

Das Epstein-Barr-Virus und die Entstehung der Myalgischen Enzephalomyelitis oder des Chronischen Müdigkeitssyndroms

Myalgische Enzephalomyelitis oder chronisches Müdigkeitssyndrom (ME/CFS) betrifft etwa 1 % der Allgemeinbevölkerung. Es handelt sich um eine chronische, behindernde Multisystemerkrankung, für die es keine wirksame Behandlung gibt. Dies hängt wahrscheinlich mit dem begrenzten Wissen über ihre Entstehung zusammen. Hier haben wir den aktuellen Wissensstand über die Pathogenese des ME/CFS zusammengefasst und die Immunpathobiologie der Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion neu beleuchtet. In Anbetracht der Ähnlichkeiten zwischen EBV-assoziierten Autoimmunerkrankungen und Krebs in Bezug auf die schlechte T-Zell-Überwachung von Zellen mit EBV-Latenz, die Vermehrung EBV-infizierter Zellen im peripheren Blut und die Zunahme von Antikörpern gegen EBV stellen wir die Hypothese auf, dass es eine gemeinsame Ätiologie geben könnte, die durch Zellen mit EBV-Latenz entsteht, die der Immunüberwachung entgehen. Mehrere Studien an Patienten mit ME/CFS haben eine veränderte zelluläre Immunität und eine verstärkte Th2-Antwort nahegelegt, die aus Mechanismen der Umgehung von Krankheitserregern wie EBV resultieren könnten, die als Risikofaktor bei einer Untergruppe von ME/CFS-Patienten identifiziert wurden. Bei Personen mit einer genetischen Prädisposition für die Entwicklung von ME/CFS könnten sich Zellen mit Latenz dem Immunsystem entziehen, was eine schwache CD4-T-Zell-Immunität gegen Mitogene und andere spezifische Antigene zur Folge haben könnte, wie es bei einigen Personen beschrieben wurde. Letztendlich stellen wir die Hypothese auf, dass es innerhalb von ME/CFS eine Untergruppe von Patienten mit DRB1- und DQB1-Allelen gibt, die eine größere Anfälligkeit für EBV aufweisen könnten, wobei die von Zellen mit Latenz erzeugten Mechanismen der Immunumgehung eine Immunschwäche hervorrufen. Dementsprechend schlagen wir vor, neue Anstrengungen zu unternehmen, um zu untersuchen, ob Anti-EBV-Therapien bei ausgewählten ME/CFS-Patienten wirksam sein könnten.

Einleitung

Myalgische Enzephalomyelitis oder chronisches Müdigkeitssyndrom (ME/CFS) ist eine lebensbegrenzende, systemübergreifende Erkrankung, für die es keine wirksame Behandlung gibt (1). Sie ist gekennzeichnet durch unerklärliche, behindernde Müdigkeit und eine Kombination unspezifischer Symptome, die mindestens 6 Monate lang anhalten (2, 3). Es wurden mindestens neun Krankheitsdefinitionen entwickelt. Die Prävalenz liegt zwischen 0,1 % und 2,5 % der Allgemeinbevölkerung (4), je nachdem, welche Diagnosekriterien angewandt werden (ergänzende Tabelle 1). Die jährliche Inzidenz von ME/CFS-Fällen im Vereinigten Königreich liegt bei 14,8 pro 100.000 Menschen (5).

Pathogenese von ME/CFS

Die Ursache dieses Syndroms ist unbekannt. Es gibt jedoch immer mehr Belege für die Rolle von Funktionsstörungen des Immunsystems, des neuroendokrinen und des autonomen Systems, und mehrere biologisch begründete Theorien werden derzeit untersucht. Bei einigen Personen mit ME/CFS wurden hormonelle Veränderungen festgestellt, wobei Hypocortisolismus müdigkeitsähnliche Symptome hervorrufen kann (1, 6-8). Auch Störungen des Lipid- und Energiestoffwechsels sollen zur Ätiologie des ME/CFS beitragen. Eine genetische Veranlagung oder eine häufige Umweltexposition gegenüber infektiösen oder toxischen Stoffen kann mit einigen Familiengeschichten mit hoher Prävalenz von ME/CFS in Verbindung gebracht werden (1, 9-14).

Infektionen, die eine chronische Entzündungsreaktion auslösen, gelten seit langem als Risikofaktor für die Entwicklung von ME/CFS, da eine große Zahl von Personen vor dem Auftreten der

Symptome einer Infektion hatte. Klinische Manifestationen der Krankheit, wie chronische Müdigkeit und grippeähnliche Symptome, können durch das Vorhandensein immunologischer Veränderungen erklärt werden, die zu einer verminderten zytotoxischen Aktivität und einem veränderten Stoffwechsel von natürlichen Killerzellen (NK) und T-Lymphozyten, einer verminderten Reaktion der T-Zellen auf Mitogene und andere spezifische Antigene oder dem Vorhandensein einer chronischen, niedriggradigen systemischen Entzündung mit erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und oxidativem Stress führen (1, 2, 15-18).

