Epstein-Barr virüsün Santral Sinir Sistemine uzun dönem etkileri

Dr Banu Karaca

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları AD, İzmir

Sunum İçeriği

- Viroloji
- Patogenez
- EBV santral sinir sistemi invazyon mekanizmaları
- EBV ilişkili geç dönemde görülen nörolojik patolojiler

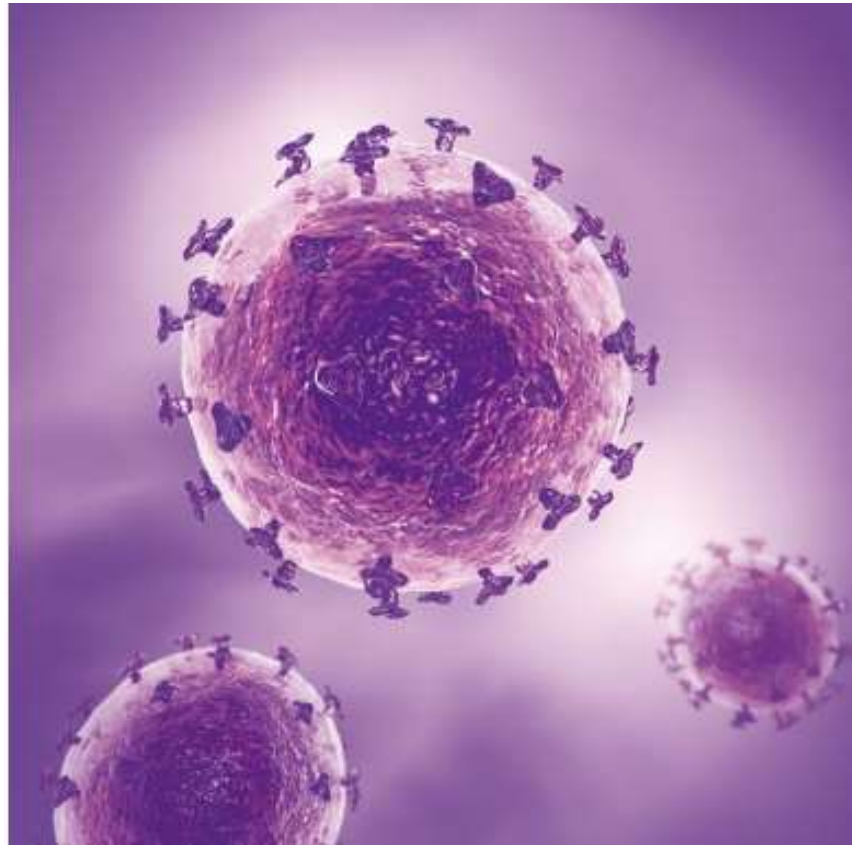
  Latent EBV enfeksiyonu

  Alzheimer

  Parkinson

  Multiple Skleroz

  Beyin tümörleri
- Tanı ve biyobelirteçler
- Tedavi ve korunma
- Eve ne götürelim?



EBV

Family
Herpesviridae
Subfamily
Alphaherpesvirinae
Betaherpesvirinae
Gammaherpesvirinae
Genera
Simplexvirus
Varicellovirus
Cytomegalovirus
Roseolovirus
Lymphocryptovirus
Rhadinovirus
Species
Human herpesvirus 1
Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)
Human herpesvirus 2
Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)
Human herpesvirus 3
Varicella-zoster virus (VZV)
Human herpesvirus 5
Human cytomegalovirus (HCMV)
Human herpesvirus 6A and 6B
Human herpesvirus 6A (HHV6A)
Human herpesvirus 6B (HHV6B)
Human herpesvirus 7
Human herpesvirus 7 (HHV7)
Human herpesvirus 4
Epstein-Barr virus (EBV)
Human herpesvirus 8
Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)

Virolojik özellikler

- EBNA 2, 3 gen sekanslarına göre 2 tip
  EBV1 Amerika, Avrupa, sağlıklı, B lenfosit
  EBV2 Afrika, immunsuprese, T lenfosit
- Populasyonun %90-95'i seropozitif
- Yakın temas, tükrük ile bulaş, subklinik seyir, primer enfeksiyon infant, çocuk
- Duyarlı konak hücreleri NF, oral, gastrik epitel, T, B lenfosit, NK, myosit, adiposit, astrosit, nöron
- 3 faz

Primer enfeksiyon ve litik replikasyon

orofaringeal epitel ve B lenfositlerde replikasyon

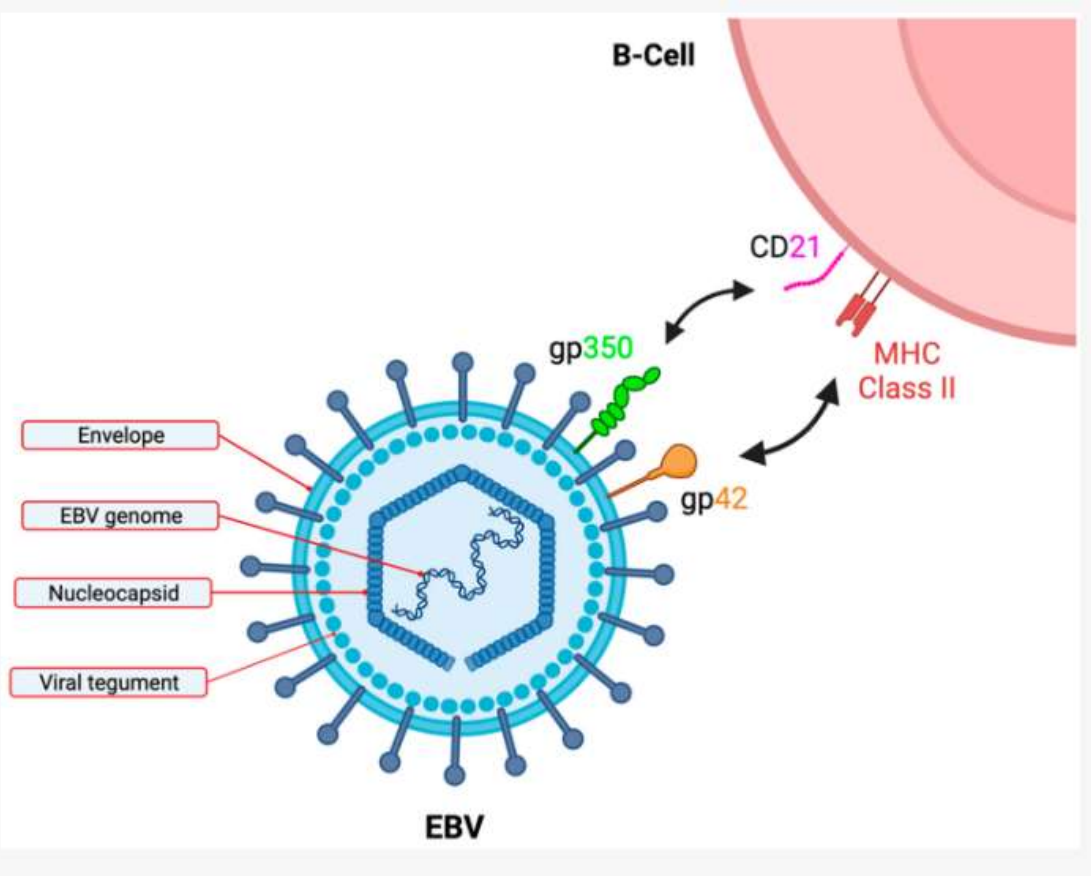
Latent enfeksiyon

EBNA1, LMP1, LMP2A ile B hücrelerinde persistans

Litik reaktivasyon

BZLF1 ve BRLF1 genleri ile tetiklenir

Viroloji



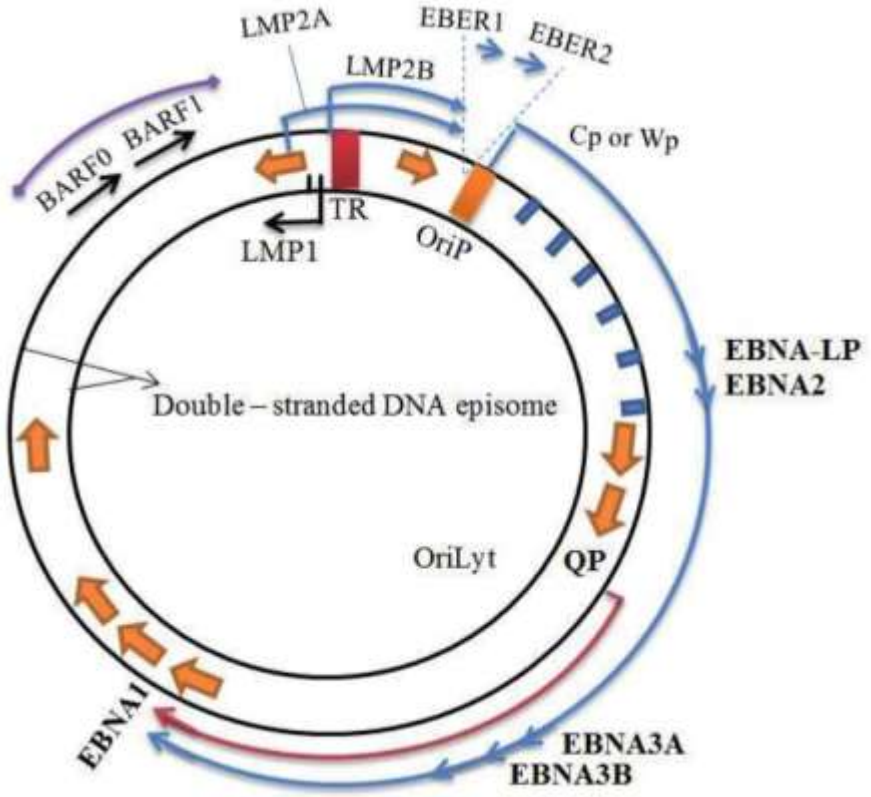
Lineer çift zincirli DNA
Nukleokapsid
Protein tegüment
Viral zarf

