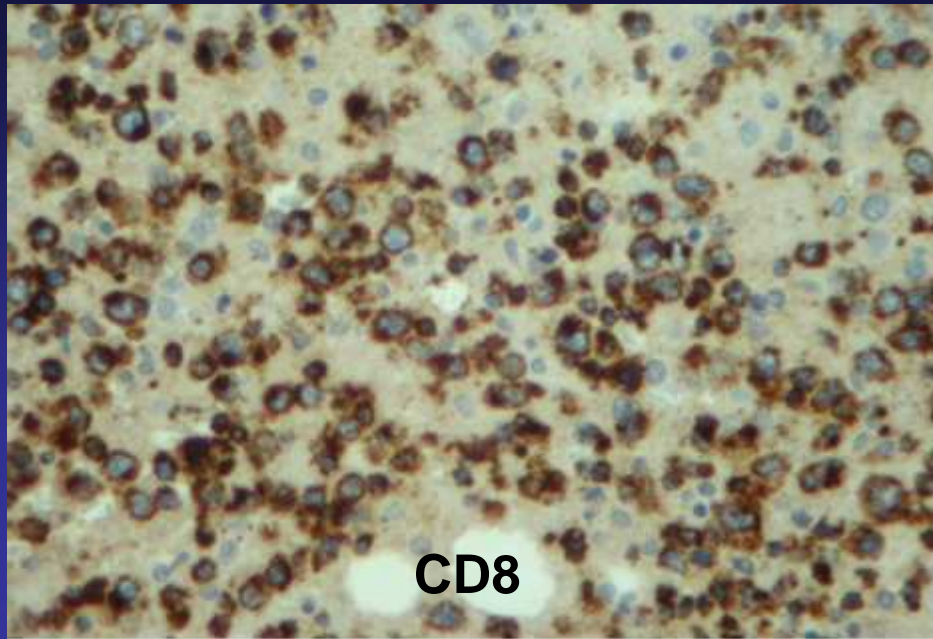


# 3 éves lány akut EBV infectioval





# EBV-FIM-T-LPD 17 éves fiú – csontvelő minta



2141/08

# EBV+ tumorok EBV génexpressziós profilja-1

## EBV génexpresszió

### epithelialis tumorok

- |                        |           |
|------------------------|-----------|
| - NPC – (LE)           | L-2 / L-1 |
| - TET-LE-szerű         | L-2 / L-1 |
| - gyomor cc (LE-szerű) | L-2 / L-1 |

### B-sejtes tumorok

- |                    |           |
|--------------------|-----------|
| - időskori DLBCL   | L-2 / L-3 |
| - PAL              | L-3 / L-2 |
| - LG               | L-2       |
| - Plasmoblastos ML | L-1       |
| - PEL              | L-1       |
| - Burkitt lymphoma | L-1       |
| - cHL              | L-2       |

# EBV+ tumorok EBV génexpressziós profilja-2

## EBV génexpresszió

### T/NK-sejtes tumorok

- gyermekkori T-LPB
- Hydroa vacciniforme-szerű ml.
- nasalis NK/T-sejtes lymphoma
- 

L-1 - 30 bp LMP-1  
L-1  
L-1 (L-2?)

### ID asszociált LPB-ek

- Primér ID asszociált
- Szerzett ID asszociált
- Iatrogen ID asszociált

lymphoma függő

”  
”  
”  
”