Eine weitere Hypothese ist die Autoimmunität aufgrund des Vorhandenseins von Autoantikörpern gegen Kern-, Membran- und Neurotransmitterrezeptorstrukturen bei einigen Patienten (1, 19). Diese Hypothese hat mehrere Forschungsgruppen dazu veranlasst, nach einem Zusammenhang zwischen der Expression bestimmter HLA-II-Allele und der Entwicklung von ME/CFS zu suchen. Dementsprechend wurden HLA-DQA1*01, HLA-DQB1*06 (20), DQB1*0303 (21), HLA-DQ3, HLA-DR4 und HLA-DR5 (22) mit einem erhöhten ME/CFS-Risiko in Verbindung gebracht, aber die Belastbarkeit der Daten, die diesen Zusammenhang belegen, ist begrenzt (20, 23). Somit bleibt die Möglichkeit, dass einige Personen mit genetischer Prädisposition nach einem Stimulus (z. B. einer Infektion) und anschließender Autoimmunität ein ME/CFS entwickeln, noch zu beweisen (12, 20, 22). In solchen Fällen könnten die Diagnosekriterien den Erreger berücksichtigen, der am Ausbruch der Krankheit beteiligt ist, was möglicherweise die Stratifizierung und Behandlung der Patienten verbessern könnte.

Interessanterweise wurde ME/CFS erstmals im Zusammenhang mit einer Post-Epstein-Barr-Müdigkeit beschrieben. Infektionen mit Viren wie dem Epstein-Barr-Virus (EBV), aber auch mit dem humanen Herpesvirus (HHV)-6, dem Cytomegalovirus (CMV), dem humanen Parvovirus B19 und Enteroviren (24-30) sowie bakterielle und parasitäre Infektionen (31) wurden als Risikofaktoren vorgeschlagen. Eine Infektion vor dem Ausbruch der Erkrankung trifft jedoch nicht auf alle ME/CFS-Patienten zu, und ihre ätiologische Bedeutung bleibt ungewiss.

Hier haben wir die Immunpathobiologie der EBV-Infektion erneut untersucht, bevor wir die widersprüchlichen Daten über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer chronischen EBV-Infektion und ME/CFS bei einigen Patienten zusammengefasst haben. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese haben wir diesen Mini-Review mit der Beschreibung möglicher therapeutischer Optionen gegen EBV abgeschlossen.

Immunpathobiologie des Epstein-Barr-Virus

EBV gehört zur Familie der γ -Herpesviren (32). Neben anderen Zelltypen infiziert es B-Zellen benachbarter lymphatischer Gewebe, bevor es eine lebenslange latente Infektion in Gedächtnis-B-Zellen etabliert (I/0-Latenzen). Das Virus behält nämlich einen latenten Zustand als Episom bei, ohne virale Gene zu exprimieren, so dass B-Zellen mit Latenz 0 und einige B-Zellen mit Latenz I der Immunüberwachung entgehen können (Abbildung 1A) (33-36).