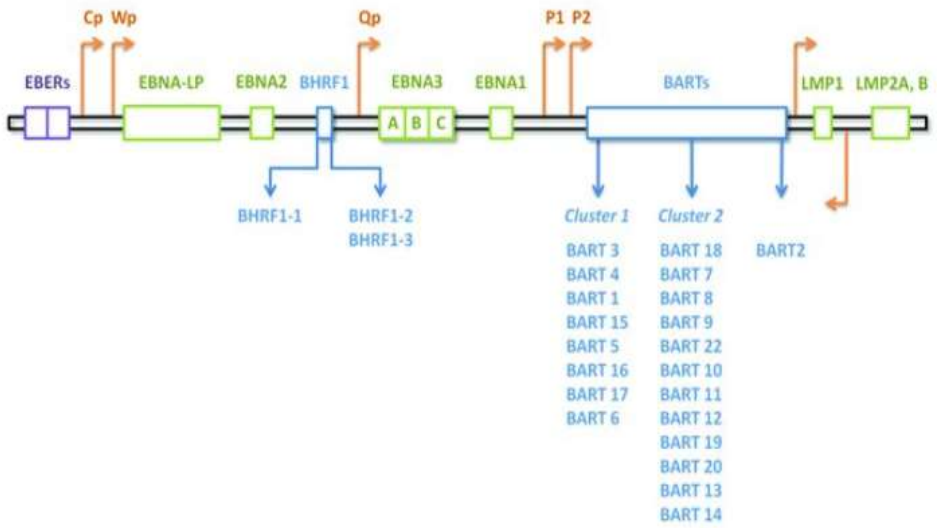
Viral zarfta gp350/220 proteini B hücre yüzeyindeki CD21 res

gp42 ise MHC class 2 molekülüne bağlanır

(CD35 CD21 olmayan B hücresine bağlanmada etkili)

Andersen O, Ernberg I, Hedström AK. Treatment Options for Epstein-Barr Virus-Related Disorders of the Central Nervous System. Infect Drug Resist. 2023 Jul 13;16:4599-4620.





EBV genomu latent enfekte hücrelerde otonom replikasyon özelliğinde sirküler epizom/lar halinde bulunur

EBNA1 genomun replikasyon bölgesine (OriP) bağlı
genom replikasyonu, transkripsyonel regülasyon
tüm enfekte hücrelerde ve latens programlarında var

LMP1,2A Transformasyon, B hücreleri apopitozdan koruma

Latent proses 11 gen in transkripsyonu ile sürer
Nukleer AG ler EBNA1, EBNA 2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNALP
Membran ilişkili proteinler LMP1,LMP2A,LMP2B
Küçük non-coding RNA'lar EBER1, EBER2 eksprese edilir

B hücresi içinde Latens ⟹ Litik BZLF1 (ZEBRA), BRLF1 genleri
konak immun yanıtında azalma
hücre ölümü
viral partikül salınımı

EBV-associated cancers, latency type, and viral gene expression

EBV-ASSOCIATED DISEASE	LATENCY TYPE	EBV VIRAL GENE EXPRESSION
Healthy individuals	0	EBERs, BARTs
Burkitt lymphoma (BL)	I	EBERs, BARTs, EBNA1
Gastric carcinoma	I or II	EBERs, BARTs, EBNA1
Hodgkin lymphoma (HL)	II	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2
NK/T cell lymphoma (NKTL)	II	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2
Nasopharyngeal carcinoma (NPC)	II	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2
Diffused large B cell lymphoma (DLBCL)	II or III	EBERs, BARTs, EBNA1, EBNA2, EBNA3A,B,C, EBNA-LP, BHRF1 miRNAs
HIV-associated lymphomas	III	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2, EBNA2, EBNA-3A,B,C, EBNA-LP, BHRF1 miRNAs
Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD)	III	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2, EBNA2, EBNA3A,B,C, EBNA-LP, BHRF1 miRNAs

Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. Cell. 2022 Sep 29;185(20):3652-3670.

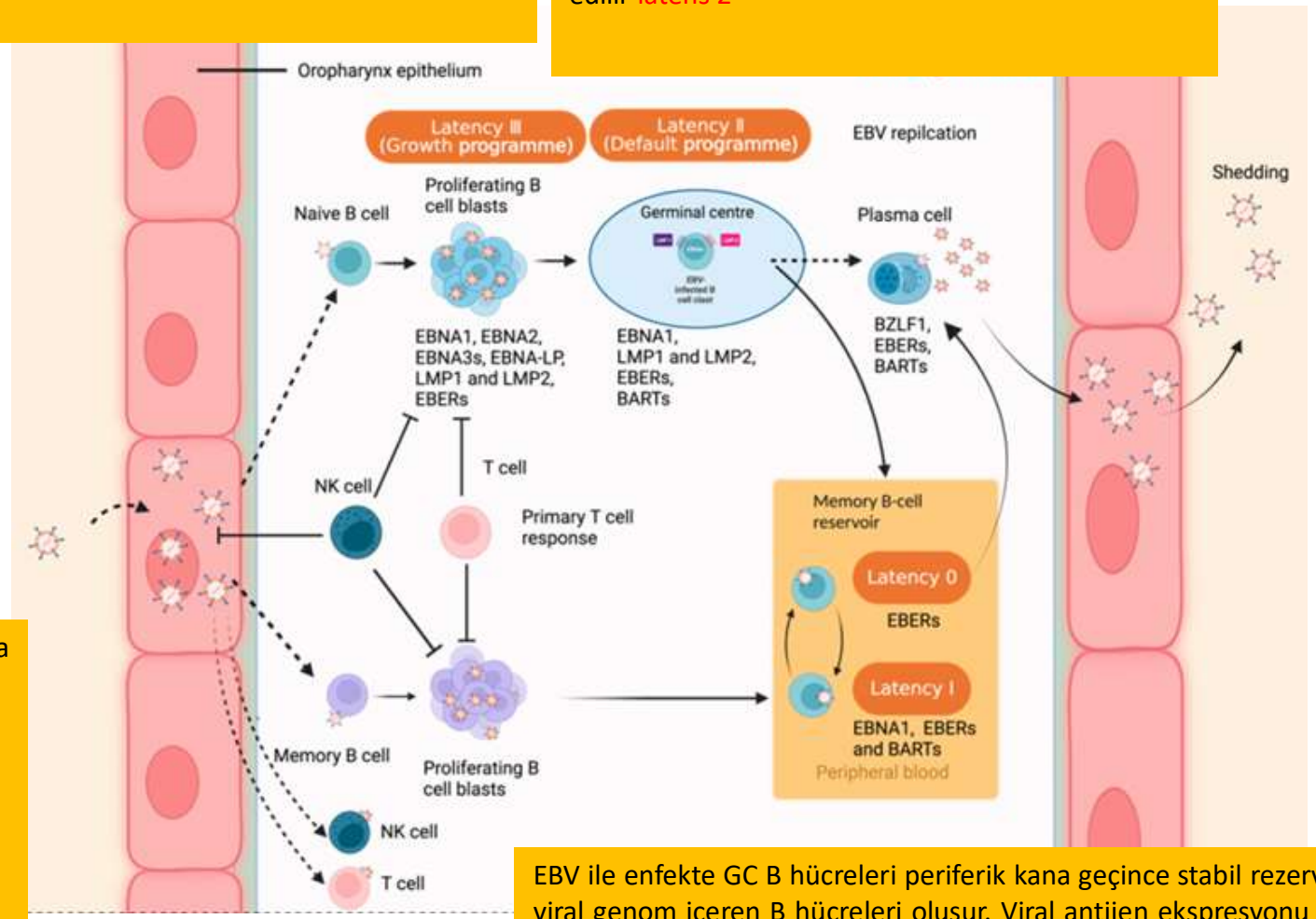
EBV

- Hücre kültüründe sitopatik etki yapmaz
- B hücrelerinde transformasyon
- EBV ile enfekte hücre devamlı çoğalma özelliği
- BOS da enfekte hücreler, serbest virüs, viral genetik ürünler, anormal yüksek düzeyde EBV titreleri bulunabilir
- Nörolojik hasarda BOS da EBV titresi, EBV IgG/M anormal yüksek düzeyde

Primer enfeksiyon

EBV tonsiller naive B hücrelerini enfekte eder, latens 3 programı- tüm latens proteinler eksprese olur. NK hücreleri ve latent AG spesifik primer T hücre yanıtı ile eliminasyon

Bazı enfekte hücreler immuniteden kaçar ve germinal merkeze gider, kısıtlı sayıda gen eksprese edilir latens 2



EBV direk hafıza B hücrelerini enfekte eder, hafıza B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür, orofaringeal mukozaya geçerek litik replikasyonu tetikler.
Burda üretilen viryonlar tükrük, diğer konaklara ve aynı konaktaki enfekte olmayan naive B hücrelere taşınır.
EBV ile enfekte GC B hücreleri direk plazma hücrelerine de differansiye olabilir.