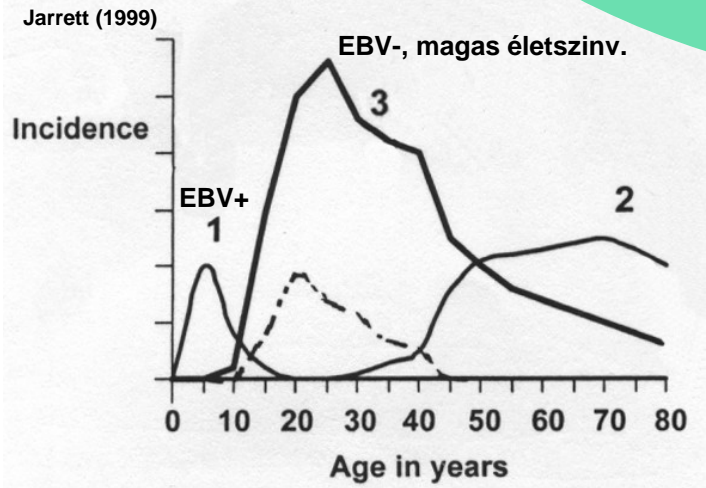
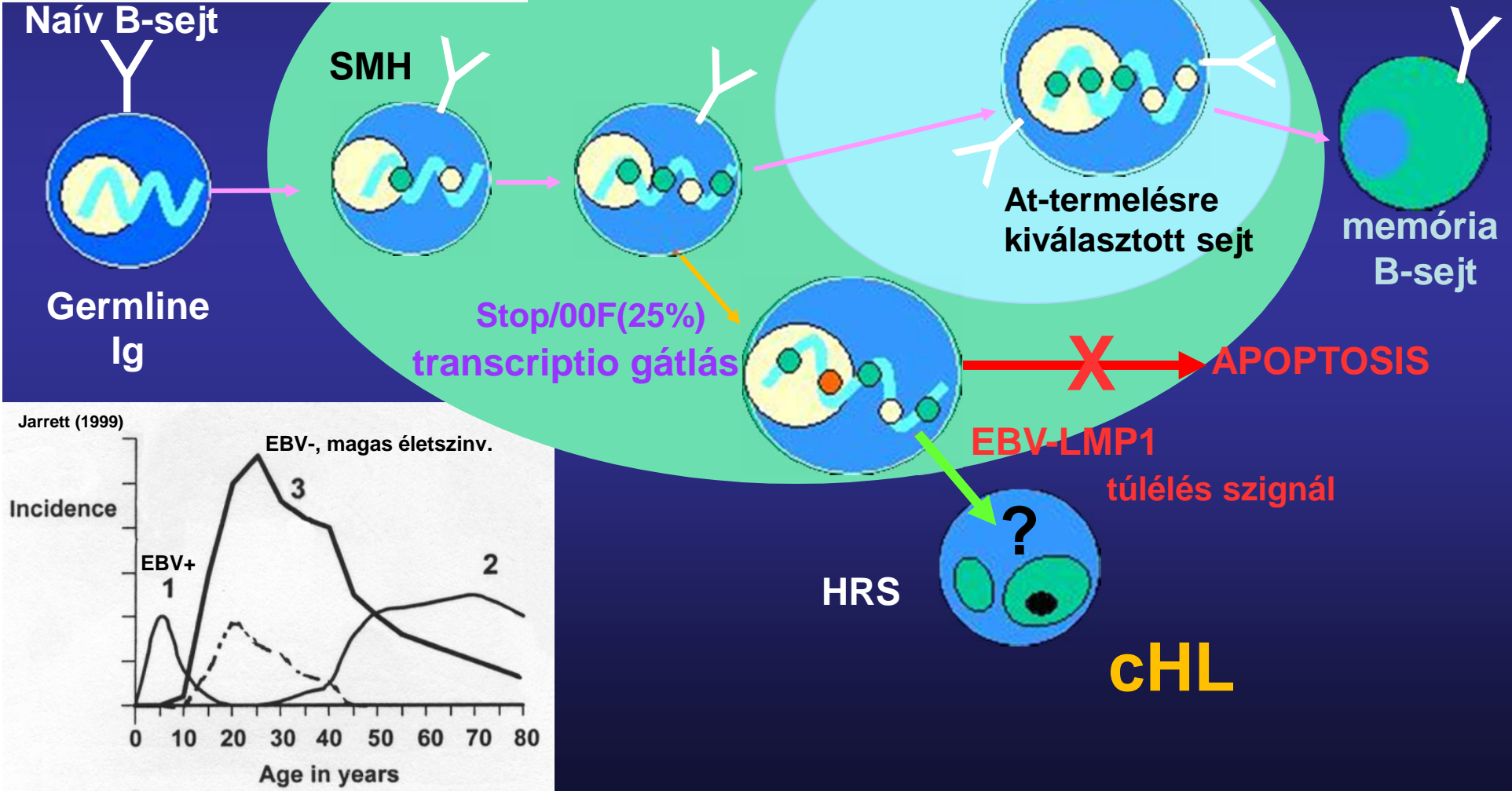
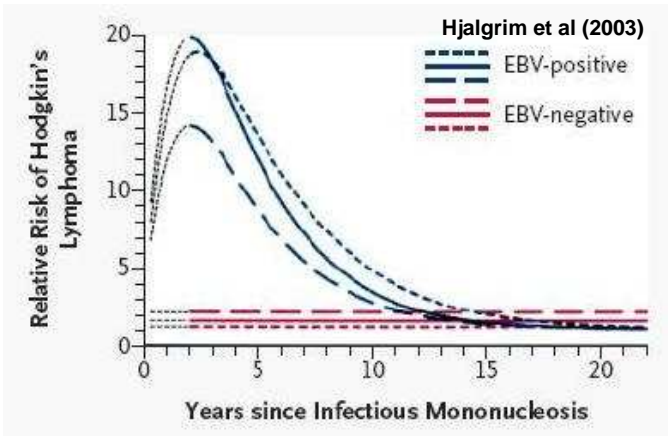


## EBV+ tumorok EBV génexpressziós profilja

1. Ugyanazon kiindulási sejtféleség (B-, T-sejt, epithel) esetén is heterogén
2. Ugyanazon klinikopathologiai entitásban is heterogén