Abbildung 1

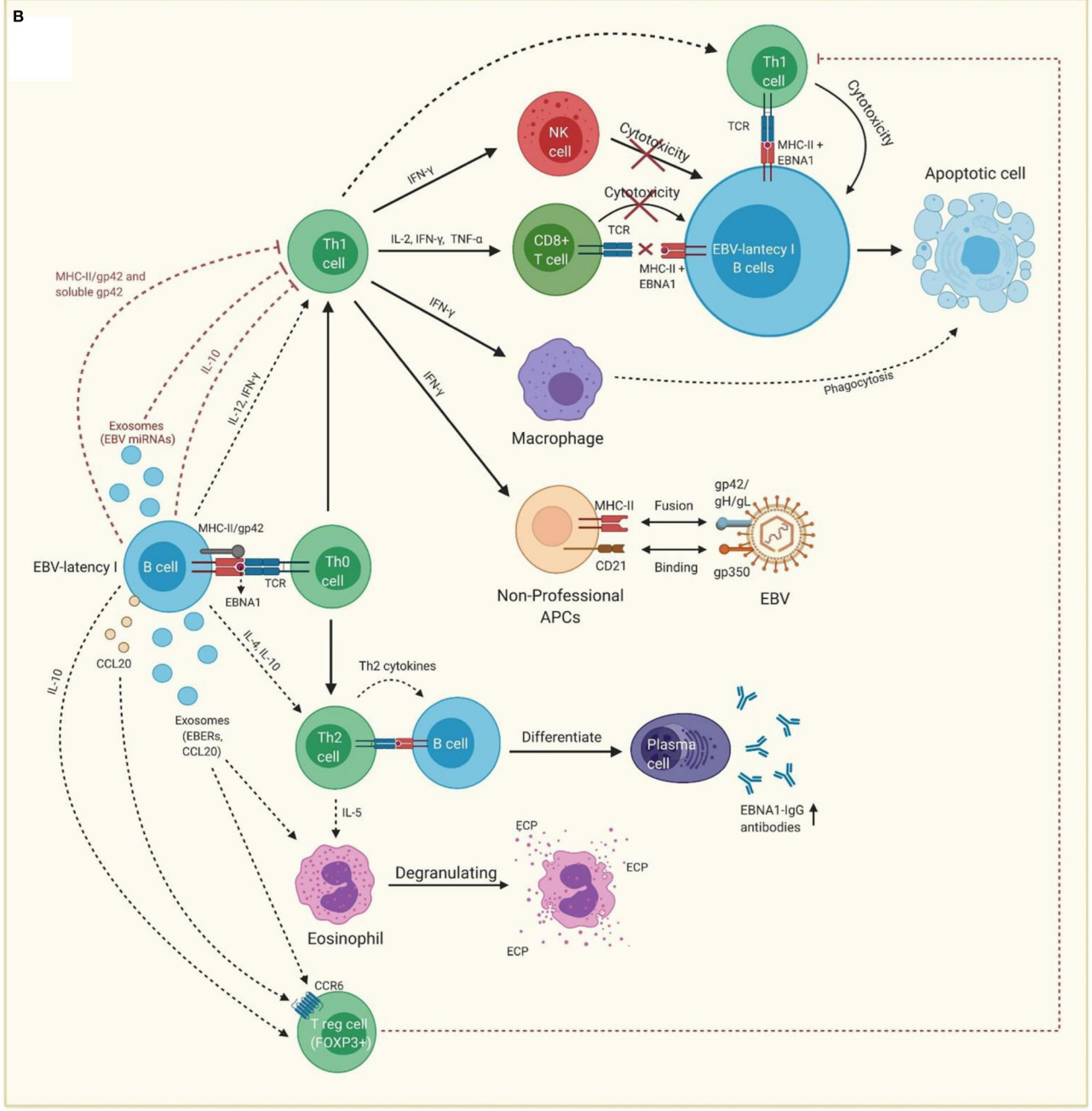
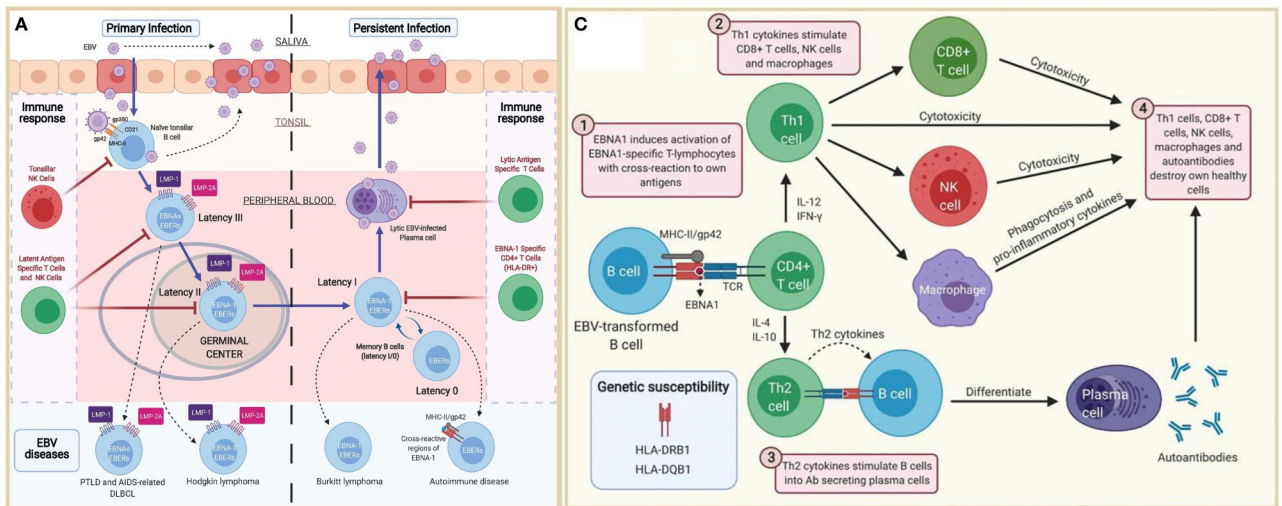