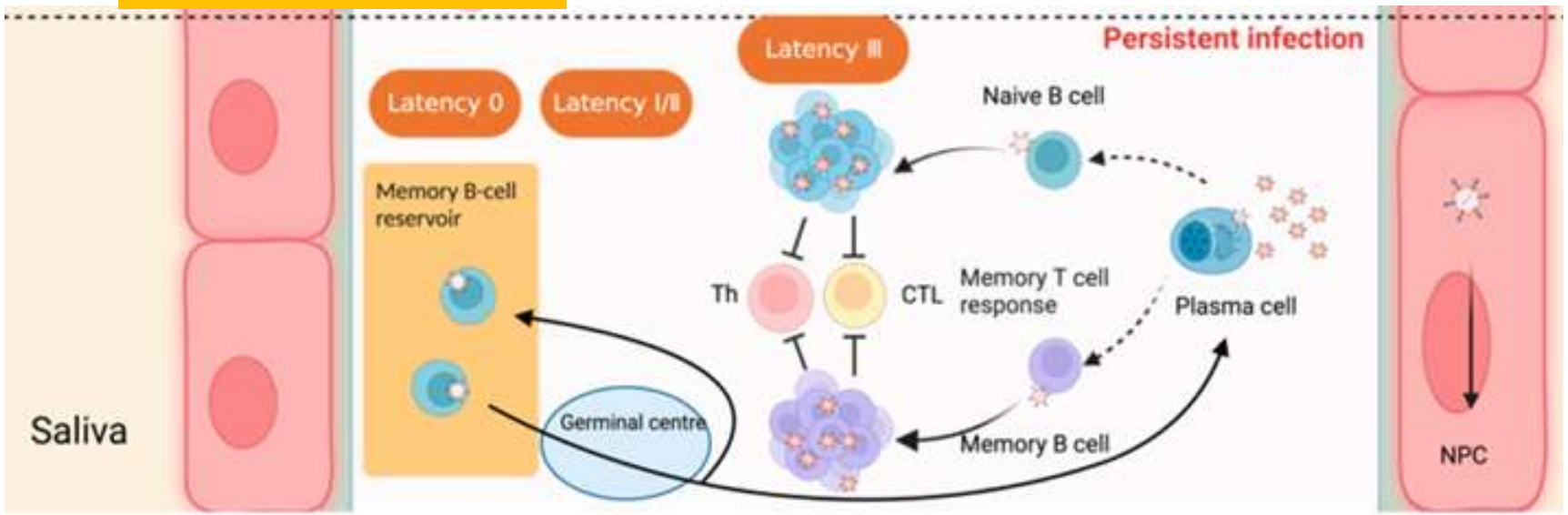
T hücreleri, NK hücrelerini enfekte ederek T-cell lösemi/lenfoma, NK-cell lösemi, ve NK/T-cell lenfoma

EBV ile enfekte GC B hücreleri periferik kana geçince stabil rezervuar dinlenen viral genom içeren B hücreleri oluşur. Viral antijen ekspresyonu yoktur latens 0
Bu hafıza B hücrelerinin bölünmesi sırasında EBNA 1 eksprese olduğunda kız hafıza hücrelerine yayılır latens 1

Yu H, Robertson ES. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. Viruses. 2023 Mar 9;15(3):714.

Persistan enfeksiyon

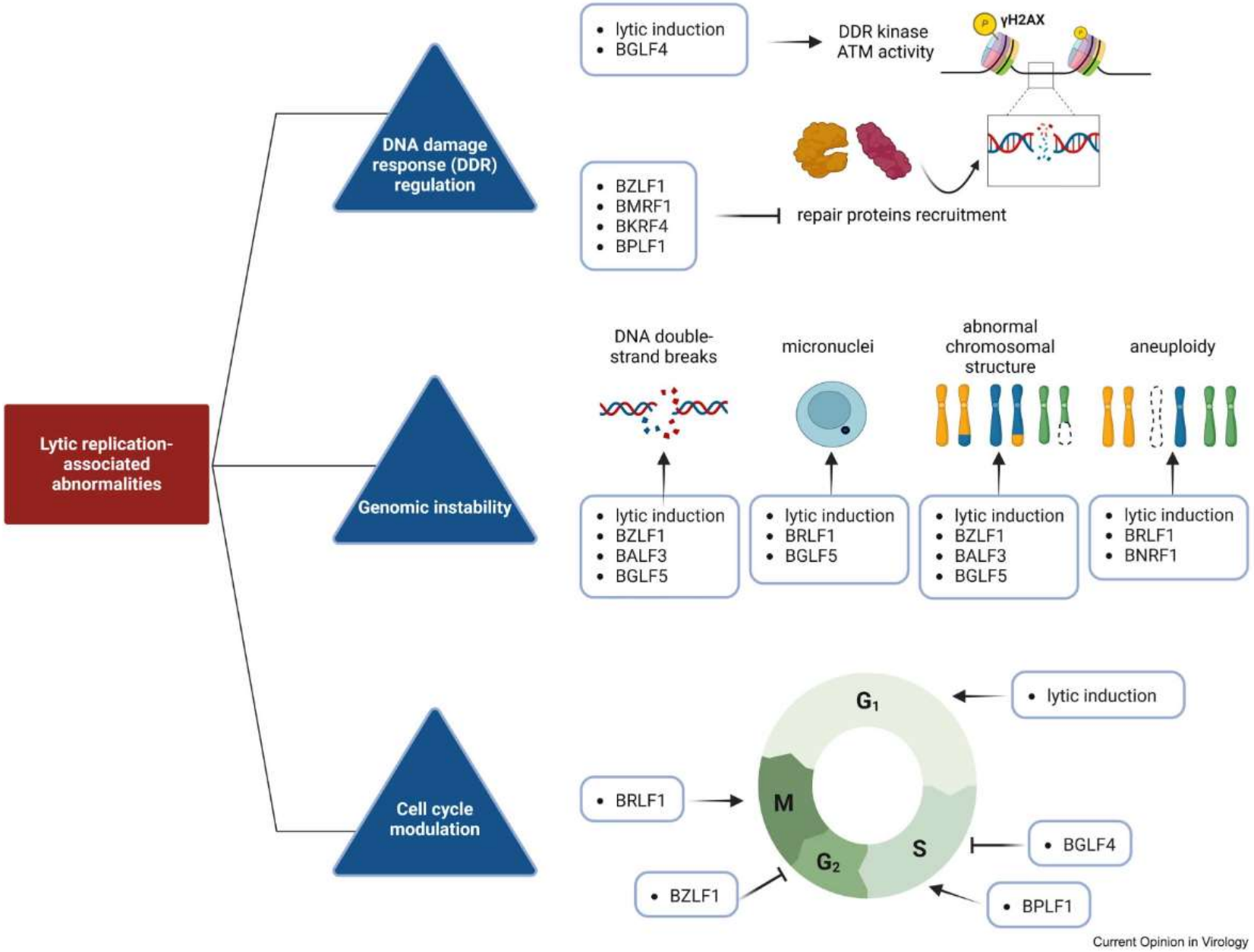
Rezervuar EBV ile enfekte B hafıza hücreleri normalde dormant durumda latens 0



Belirli koşullar altında bu hücreler GC deki reaksiyonlara dahil olurlar ardından sessiz hafıza B hücresi olarak rezervuara tekrar giriş veya lenfoid dokuya geri dönüş, plazma hücresine dönüşerek EBV viryon salınımı

Bu durum naive ve /veya hafıza B hücrelerinin enfeksiyonunda büyüme transformasyon latens 3 programını başlatabilir