## Specifikus EBV+ tumornak nincs pathognomikus fenotipusa

1. EBV+ **vs** EBV- gastricus (HGM+, CD10-, MUC2-) nem –differentiált cc
2. EBV+ **vs** EBV- DLBCL típusú tu-k (időskori, PAL, PEL, ID-asszociált)
3. EBV- T/HR-BCL **vs** EBV+ T/HR-BCL, multifokális (LG)
4. EBV+ (HIV+) oralis PB ML **vs** EBV- PB ML
5. EBV+ endemias **vs** 70%-ban EBV- sporadikus Burkitt lymphoma
6. EBV + cHL **vs** 70%-ban EBV- cHL



# Időskori, EBV asszociált LPB nyugati populációban (Ismert immundeficiencia Ø) 122 beteg

<u>Tipus</u>	<u>mono-IgH</u>	<u>mono-TCR</u>	<u>EBV+ sejtszám</u>
1. Reaktic hyperplasia (RH)	16%	17%	16/mm <sup>2</sup>
2. Polymorph extranodalis LPB mucocutan / oropharygealis	33%	50(20)%	81 /mm <sup>2</sup>
3. Polymorph nodalis LPB	63%	33(9)%	121/mm <sup>2</sup>
4. DLBCL (T/HR-BCL, PB)	56%	30(15)%	150/mm <sup>2</sup>

## OK: Immun-senium

- CD8+, klonalis sejt akkumulációja
- csökkent funkció
- deficiens epitop-specific repertoire