Abbildung 1 Immunpathobiologie der Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion. (A) Das EBV wird durch den Speichel eines Trägers auf den Wirt übertragen und infiziert die Epithelzellen des Rachens, gefolgt von naiven B-Zellen der Mandeln, durch Wechselwirkungen zwischen den Glykoproteinen gp350 und gp42 der Virushülle mit CD21 bzw. MHC-Klasse-II-Molekülen (MHC-II). Bei der lytischen Infektion entstehen neue Viruspartikel, die weitere Epithelzellen infizieren. Anschließend treten diese EBV-infizierten B-Zellen in der Peripherie in eine Latenzphase ein, in der sie einen spezifischen Satz viraler Gene exprimieren, darunter LMP1, LMP2A, EBNA1 und EBER (Latenz III). Diese latenten III-B-Zellen gehen über die Keimzentrumsreaktion in die Latenz II über und entwickeln sich zu Gedächtnis-B-Zellen mit I/0-Latenz, die eine lebenslange latente Infektion begründen. Die Immunreaktion des gesunden Wirts ist ausreichend, um die EBV-Infektion unter Kontrolle zu halten. NK-Zellen in den Tonsillen produzieren hohe Mengen an IFN- γ , die die Umwandlung von B-Zellen durch EBV in früheren Stadien der Infektion aufhalten. Sowohl latente B-Zellen vom Typ III als auch vom Typ II werden von NK- und T-Zellen kontrolliert, die spezifisch für latente Proteine sind. Im Gegensatz dazu werden Gedächtnis-B-Zellen mit Typ-I-Latenz nur von aktivierten EBNA-1-spezifischen CD4-T-Zellen kontrolliert. EBV-infizierte Plasmazellen können periodisch in die lytische Phase eintreten, werden aber von CD4- und CD8-T-Zellen mit Spezifität für lytische EBV-Proteine kontrolliert. Die Programme des viralen Latenzzyklus kommen bei verschiedenen EBV-assoziierten Krankheiten zum Ausdruck. Latenz I findet sich beim Burkitt-Lymphom, Latenz II beim Hodgkin-Lymphom und Latenz III bei der lymphoproliferativen Posttransplantationserkrankung (PTLD) und dem AIDS-assoziierten diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). B-Zellen der EBV-Latenz I, die der Überwachung durch EBNA-1-spezifische CD4-T-Zellen entgehen, könnten zu Autoimmunität führen, indem sie EBNA-1 in MHC-II/gp42 präsentieren, was zu Kreuzreaktionen mit eigenen Antigenen führen kann. (B) EBNA1 wird CD4-T-Zellen auf MHC-Klasse-II-Molekülen in EBV-infizierten B-Zellen präsentiert. Sowohl MHC-II-gebundenes gp42 als auch lösliches gp42 erleichtern die Immunumgehung, indem sie die Aktivierung und Erkennung von T-Zell-Rezeptoren (TCR) in CD4-T-Zellen verhindern. Darüber hinaus könnten einige EBV-miRNAs die Zytotoxizität von CD4-T-Zellen über den interzellulären exosomalen Weg direkt reduzieren oder die MHC-Klasse-II-vermittelte Antigenverarbeitung und -präsentation in der Wirtszelle hemmen. Im Gegensatz dazu würde die Aktivierung von Th1-CD4-T-Zellen die Co-Stimulation von CD8-T-Zellen, NK-Zellen und Makrophagen begünstigen. Erhöhte IFN- γ -Spiegel als Reaktion auf eine EBV-Infektion können die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen in anderen Zellen wie Epithelzellen, Endothelzellen, Betazellen der Bauchspeicheldrüse, Fibroblasten, Keratinozyten und Gliazellen induzieren, so dass diese als nicht-professionelle Antigen-präsentierende Zellen fungieren können, die durch die gp42/MHC-II-Interaktion mit EBV infiziert werden können. Wenn diese Zellen auch geringe Mengen an CD21 exprimieren (Thymozyten, eine Untergruppe der peripheren T-Lymphozyten, folliculäre dendritische Zellen, Astrozyten und einige Epithelzellen), können sie das Eindringen von EBV weiter erleichtern, indem sie gp350 mit CD21 interagieren lassen. IFN- γ , das von NK-Zellen freigesetzt wird, kann die Transformation von B-Zellen durch EBV in den frühen Stadien der Infektion aufhalten, hemmt aber nicht die Vermehrung von vollständig transformierten EBV-infizierten B-Zellen (Latenz). CD8-T-Zellen erkennen EBNA1 in EBV-transformierten Zellen nicht, da es in MHC-Klasse-II-Molekülen präsentiert wird. Nur EBNA1-spezifische CD4-T-Zellen haben eine zytotoxische Aktivität gegen EBNA1-exprimierende B-Zellen, wodurch diese in die Apoptose übergehen und von Makrophagen phagozytiert werden. EBV-transformierte B-Zellen setzen jedoch IL-10, TGF- β , CCL20 und Exosomen (die EBERs und CCL20 enthalten) frei, die T-regulatorische (Treg) Zellen an den Infektionsort locken und antigenstimulierte CD4-Effektor-T-Zellen hemmen. IL-10, das von EBV-transformierten B-Zellen während der EBNA1-Präsentation freigesetzt wird, begünstigt eine Th2-Immunantwort (statt Th1), die auch CD8-T-Zellen und NK-Zellen hemmt. Diese EBNA1-spezifischen Th2-Zellen induzieren außerdem die Antikörpersekretion durch Plasmazellen. Auf Exosomen freigesetzte EBERs können andere Zellen wie Eosinophile aktivieren, die degranulieren und das kationische eosinophile Protein (ECP) freisetzen. (C) EBNA1 ist einer der Hauptkandidaten für die Bildung von Autoantikörpern und EBNA1-spezifischen selbstreaktiven zytotoxischen Th1-

Zellen bei genetisch prädisponierten Personen. EBNA-1 wird einer Citrullinierung unterzogen und in MHC-Klasse-II-Molekülen nach Makroautophagie in EBV-infizierten B-Zellen präsentiert. Da gp42 peripher an die β 1-Domäne der β -Kette von HLA-DR -DQ bindet, kann es je nach DRB1*- und DQB1*-Allel des Wirts eine größere Anfälligkeit oder Resistenz gegenüber dieser Interaktion verleihen. Posttranslationale Modifikationen, wie die Citrullinierung, können Neoantigene bilden, die Autoimmunität auslösen können, wenn sie von CD4-T-Zellen erkannt werden. Wenn CD4-T-Zellen in einen Th2-Phänotyp polarisiert sind, stimulieren sie die Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen, die Autoantikörper sezernieren können. Antigen-spezifische CD4-T-Zellen mit einem Th1-Zytokinmuster können neben der Co-Stimulierung auch eine zytotoxische Aktivität aufweisen.