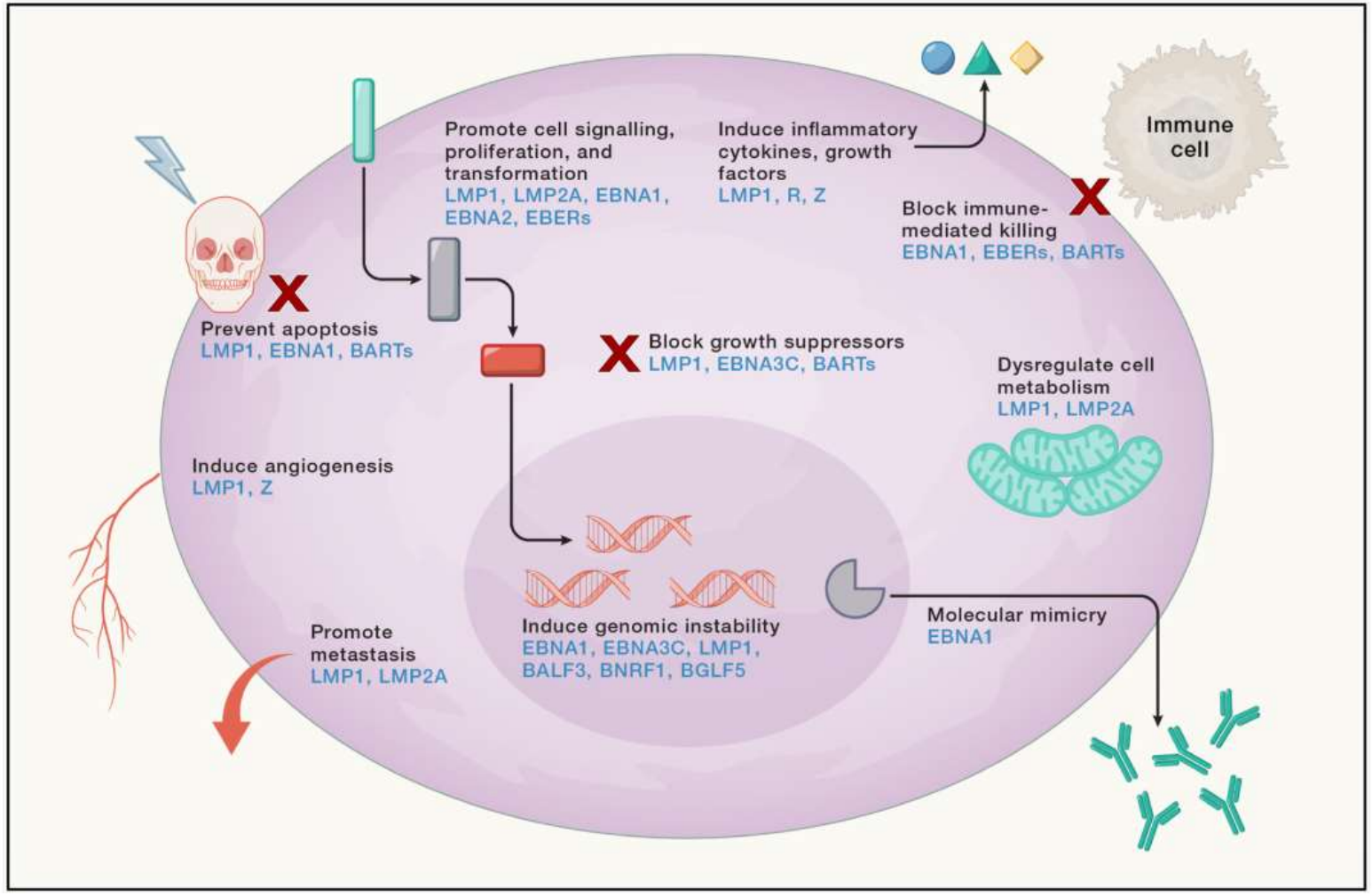
Yu H, Robertson ES. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. Viruses. 2023 Mar 9;15(3):714.



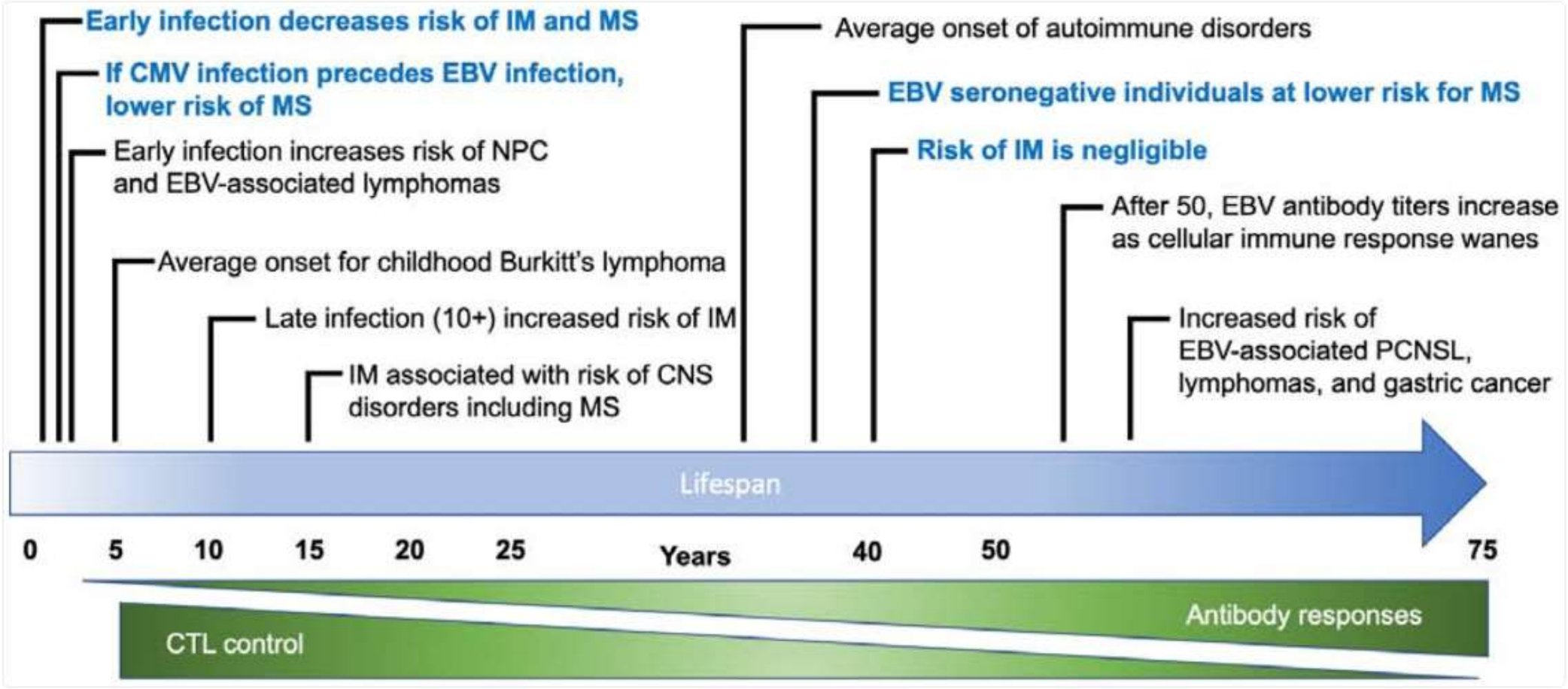
- X'e bağlı LPD, Purtilo Sendromu, Duncan hastalığı
- XMEN Sendromu (Mg eks)
- Otozomal res ITK, CD27 mutasyonu LPD

Hao Li, Chih-Ying Lee, Henri-Jacques Delecluse, Epstein–Barr virus lytic replication and cancer, Current Opinion in Virology, Volume 70, 2025,101438,ISSN 1879-6257

Figure 3. EBV modulation of the infected cell.



Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. Cell. 2022 Sep 29;185(20):3652-3670.



Consequences of EBV Infection over the human lifespan

Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr Virus Infection in the Development of Neurological Disorders. Drug Discov Today Dis Models. 2020 Fall;32(Pt A):35-52. doi: 10.1016/j.ddmod.2020.01.001. Epub 2020 Feb 19

EBV-associated malignancies and their forms of viral latency.

tumor	subtype	% EBV positive	latency
PTLD	post HSCT	>95%	III
PTLD	post SOT	95% in first year	III
		50-60% after 1 year	I/II
Hodgkin's lymphoma	classical	30-40%	II
	AIDS-related	100%	
Diffuse large B cell lymphoma	late post-transplant DLBCL	>50%	I/II
	Elderly DLBCL	>50%	
	AIDS-related	~50%	
Burkitt's lymphoma	Endemic BL	100%	I
	AIDS-related BL	30-40%	
T/NK cell lymphoma	Extranodal	>95%	I/II
Nasopharygeal carcinoma	Undifferentiated	100%	I/II
Gastric carcinoma		9%	I/II