EBV+ B-sejt pool



Th: allogen EBV-specific T8 sejt

# EBV+ nagy (B)-sejtek jelentősége PTCL-ban

## Problémák a cHL vs PTCL differenciál diagnosztikájában:

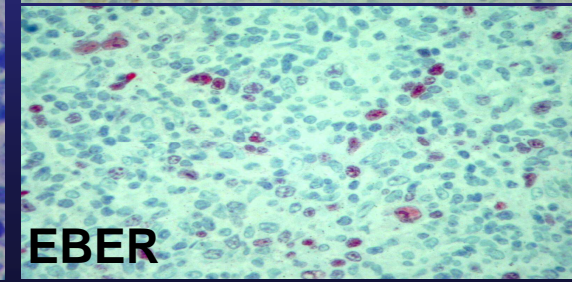
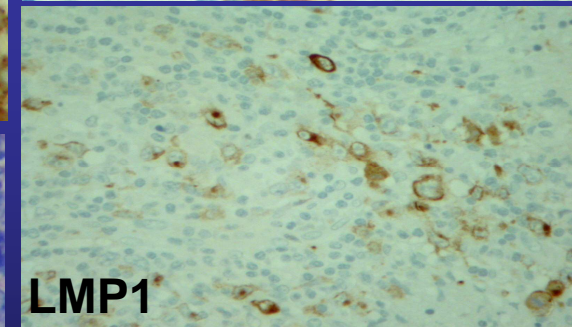
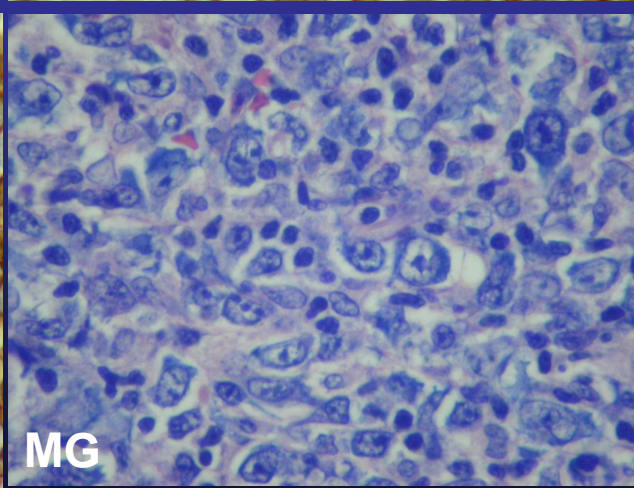
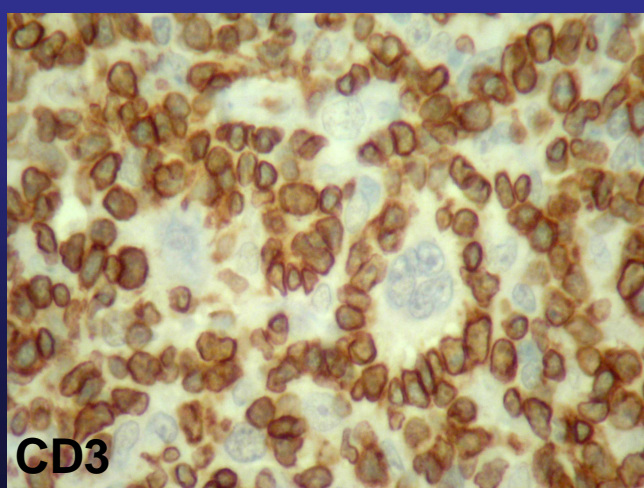
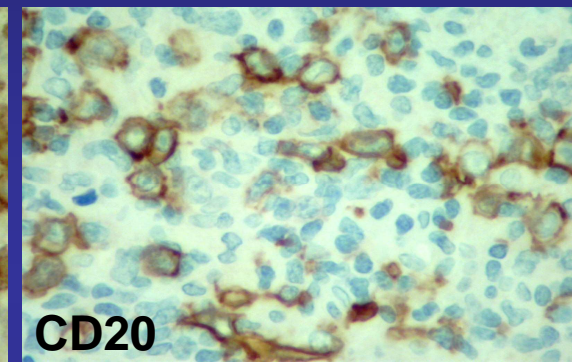
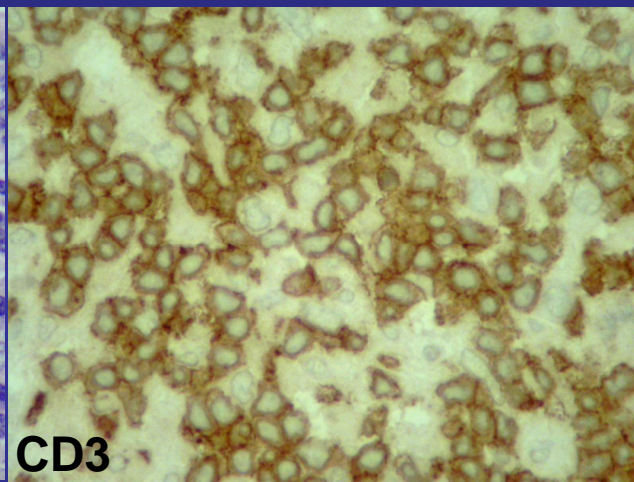
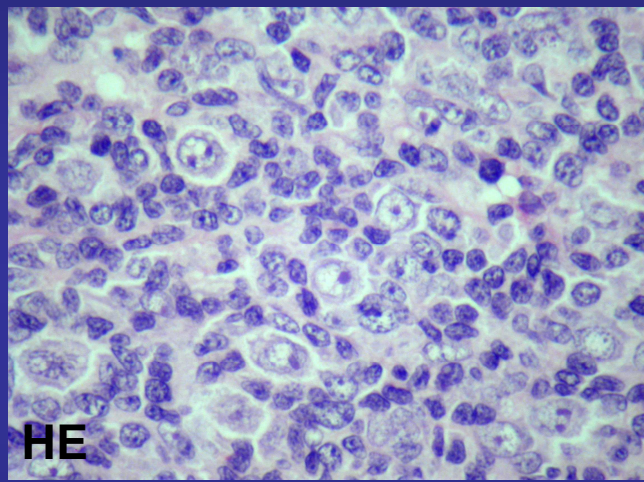
1. **CD15+ and CD30+ PTCL** (Barry et al, AJSP,27.12. pp.1513.2003)  
CD15+ / CD30+ / T-marker+ / EBV – cHL-típusú HRS sejtek, melyek azonban klonális kapcsolatban vannak a „hátér”, neoplasticus T-lymphoma sejtekkel, granulomatous mikro környezetben.
2. **PTCL ritka variánsa: a T-sejtes tumorban elszórt, nagy, mono- és multinucleált, EBV+, CD30+, T-marker- phenotypusú sejtek.**  
Az első 3 eset vizsgálata: a nagy sejtek B-genotypussal bírnak, de nem monoclonalisak