Für eine effiziente B-Zell-Infektion durch EBV sind bis zu 5 Hüllglykoproteine erforderlich, wobei gp42 letztlich den Eintritt des Virus in B-Zellen durch die Interaktion mit MHC-Klasse-II-Molekülen des Wirts fördert (37, 38). Gp42 bindet an die β 1-Domäne der β -Kette von HLA-DR -DQ oder -DP und blockiert TCR-HLA-DR-Interaktionen, was die Antigenpräsentation beeinträchtigt (37-39). Daher zeigen gp42-exprimierende B-Zellen eine verminderte Fähigkeit zur Aktivierung von CD4-T-Zellen (37). Darüber hinaus kann gp42 als ein an MHC-II-Moleküle gebundenes Membranprotein oder in löslicher Form (s-gp42) präsentiert werden. Beide Formen wurden während der lytischen Phase beim Burkitt-Lymphom (Latenz I) nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass lösliches gp42 während der lytischen EBV-Infektion gebildet wird und die Präsentation von HLA-II-gebundenen Antigenen an T-Zellen hemmt (40). Bemerkenswert ist, dass EBNA-1-spezifische zytotoxische CD4-T-Zellen bei Patienten mit lymphoproliferativen Störungen nach Transplantationen (41), bei einigen pädiatrischen Formen des Burkitt-Lymphoms (42, 43), bei EBV-positiven Lymphomen (44), bei Lymphomen im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion (45) und bei Lymphomen, die das zentrale Nervensystem infiltrieren, vermindert sind (45). Im Gegensatz dazu ist die Immunantwort bei gesunden Menschen ausreichend, um eine EBV-Infektion zu kontrollieren (35, 46).

Genetische Prädisposition für EBV-Infektionen

Die Vielfalt der menschlichen Leukozytenantigene (HLA) ist das Ergebnis des Selektionsdrucks während der Koevolution mit Krankheitserregern (47, 48). Ein Merkmal der HLA-Vielfalt ist die langfristige Persistenz von Allellinien, die dazu führt, dass artübergreifende Polymorphismen zwischen eng verwandten Spezies geteilt werden (48). Beim Menschen gibt es 13 Allellinien von DRB1 (48), und nach der von Bontrop et al. beschriebenen phylogenetischen Beziehung zwischen den verschiedenen DRB-Genen von Primaten (Hominoiden, Neuwelt- und Altweltaffen) sind die DRB1*04-, *03- und *02-Linien die ältesten, wobei die DRB1*04-Linie die am weitesten zurückliegende ist (49). Da EBV das einzige an den Menschen angepasste Mitglied der Gattung Lymphocryptovirus ist, das auf einen hominiden Vorfahren übertragen wurde (50), könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass sich die Mechanismen zur Umgehung des Immunsystems des EBV effektiver in den älteren Allellinien von DRB1 entwickelt haben. Eine solche Hypothese könnte erklären, warum Personen mit den Haplotypen DR2-DQ6, DR3-DQ2 oder DR4-DQ8 weniger resistent gegen EBV-Infektionen sind und ein höheres Risiko haben, EBV-bedingte Erkrankungen zu entwickeln (ergänzende Tabelle 2) (34).

Weitere genetische Prädispositionsfaktoren sind Glutaminsäure 46 (E46) und Arginin 72 (R72) von HLA-Klasse-II-Molekülen (51). R72 ist in den HLA-DR-, HLA-DQ- und -DP-Sequenzen vollständig erhalten (52); E46 hingegen ist in allen HLA-DR-, -DP-Allelen und nur in einer kleinen Untergruppe der HLA-DQ-Allele β * 02 (β * 0201, β * 0202 und β * 0203) konserviert (53). Dies deutet darauf hin, dass Personen mit HLA-DQ-Allelen β * 02 eine höhere Anfälligkeit für Infektionen in Geweben mit Zellen haben, die nur HLA-DQ exprimieren, sowie eine höhere Rate an EBV-Infektionen in den Zellen, die verschiedene HLA-Klasse-II-Isotypen zusammen mit HLA-DQ β * 02 exprimieren (53).

EBV-assoziierte Krankheiten

EBV ist bei mehr als 90 % der Bevölkerung vorhanden, und die verminderte Fähigkeit des Immunsystems, eine EBV-Infektion zu kontrollieren/zu beseitigen, kann für die Entstehung EBV-assoziiierter Krankheiten (35, 54) verantwortlich sein, wie rheumatoide Arthritis (34, 55, 56), systemischer Lupus erythematodes (34, 57, 58), Sjögren-Syndrom (34), Multiple Sklerose (59-61), Myasthenia gravis (62), Diabetes mellitus Typ 1 (53), fulminanter Typ-Diabetes (63), Zöliakie (64), Autoimmunthyreoiditis (65, 66), Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (35, 67) (Ergänzende Tabelle 2).