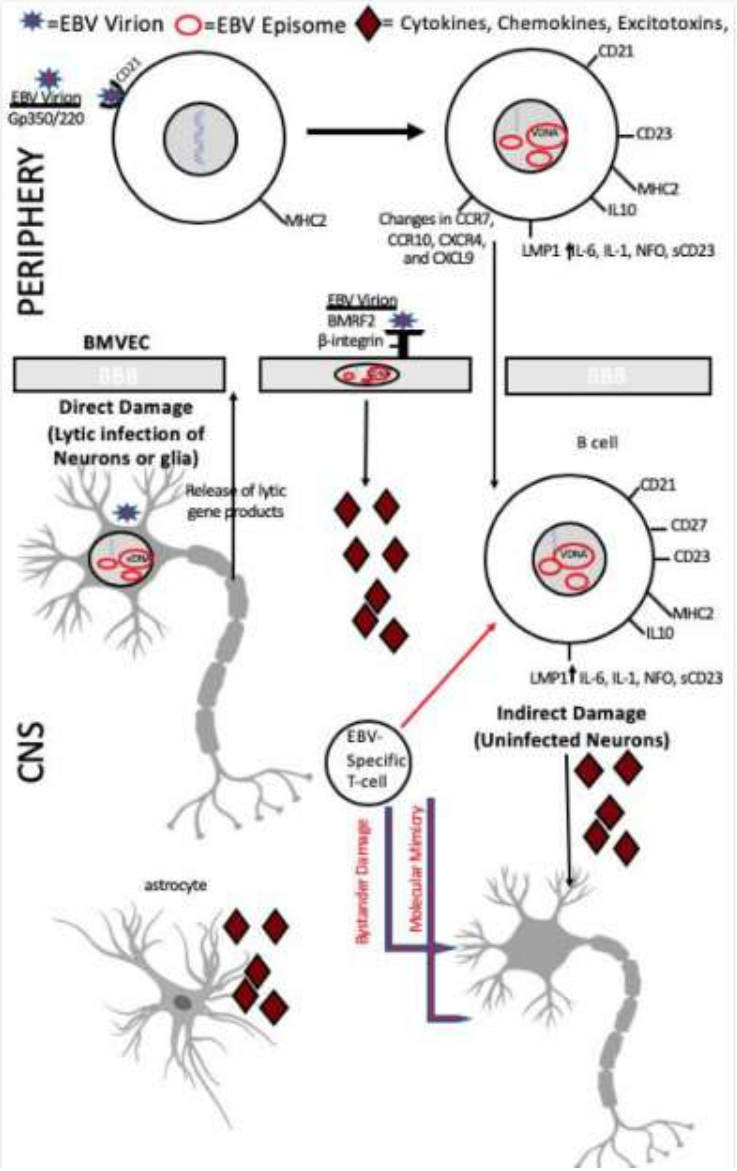
Zhang Q, Xu M. EBV-induced T-cell responses in EBV-specific and nonspecific cancers. Front Immunol. 2023 Sep 29;14:1250946.

EBV-SSS?

- Nöronları direk/enfekte B hücreler aracılığı ile invaze edebilir
- Nöroinflamasyon, demyelinizasyon
- Glial hücrelerde proliferasyon, dejenerasyon ve nekroz
- B ve T hücrelerde proliferatif bozukluklar

- B/T cell lenfoma, Hodgin lenfoma
- Alzheimer
- Parkinson
- MS
- Akut serebellar ataksi
- Menenjit
- Akut dissemine ensefalomyelit
- Beyin tm

EBV'nin nöroinvazyon mekanizması



1.Nöroinflamasyon Enfekte B hücreleri/beyin mikrovasküler endotel hücresi invazyonu
İnflamatuar sitokin ve eksozomlar ile nörotoksisite

2.SSS de enfekte B hücrelere karşı T hücre aracılı yanıt

3.Moleküler taklit EBNA1 ve myelin baz proteinler

4.Direk invazyon litik enfeksiyon ile nöronal hasar popüler olmayan hipotez

Diğer herpes viruslerin aksine nöronlarda latens göstermez
Ekstranöronal reaktivasyon → enfekte lenfositler → SSS tutulumu

Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr Virus Infection in the Development of Neurological Disorders. Drug Discov Today Dis Models. 2020 Fall;32(Pt A):35-52. doi: 10.1016/j.ddmod.2020.01.001. Epub 2020 Feb 19

EBV enfeksiyonu ile ilgili SSS tutulumu
1. Produktif (primer/reaktivasyon)

EMN SSS komplikasyonları

Aseptik menenjit

Ensefalit

ADEM

Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr Virus Infection in the Development of Neurological Disorders. Drug Discov Today Dis Models. 2020 Fall;32(Pt A):35-52. doi: 10.1016/j.ddmod.2020.01.001. Epub 2020 Feb 19

EBV enfeksiyonu ile ilgili SSS tutulumu
2. Latent EBV enfeksiyonu

Alzheimer

Parkinsonizm

MS

Primer SSS lenfoması

Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. Front Mol Biosci. 2022 Jan 10;8:816098.

EBV-Alzheimer

- Multifaktöriyel, yaygın, kompleks, ciddi nörolojik bozukluk
- İleri yaş, motor fonksiyonda azalmanın eşlik ettiği progresif kognitif fonksiyonlarda azalma
- Nöroinflamasyon
- Virüs kan beyin bariyerini geçer, beyin endoteliyal hücrelerinde replike olur
- Beyaz maddedeki nöronlarda ve perfuzyonda kayıp, gliozis ve nörodejenerasyon
- Serolojik EBV pozitifliği ve IgG düzeyleri (biyobelirteç?)kognitif kötüleşme ve klinik progresyonla ilişkili
- APOEε4 alleli EBV pozitifliğini arttırır, ileri yaşta EBV latentliğini ve beyinin virüse duyarlılığını arttırır

Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. Front Mol Biosci. 2022 Jan 10;8:816098.

EBV-Alzheimer

Enfekte periferik MNH ve beyindeki monosit/makrofajlar

↓

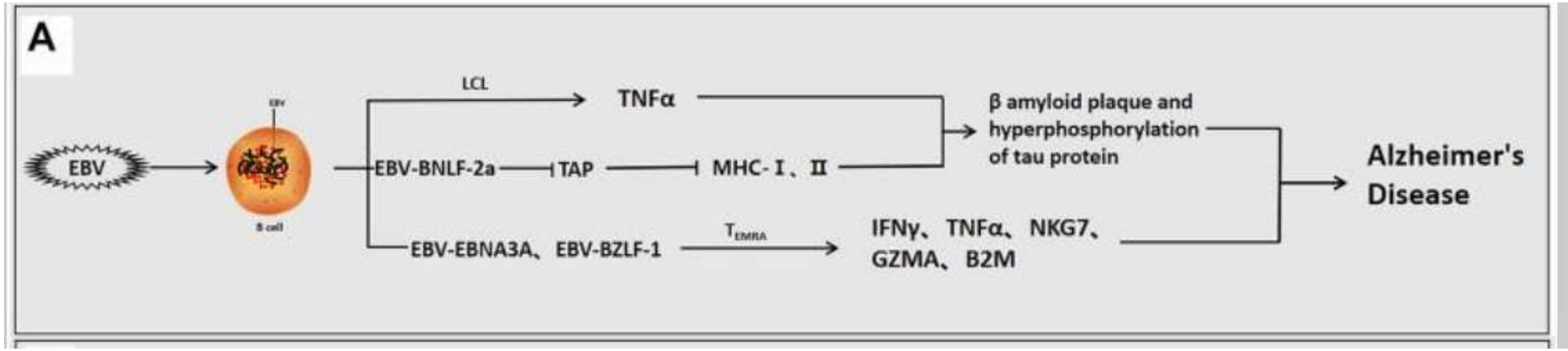
nöroinflamasyon

↓

BBB geçiş beyin endotel hücrelerinde replikasyon

↓

Beyaz maddede nöron ve perfuzyon kaybı



EBV'nin ölümsüzleştirdiği B hücrelerinin lenfoblastik hücrelerinde artmış TNFα ekspresyonu
amiloid β protein aggregasyonu ile ekstraselüler plak oluşumu
tau protein hiperfosforilasyonu ile intraselüler nörofibriler düğümler

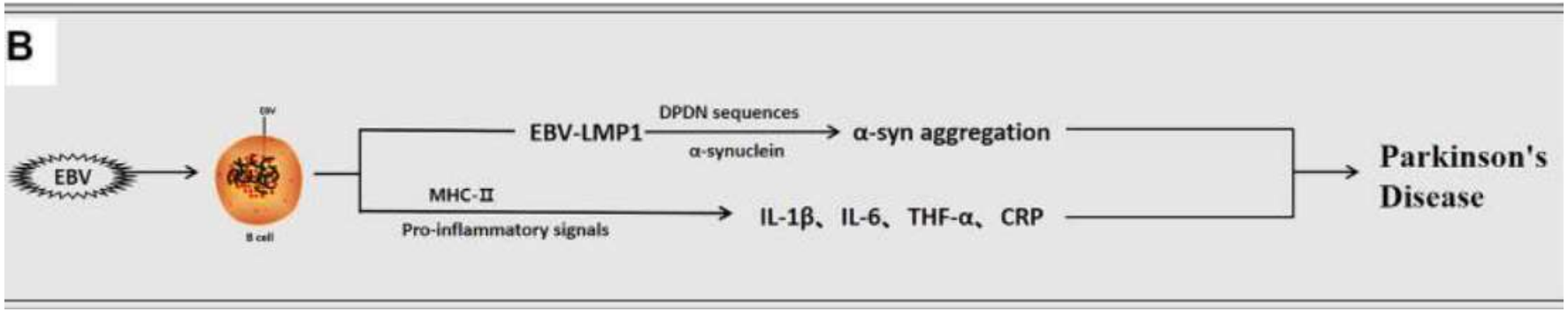
EBV nin kodladığı BNLF-2a antijen sunumuyla ilişkili transporterı bloke eder(TAP)
BNLF-2a TAP inh ile MHC1,2 ekspresyonunu azaltarak çevreye nöronal hücre ve viral polipeptid salınımını birikimini sağlar
EBV inflamasyona ve yaşlanma ile kognitif fonksiyon azalmasına neden olur