→ 300 PTCL-t vizsgáltunk és 12 PTCL-ben azonosítottunk EBV-asszociált, nagy B-sejtes proliferációt

→ Ezek a morphologia, a phenotypus és a molekuláris sajátságok alapján 3 csoportba voltak sorolhatók:



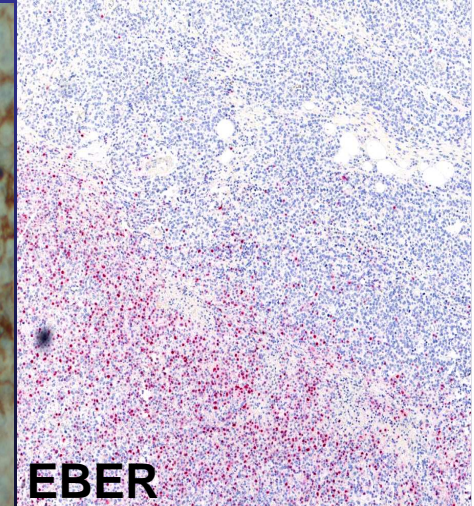
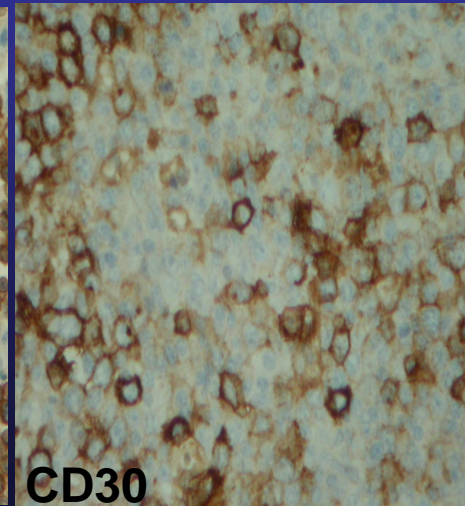
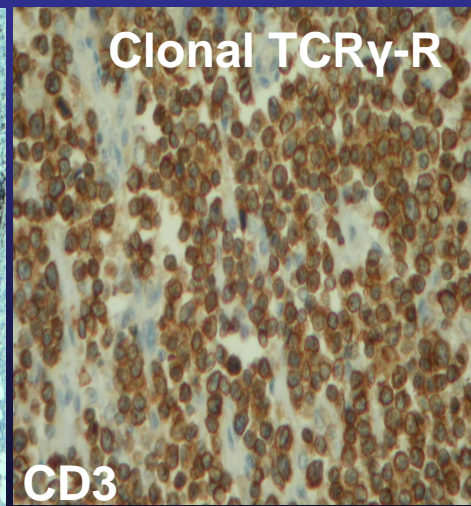
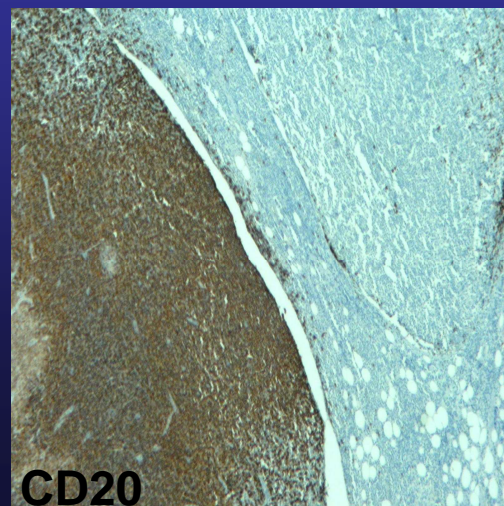
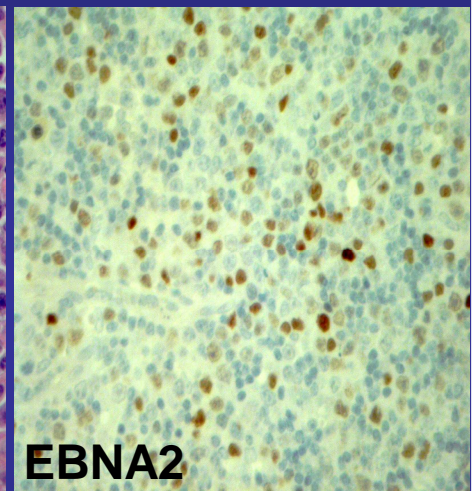
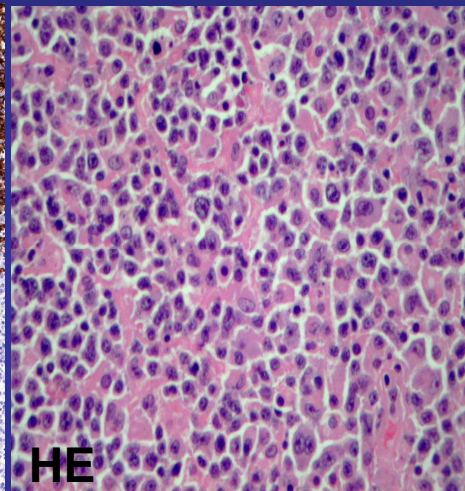
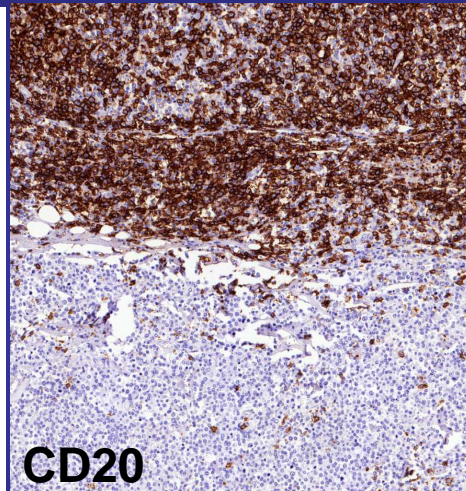
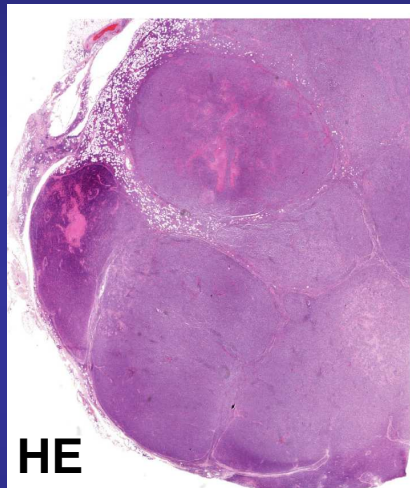
i. Az első csoport: elszórt, éretlen, mononuclearis, immuno-, centro- és plasmoblastos, reaktív jellegű sejtek a PTCL-ban.  
CD20+. CD30+ CD45+, LMP1+, EBNA2- phenotypus L-II  
Polyclonalis IgH génátrendeződés (IgH-R)