Gewebsinfiltrierende B-Zellen mit EBV-Latenz in einer genetisch prädisponierten Person würden die Aktivierung virusspezifischer IFN- γ produzierender Th1-CD4-T-Zellen auslösen. Hohe IFN- γ -Spiegel würden die Hochregulierung von MHC-Klasse-II-Molekülen (Abbildung 1B) auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen (z. B. Epithelzellen, Endothelzellen, Betazellen der Bauchspeicheldrüse, Fibroblasten, Keratinozyten, Gliazellen usw.) bewirken, so dass sie wie nicht-professionelle Antigen-präsentierende Zellen funktionieren könnten. Ebenso würde eine Hochregulierung der MHC-Klasse II die Infektionsfähigkeit von EBV durch die Interaktion mit gp42 verbessern (68, 69). Die Koexpression von MHC-II-Molekülen und CD21 (z. B. Thymozyten, eine Untergruppe der peripheren T-Lymphozyten, folliculäre dendritische Zellen, Astrozyten und einige Epithelzellen) würde das Risiko einer EBV-Infektion durch die Interaktion zwischen gp350 und CD21 weiter erhöhen (69). Diese Mechanismen wurden bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis mit EBV-transformiertem B-Zell-Infiltrat im Schilddrüsengewebe vermutet (65, 66). Dasselbe Prinzip könnte auch für die Darmschleimhaut bei Zöliakie (70), für die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse bei Typ-1-Diabetes (53), für das zentrale Nervensystem und Multiple Sklerose (60, 71), für die exokrinen Drüsen und das Sjögren-Syndrom (34, 72), für den Thymus und Myasthenia gravis (62) sowie für die Synovialgelenke und rheumatoide Arthritis (38, 73, 74) gelten. Kann das gleiche Prinzip auf eine Untergruppe von Patienten mit ME/CFS angewendet werden?

Ein hypothetischer Zusammenhang zwischen EBV und ME/CFS

Wie bereits erwähnt, wurde eine EBV-Infektion als Risikofaktor bei einer Untergruppe von ME/CFS-Patienten identifiziert (3, 28, 75). Es gibt Studien, die eine statistisch signifikante Erhöhung von Anti-EBV-dUTPase-Antikörpern (75, 76), eine defekte EBV-spezifische B- und T-Zell-Antwort (77), eine hohe Rate aktiver EBV-Infektionen (28), serologische Hinweise auf eine EBV-Reaktivierung mit erhöhten IgM-Antikörpern gegen das späte VCA-Antigen (78-80) und eine positive Hochregulierung des EBV-induzierten Gens 2 (EBI2) mRNA in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) (3) aus einer Untergruppe von Patienten mit ME/CFS. Serologische Beobachtungen im Zusammenhang mit EBV wurden jedoch nicht immer bestätigt, und dementsprechend ist der Zusammenhang zwischen EBV-Infektion und ME/CFS nicht erwiesen (81-85). Darüber hinaus ist das Vorhandensein einer aktiven EBV-Infektion in einer Untergruppe von ME/CFS-Patienten heftig diskutiert worden, da die meisten Studien keinen Anstieg der EBV-Viruslast bei ME/CFS-Patienten ergaben. Ob ein dritter Zustand des Virus, definiert als abortive/lytische/leaky Replikation (86), das Vorhandensein bestimmter EBV-Proteine (BRRF1 und BLLF3) erklären könnte, die möglicherweise zur Symptomatik von ME/CFS beitragen (82, 87), ist eine Hypothese, die noch nicht bestätigt wurde.

Mehrere Studien an Patienten mit ME/CFS haben eine verminderte zytotoxische Aktivität von NK-Zellen, erhöhte IL-10-Spiegel und eine verstärkte Th2-Reaktion gezeigt. Auch eine Zunahme der Tregs und eine beeinträchtigte T-Zell-Reaktion auf Mitogene und andere spezifische Antigene (1, 2, 12, 16, 88-91). Auf der Grundlage der Mechanismen der Immunflucht, die von Latenz I (EBNA-1)-Zellen nach einer primären EBV-Infektion entwickelt werden, könnte ein kausaler Zusammenhang