İmmun yanıt EBNA3A ve BZLF-1 antijenleri ile tetiklenir
CD8 T efektör hafıza hücreleri CD45RA$^+$ (T_{EMRA}) immun hafıza ile ilişkili, kognitif performansla negatif korele
Alzheimerda adaptif immun yanıt CD8$^+$ T_{EMRA} ile yönetilir, EBNA3A ve BZLF1 T_{EMRA} ile etkileşerek proinflamatuar IFNγ, TNFα ve sitotoksik faktörlerin salınımı (NKG7,GZMA,B2M) ile kognitif fonksiyon bozukluğu ve hastalık alevlenmesi

Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. Front Mol Biosci. 2022 Jan 10;8:816098.

EBV-Parkinson

- Yaygın, ileri yaşın nörodejeneratif hastalığı
- Genetik, altta yatan çevresel faktörler
- Nigrostriatal dopaminerjik nöronların dejenerasyonu, striatal dopaminin azalması, nöronlarda Lewy vezikülleri gibi anormal protein agregat oluşumu
- Yaşlanan nörolojik sistem enfeksiyonun direk ve indirek etkilerine hassas, bakteriyel/viral enf risk
- BOS ve serumda lenfositik lökositoz, proteinde hafif yükselme, EBV antikorları EBV nin rolü olabileceğini gösterir
- Parkinson olgularında EBV seropozitivitesi yüksek



LPM1 ve anti-α-syn aa PXDPDN içeren benzer protein sekansına sahipler
LPM1 α-synüklein ile çarpraz reaksiyon α-synüklein aggregasyonu

IL-1β, IL-6, TNF-α ve CRP Parkinson riski ile ilişkili

Akut enf /persistan reaktivasyon EBV MHC-2 allelleri ile antiviral yanıt oluşturacak proinflamatuar sinyal üretebilir, otoimmun yanıt ve Parkinson gelişimi

Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. Front Mol Biosci. 2022 Jan 10;8:816098.

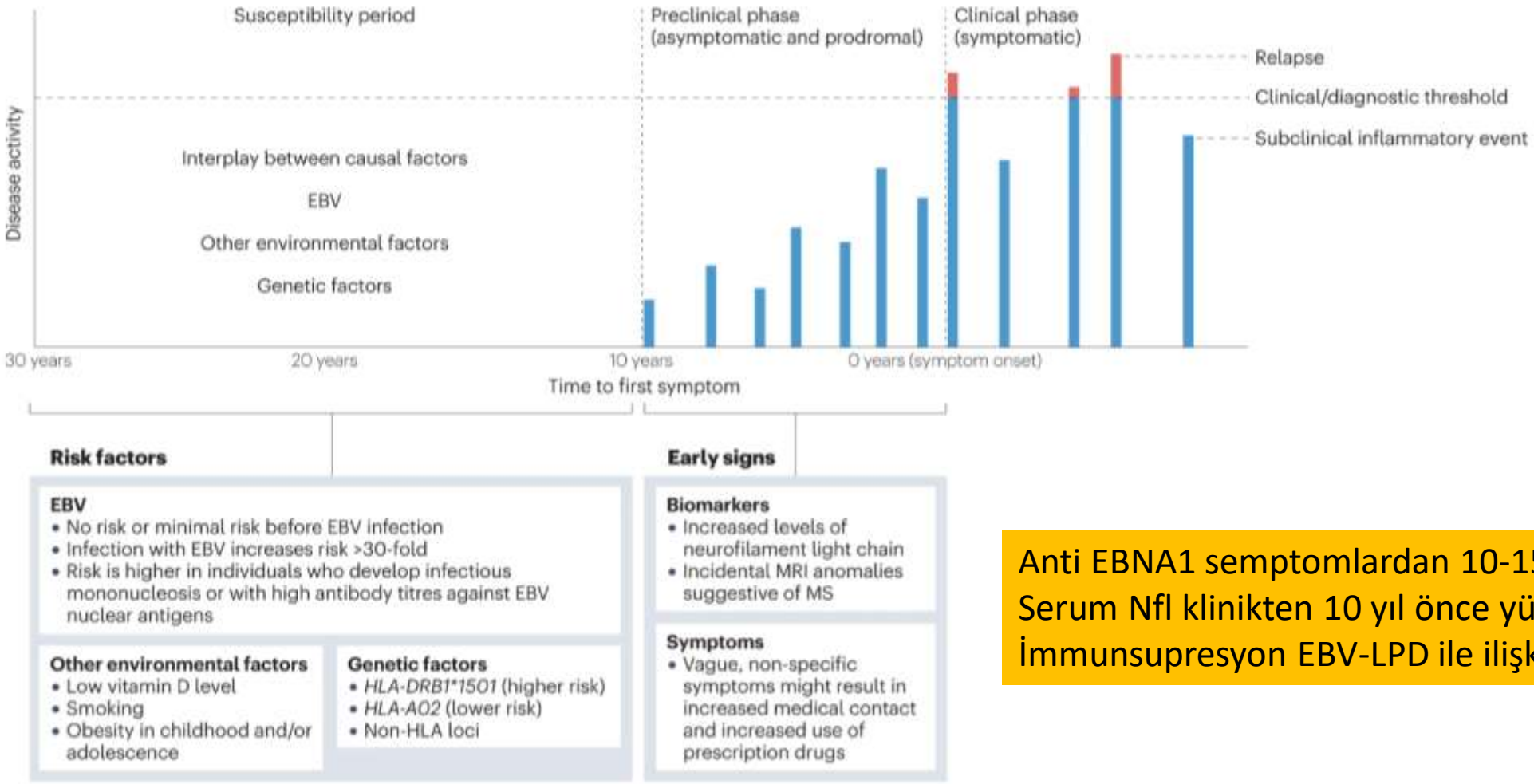
EBV-MS

- Dünyada yaygın 4-4.5 milyon olgu, genç popülasyon, kronik inflamatuar, demyelinizan, kür olmayan, yaşam kalitesini bozan hastalık
- Yaşam beklentisi 5-10 yıl daha az
- Klinik değişken ve öngörülemez
- Relaps-remittan tip (%80) en sık, gençlerde non-travmatik nörolojik disfonksiyon
- BOS oligoklonal bant varlığı (persistan inflamasyon)

  IgG konsantrasyonunda artış, EBNA1,2'ye karşı ac, EBV litik proteinlerine karşı Ts tanı
- Kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artış, SSS de lökosit infiltrasyonu, demyelinizasyon, nörodejenerasyon, reaktif gliozis nedeniyle sensor, motor, otonomik ve nörokognitif fonksiyonlarda progresif bozulma