**ii. Második csoport: mononuclearis, éretlen, a PTCL-től demarkálódó sejtek homogén, DLBCL-szerű lemezei**  
**Phenotypus: CD20+, CD30+, CD45+, LMP1+, EBNA-2+**  
**L-III**

**Polyclonalis IgH-génátrendeződés (IgH-R)**

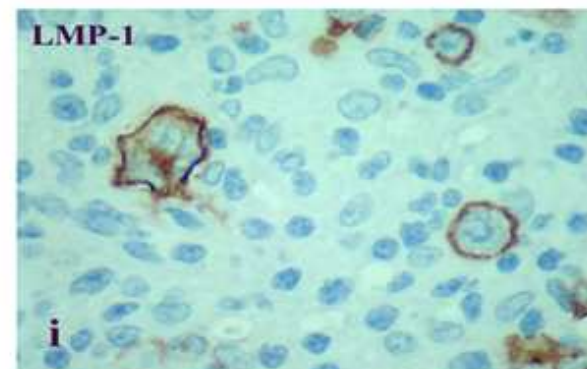
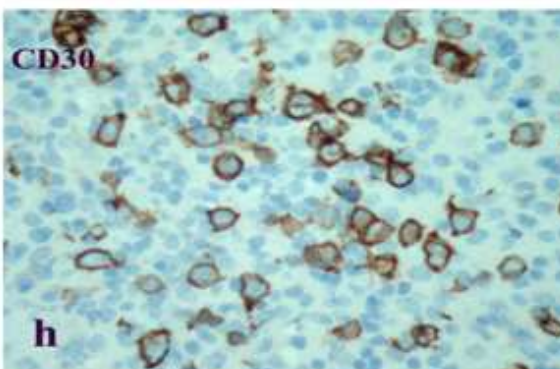
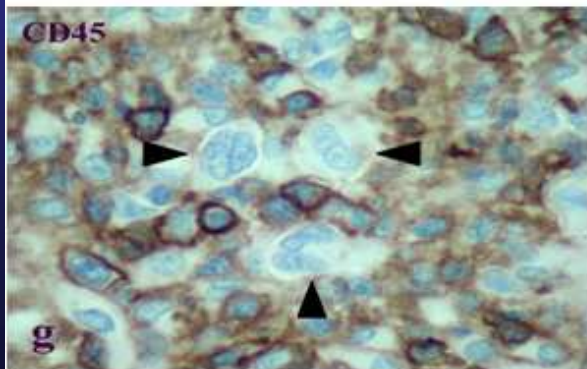
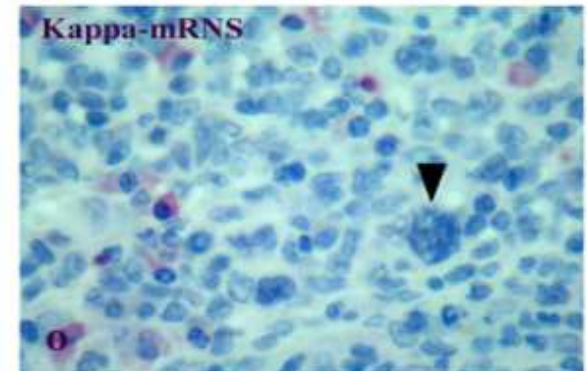
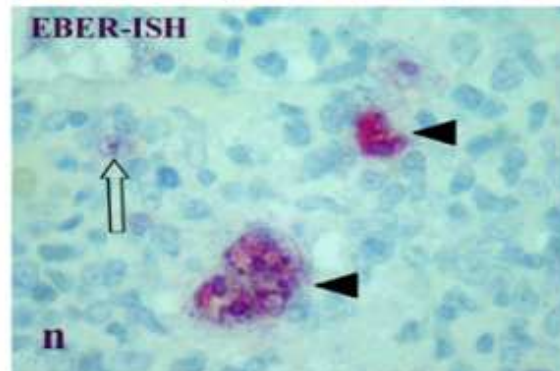
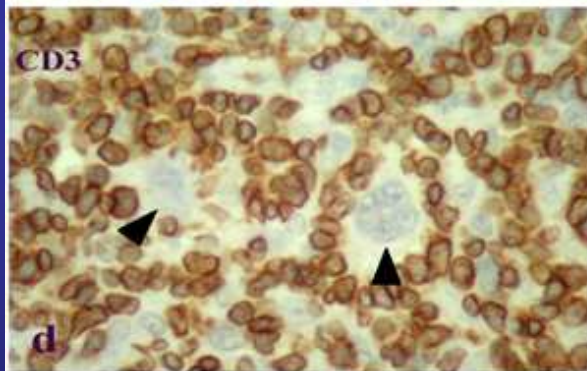
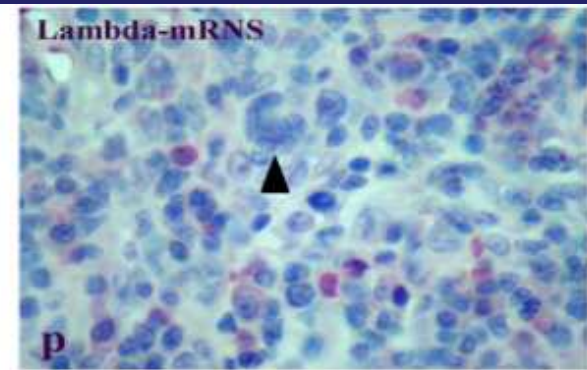
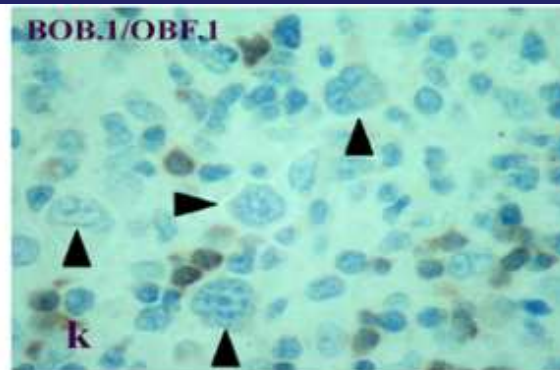
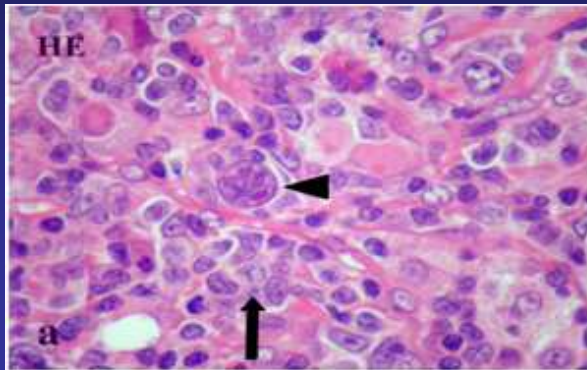