zwischen einer EBV-Infektion und dem Ausbruch der Krankheit in einer Untergruppe von ME/CFS-Patienten vermutet werden. Dementsprechend würde IL-10, das sowohl von EBV-transformierten B-Zellen als auch von Tregs freigesetzt wird, eine Immunantwort vom Typ Th2 begünstigen (43), und die gp42-vermittelte Störung der TCR-MHC-II-Interaktion würde die CD4-T-Zell-Aktivierung weiter verringern, was zu einer schlechten CD4-T-Zell-Immunität gegen Mitogene und andere spezifische Antigene führen würde, die bei einigen Patienten mit ME/CFS beschrieben wurden (2). All diese von latenten Zellen ausgelösten Mechanismen zur Umgehung des Immunsystems führen zu einer Immunschwäche, die es EBV-transformierten B-Zellen, insbesondere latenten EBV-I-Zellen, ermöglicht, der Immunüberwachung zu entkommen. Dies könnte möglicherweise dazu beitragen, die verringerte EBNA-1-spezifische CD4-T-Zell-Antwort, die Zunahme latenter EBV-Zellen (77) und die erhöhte abortive lytische EBV-Replikation (EBV-dUTPase in Exosomen) (75) zu erklären, die bei einer Untergruppe von Patienten mit ME/CFS beobachtet wurde. Ob die Infiltration und Proliferation von EBV-transformierten B-Zellen in der Darmschleimhaut mit der chronischen Entzündung zusammenhängt, die bei einigen ME/CFS-Patienten beobachtet wird (15, 92-94), bleibt unbekannt. Die oben beschriebenen Ergebnisse und die von uns aufgestellten Hypothesen müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da es zahlreiche andere Studien gibt, die die Ergebnisse einer verminderten zytotoxischen Aktivität der NK-Zellen, eines erhöhten IL-10-Spiegels und einer verstärkten Th2-Reaktion nicht reproduzieren konnten (83, 89, 90, 95-97). Diese Diskrepanzen können auf die Heterogenität der Krankheit, unterschiedliche Schweregrade und Dauer des ME/CFS sowie unterschiedliche Analysemethoden zurückzuführen sein (15, 28, 89, 97-99).

Sollten die oben beschriebenen Hypothesen zutreffen, könnte die Untergruppe der ME/CFS-Patienten mit EBV-Infektion ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen (19, 100, 101), latenten viralen Reaktivierungen (z. B. Herpesviren, Parvovirus B19) und Krebs (83, 102-107) haben, insbesondere für EBV-assoziierte Lymphome (108). Darüber hinaus können HLA-II-Allele, die mit einer erhöhten EBV-Anfälligkeit assoziiert sind, auch die höhere Prävalenz von Krebs und Autoimmunerkrankungen (Abbildung 1C), wie rheumatoide Arthritis und Typ-1-Diabetes, bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit ME/CFS erklären (15, 19, 100, 109, 110). Dennoch erschwert die hohe Prävalenz von EBV in der Allgemeinbevölkerung die Identifizierung dieser mutmaßlichen Untergruppe von Patienten, die nach einer Infektion ME/CFS entwickelt haben. Dies steht im Einklang mit serologischen EBV-Untersuchungen bei Patienten und Gesunden, die keine eindeutigen Ergebnisse erbrachten (85). Ebenso berichteten die meisten Studien über keinen Anstieg der EBV-Viruslast bei Patienten mit ME/CFS (84, 111). Ob dies darauf zurückzuführen ist, dass der mögliche Auslöser einiger EBV-assoziiierter Krankheiten die EBV-Latenzellen und nicht die Viruslast sind (34, 35, 43, 63, 66, 67, 112-114), bleibt bei ME/CFS unbekannt. So gibt es unseres Wissens kaum Belege aus prospektiven Kohortenstudien, die die Häufigkeit und den Zusammenhang mit dem postinfektiösen Müdigkeitssyndrom (d. h. ME/CFS) nach nachgewiesener akuter EBV-Erkrankung beschreiben.

Therapeutische Optionen gegen EBV: Spielt es eine Rolle bei ME/CFS?

Das begrenzte Wissen über den Ursprung von ME/CFS hat die Entwicklung einer wirksamen Behandlung erschwert. Zu den derzeitigen Strategien gehören die Verabreichung von Nahrungsergänzungsmitteln zum Ausgleich von Mangelzuständen und die symptomatische Behandlung mit Analgetika, Steroiden oder Antidepressiva (ergänzende Tabelle 3) (1, 115). Wenn also ein mutmaßlicher Zusammenhang zwischen einer EBV-Infektion und dem Ausbruch von ME/CFS besteht, würde die Entwicklung von Biomarkern, die Patienten identifizieren könnten, bei denen dies der Fall ist, eine Chance für eine maßgeschneiderte Behandlung gegen EBV eröffnen.

Die Depletion von B-Zellen durch mehrere Infusionen von Rituximab über 12 Monate war nicht mit einer klinischen Verbesserung bei Patienten mit ME/CFS verbunden (116). Auch die Ergebnisse von

Studien mit antiviralen Medikamenten waren nicht schlüssig und in einigen Fällen widersprüchlich (115). Dementsprechend wurden anekdotische Beobachtungen über das Verschwinden von Symptomen bei einigen ME/CFS-Patienten mit erhöhten Spiegeln von Anti-EBV-Antikörpern nach der Behandlung mit Rituximab (100, 117) oder antiviralen Medikamenten (z. B. Valaciclovir und Valganciclovir) (118, 119) in großen Serien nicht bestätigt. Ob B-Zell-Depletionsmittel und Virostatika bei einer mutmaßlichen Untergruppe von Patienten, bei denen akutes EBV ME/CFS auslöst, eine größere Wirksamkeit zeigen würden, bleibt offensichtlich unbekannt. Außerdem gibt es keine wirksamen Behandlungen zur Beseitigung der EBV-Latenz bei Patienten mit EBV-assoziierten Erkrankungen (120-122). Antivirale Wirkstoffe beseitigen keine latenten Zellen (120, 121), während Rituximab weder alle EBV-infizierten Zellen entfernt noch die zelluläre Immunität gegen EBV wiederherstellt. Außerdem führt es zu einer weiteren Immunsuppression, indem es auf CD20-positive infizierte und nicht infizierte gesunde B-Zellen abzielt (120, 122, 123). Die Kombination von antiviralen Wirkstoffen oder intravenösen Immunglobulinen mit Rituximab kann zur Behandlung von EBV-assoziierten Erkrankungen eingesetzt werden (121), verlängert aber lediglich die Zeit bis zum nächsten Rückfall, da die Kombination beider Therapien die EBV-Infektion bei genetisch prädisponierten Wirten nicht vollständig eliminiert.