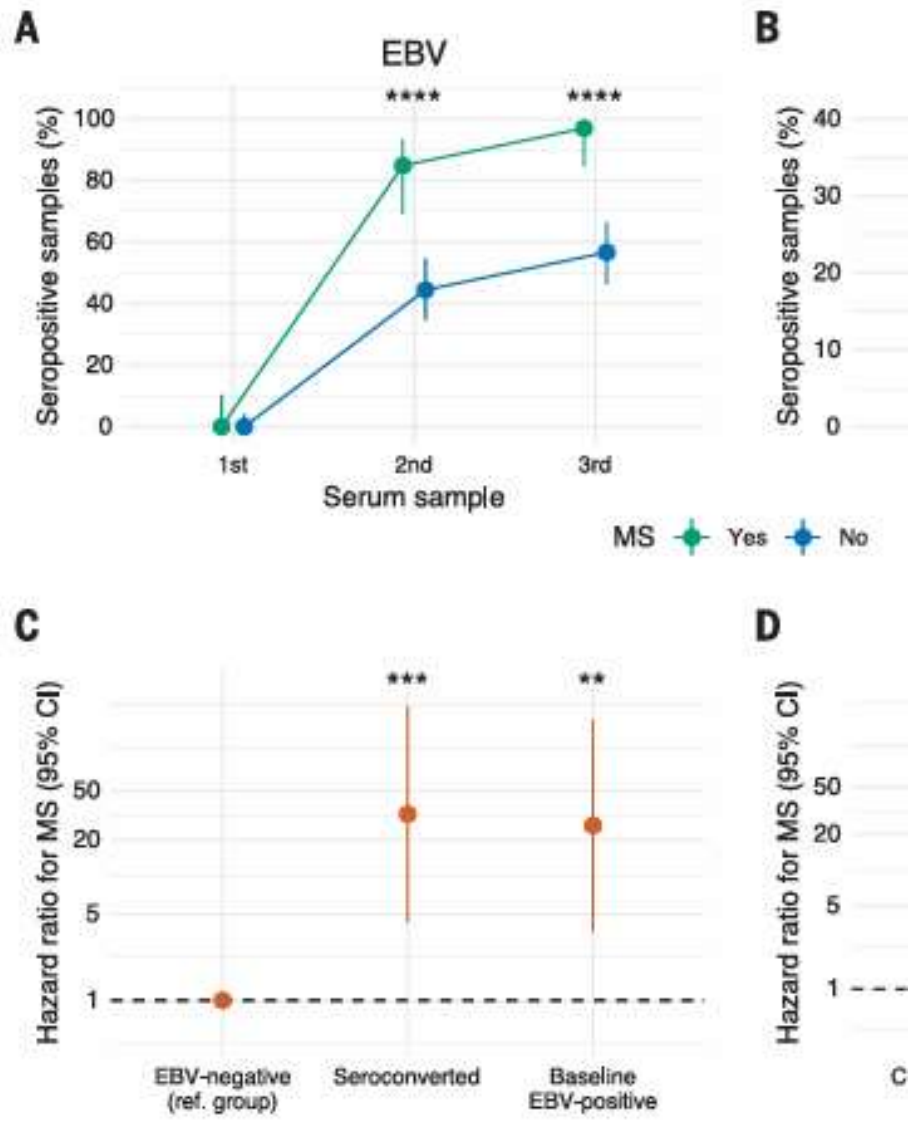
Andersen O, Ernberg I, Hedström AK. Treatment Options for Epstein-Barr Virus-Related Disorders of the Central Nervous System. Infect Drug Resist. 2023 Jul 13;16:4599-4620.
Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. Nat Rev Microbiol. 2023 Jan;21(1):51-64. doi: 10.1038/s41579-022-00770-5. Epub 2022 Aug 5.

From: Epstein–Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications



Anti EBNA1 semptomlardan 10-15 yıl önce yükselir
Serum Nfl klinikten 10 yıl önce yükselir
İmmunsupresyon EBV-LPD ile ilişkili, MS de etkili değil

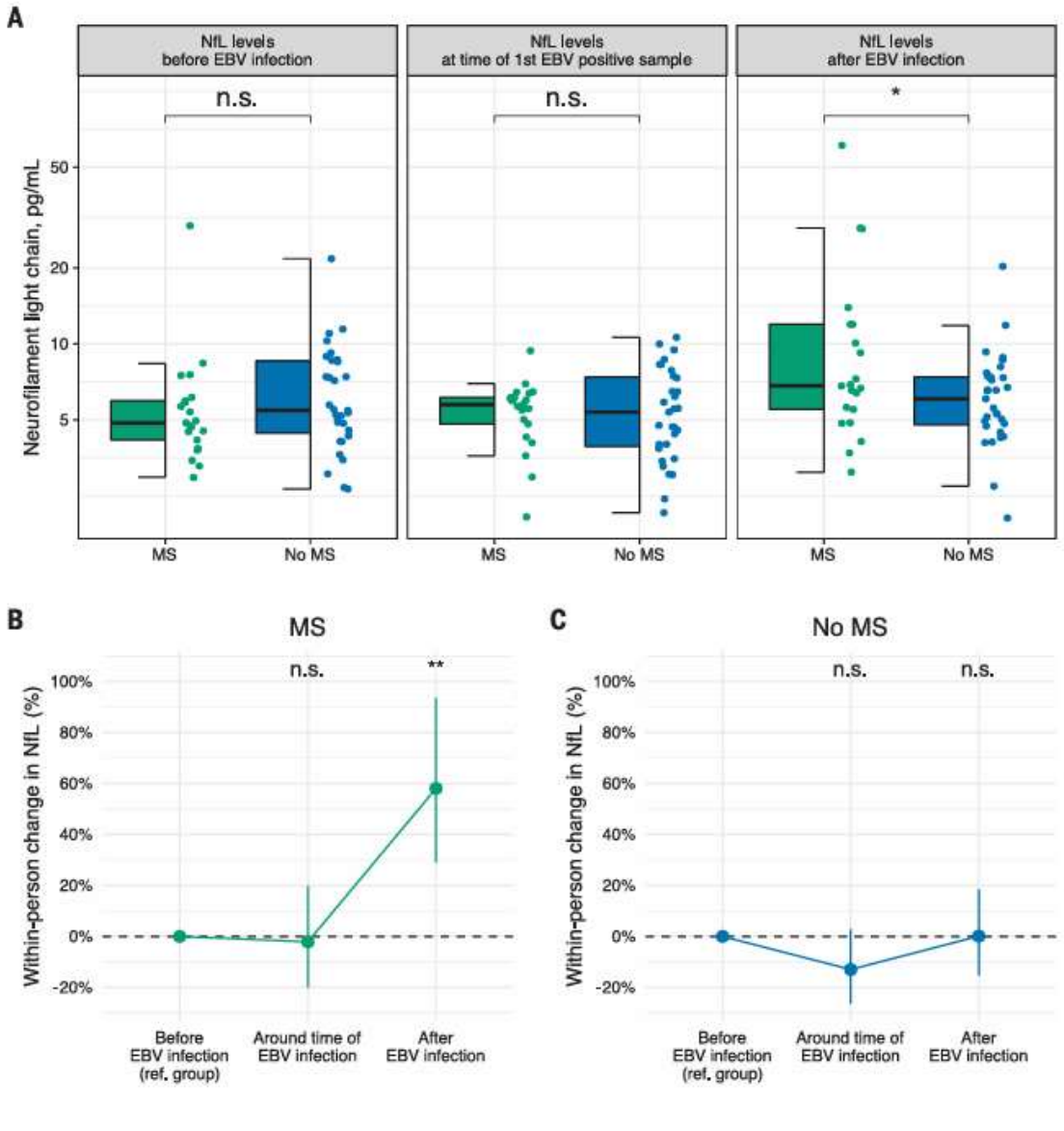
Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. Nat Rev Neurol. 2023 Mar;19(3):160-171.



10 milyon Amerika ordu mensubu
955 MS gelişimi görev sırasında
Başlangıçta EBV (-) olgularda MS gelişenlerde seri ölçümlerde EBV seropozitivitesi yüksek

EBV seropozitivitesi gelişen olgularda MS riski 32 kat yüksek

Kjetil Bjornevik *et al.* Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis.*Science*375,296-301(2022)



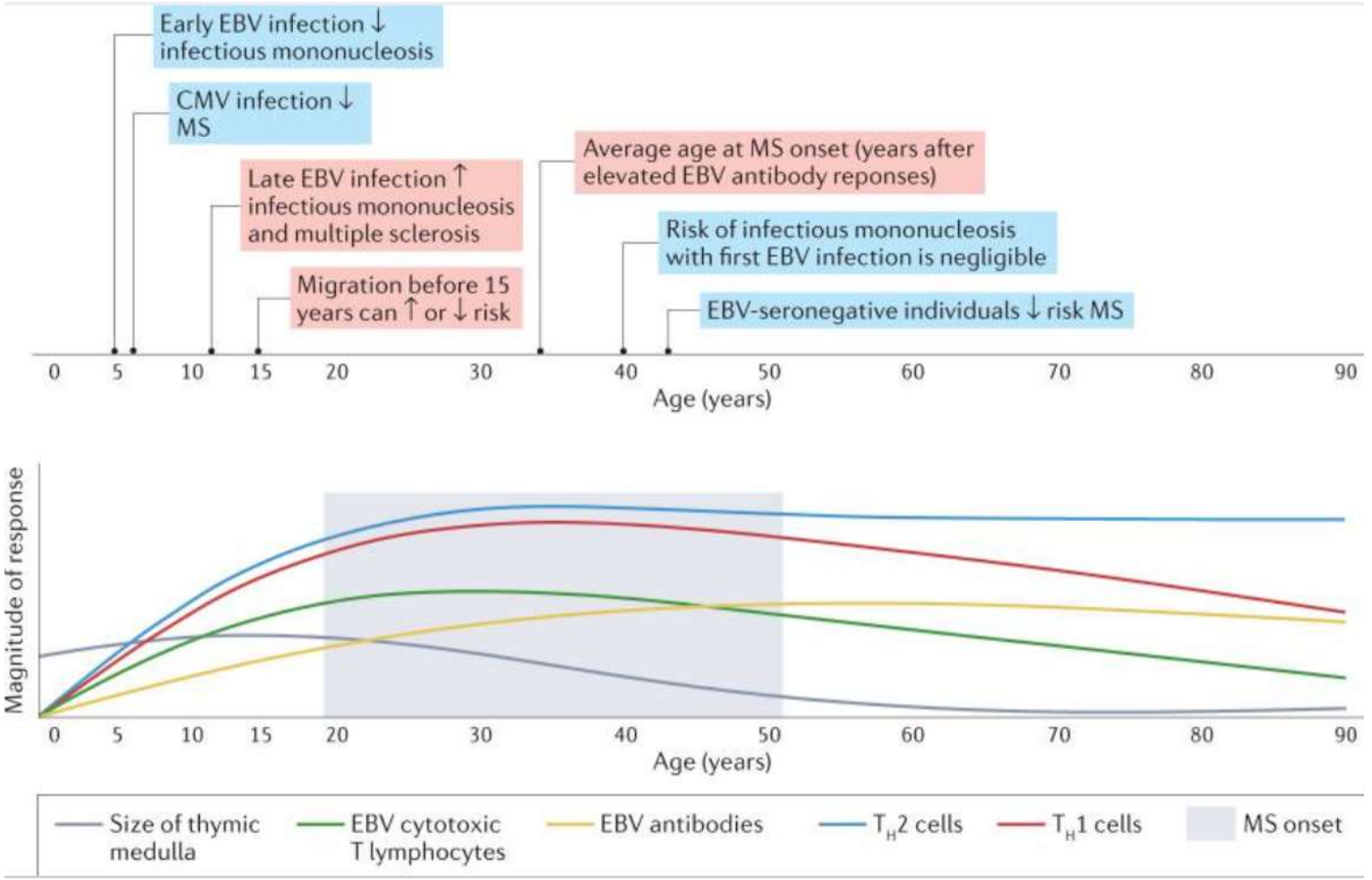
Downloaded from https://www.science.org on March 16,