**iii. Harmadik csoport: szórványos HRS-típusú sejtek a PTCL-ban**

**Phenotypus: T-, CD15+/-, CD20-/-+, CD30+, CD45-, BOB1/OCT2-  
LMP-1+, EBNA-2- L-II**

**Genotypus : mono-IgH-R +/-, SHM+, OSHM-, R/S FR-ben:2.0**

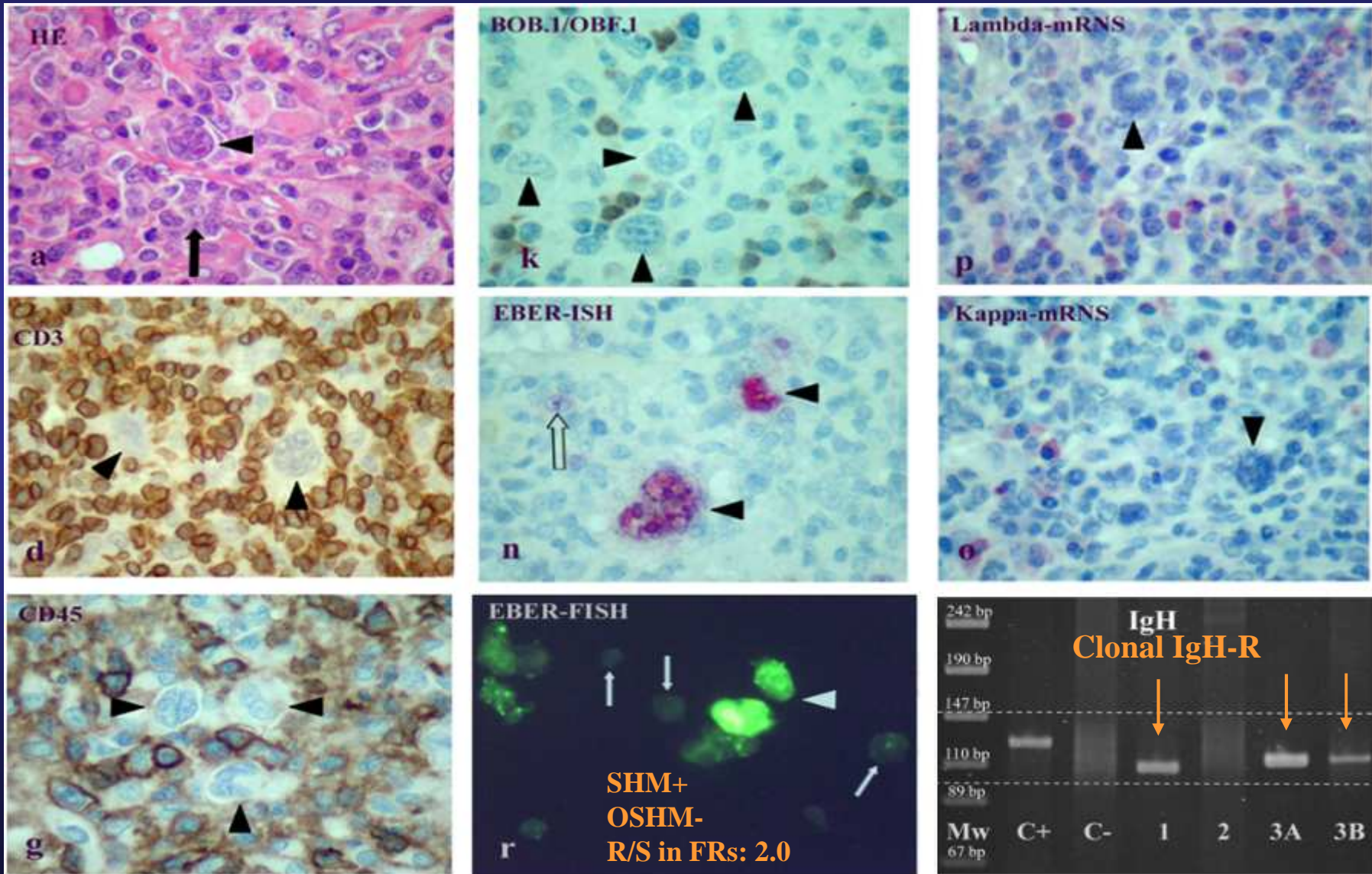




**iii. Harmadik csoport: szórványos HRS-típusú sejtek a PTCL-ban**

**Phenotypus: T-, CD15+/-, CD20-/+ , CD30+, CD45-, BOB1/OCT2-  
LMP-1+, EBNA-2- L-II**

**Genotypus : mono-IgH-R +/-, SHM+, OSHM-, R/S FR-ben:2.0**





iii. Harmadik csoport: szórványos HRS-típusú sejtek a PTCL-ban  
Phenotypus: T-, CD15+/-, CD20--/+, CD30+, CD45-, BOB1/OCT2-  
 LMP-1+, EBNA-2- **L-II**  
Genotypus : mono-IgH-R +/-, SHM+, OSHM-, R/S FR-ben:2.0

## PTCL-ben kialakuló immunszupresszió hatása

	Esetszám	EBER+/LMP1-/EBNA2/ kis lymphocyta/ 100 HPF
PTCL	68	75,99
Reaktív nyirokcsomó	20	1,45

} 50x

# Konklúzió:

1. Egy kórképben biztos és teljes pathogenetikai szerepet játszik az EBV: MONONUCLEOSIS INFECTIONOSA