Andere Behandlungen wie die EBV-spezifische adoptive T-Zell-Immuntherapie könnten möglicherweise einen gewissen Nutzen bringen (124), da EBNA-1 während des lytischen Zyklus sowie von fast allen EBV-infizierten Zellen exprimiert wird, mit Ausnahme derjenigen mit Latenz 0 (125-127). EBNA-1 ist jedoch wenig immunogen und wird nicht immer in MHC-Klasse-II-Molekülen von B-Zellen mit EBV-Latenz präsentiert (46); daher könnten diese Zellen (insbesondere solche mit Latenz I) einer EBNA-1-spezifischen T-Zell-Immuntherapie entgehen. Eine weitere von Dalton et al. vorgeschlagene Alternative ist die Verwendung niedriger Dosen von DNA-Demethylierungsmitteln (z. B., Decitabin und 5-Azacytidin) während eines kurzen Zeitraums (Abbildung 2A) zur Behandlung von EBV-assoziierten Lymphomen der Latenzstufe I, die die Umwandlung von B-Zellen der Latenzstufe I in die Latenzstufen II und III induzieren, so dass EBV-spezifische T-Zellen sie aufgrund der erhöhten Expression immunogener viraler Antigene (d. h. LMP1, EBNA2, EBNA3A und EBNA3C) erkennen können (128). Ein solcher Effekt könnte sogar nach Unterbrechung der Behandlung fortbestehen (128). Darüber hinaus können DNA-Demethylierungsmittel die Expression von HLA-II-Molekülen in EBV-transformierten lymphoblastoiden Zelllinien wiederherstellen (129, 130) und Apoptose in EBV-transformierten Epithelzellen induzieren (Abbildung 2B) (131, 132). Wenn also unsere Hypothese über das Vorhandensein einer erworbenen Immunschwäche nach einer EBV-Infektion bei genetisch prädisponierten Personen mit EBV-assoziierten Krankheiten zutrifft, könnte man spekulieren, dass niedrig dosierte DNA-Demethylierungsmittel für eine kurzfristige Behandlung, gefolgt von einer EBV-spezifischen T-Zell-Immuntherapie (128) und antiviralen Mitteln (wegen der erhöhten lytischen Infektion durch den Einsatz von DNA-Demethylierungsmitteln) von Vorteil sein könnten. Ein solcher Ansatz könnte auch in Fällen nützlich sein, in denen sich ME/CFS durch andere Viren wie HHV-6, CMV und das humane Parvovirus B19 (24-29) entwickelt, da diese DNA-Viren die CpG-DNA-Methylierung als Mechanismus zur Umgehung des Immunsystems nutzen. Das virale Genom ist nämlich während der Latenzphase weitgehend methyliert, wodurch die virale Expression und Genomreplikation verhindert wird; stattdessen wird es während der lytischen Phase während der Latenz in einen nicht-methylierten Zustand zurückgeführt, der während der lytischen Phase wiederhergestellt wird (133-136).

Schlussfolgerungen und Zukunftsaussichten

Sollte der Zusammenhang zwischen EBV-Infektion und ME/CFS nachgewiesen werden können, würde dies künftige Forschungsanstrengungen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen einer verminderten Aktivierung von CD4-T-Zellen und HLA-Klasse-II-Allelen mit einer größeren Prädisposition für eine EBV-Infektion rechtfertigen. Solche Biomarker könnten dazu beitragen, eine hypothetische Untergruppe von Patienten mit EBV-assoziiertem ME/CFS besser zu definieren. Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit von Anti-EBV-Therapien bei diesen Patienten wären dann gerechtfertigt. Eine erfolgreiche Behandlung könnte die Entwicklung dieser oder anderer mit diesem Erreger assoziierter Krankheiten verhindern. Interessanterweise ergab eine kürzlich durchgeführte prospektive Studie zur Untersuchung von Risikofaktoren für die Entwicklung von ME/CFS bei College-Studenten nach infektiöser Mononukleose, dass diejenigen, die ME/CFS entwickelten, bei Studienbeginn mehr körperliche Symptome und Unregelmäßigkeiten des Immunsystems aufwiesen (137). Wenn ein Zusammenhang zwischen der Expression bestimmter HLA-II-Allele und einer höheren Anfälligkeit für die Entwicklung von ME/CFS besteht, könnten Personen mit einem Müdigkeitssyndrom nach infektiöser Mononukleose eine interessante Gruppe sein, um die in dieser Übersicht diskutierte Hypothese zu untersuchen.