2. Az összes EBV+ tumor-szerű v. tumoros B-sejtes folyamatban (nHL, cHL) pathogenetikai szerepe nem egyértelmű:  
BY-STANDER vs. SZÜKSÉGES, DE NEM ELÉGSÉGES
3. Az összes ismert és kevésbé ismert ID / immunszupresszió az EBV+ nyugvó és a következményes reaktív, proliferáló B-sejt arányt növeli (circulus viciosus).
4. Ez a B-sejt populáció természetes célpontja klonális növekedést előidéző további aberrációknak (melyek nagy része nem ismert).
5. 'Ami megtörténhet, az bekövetkezik'  
Ami nagyobb valószínűséggel megtörténhet,  
az gyakrabban bekövetkezik
6. Az EBV+ epitheliális és T-sejtes tu. pathogenesis : ELUZIV



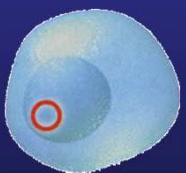
# PÉCS





# Mononucleosis infectiosa

EBV

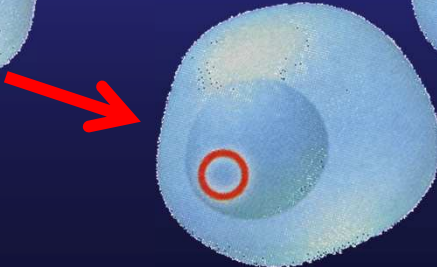


Naív  
B-sejt



B-blast

L-III



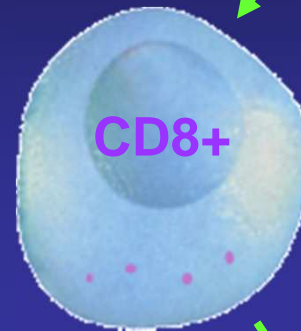
Blastos proliferatio

Oligo- vagy  
monoclonalis  
CTL expanzió  
alakulhat ki

EBV specifikus



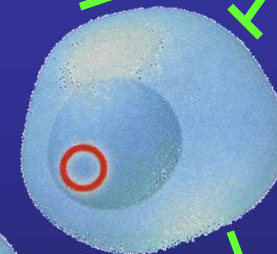
CTL



CD8+



CD8+



Gyógyulás