sNfL serum neurofilament hafif zincir düzeyi, (nöroaksonal dejenerasyon biyobelirteci)

EBV enf dan önce, sırasında ve sonrasında ölçülmüş

MS de EBV serokonversyonu sonrasında klinik semptomlardan önce yükselmiş

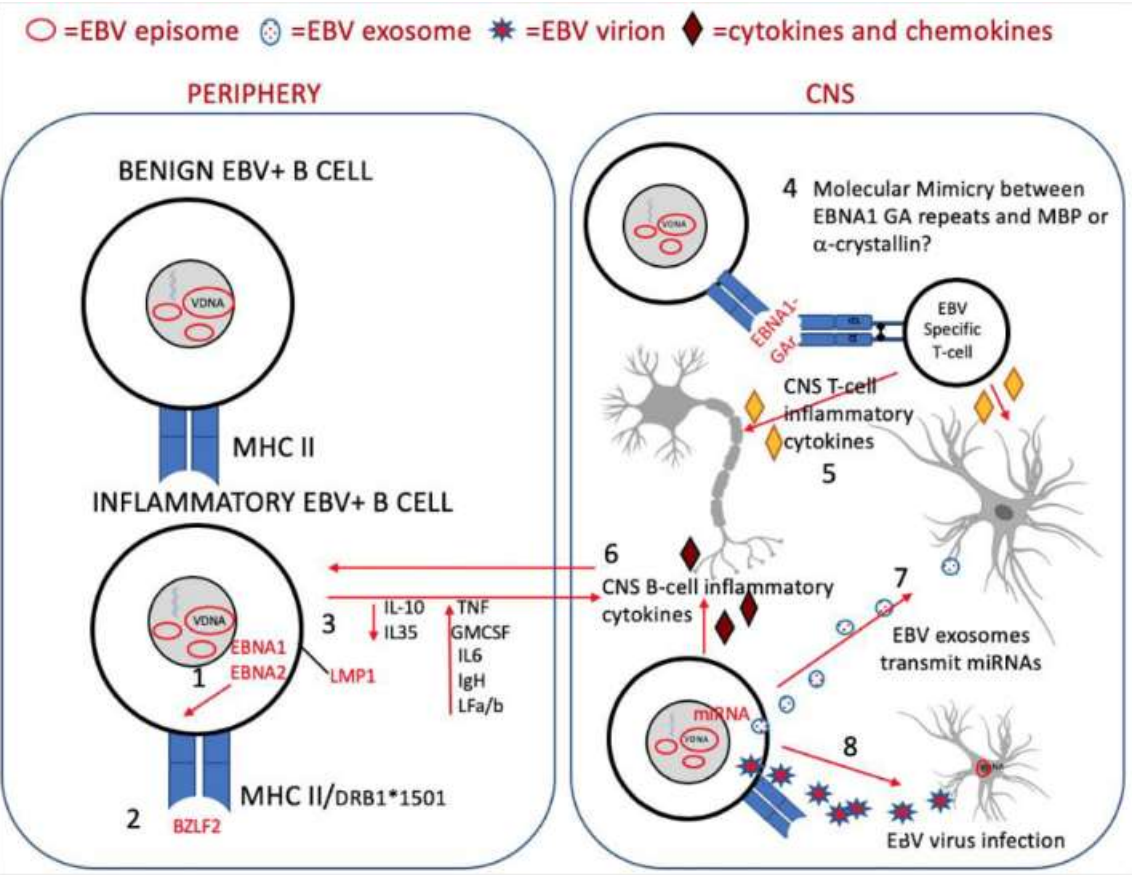
Kjetil Bjornevik *et al.* Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis.*Science*375,296-301(2022)



EBV memory B hücrelerinin hayatta kalmasını arttırır, konak sitokin yanıtında değişiklikler İmmun sistem MS gelişiminde EBV ye bağlı otoimmun reaktiviteyi nasıl tetikler ????

Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. Nat Rev Microbiol. 2023 Jan;21(1):51-64. doi: 10.1038/s41579-022-00770-5. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35931816; PMCID: PMC9362539.

EBV-MS mekanizma?



Viral-EBV SSS hasar mekanizmaları

1. EBNA1 (nöroglial hücrelerle kros reaksiyon)

   EBNA2 (B hücre transformasyonu ve MS için HLA hastalık risk allellerinin transkripsyonel kontrolü)

2. BZLF2, MHC2 ile etkileşir

3. LMP1 proinflamatuar sitokin ekspresyonunu arttırır

7. Beyinde viral miRNA içeren EBV ile enfekte B hücrelerinden salınan eksozomlar, viral transaktivatörler ve inflamatuar sitokinler

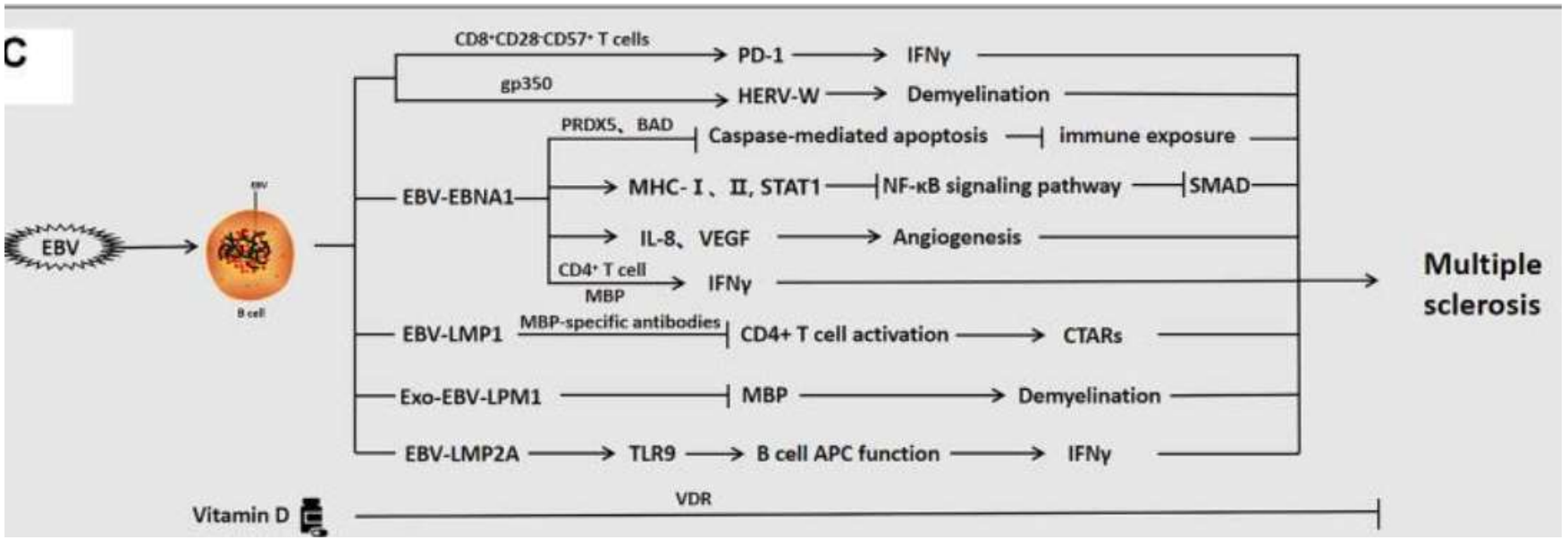
8. EBER ler IFN-a indüksyonu ve immun aktivasyon

Konak-EBV SSS hasar mekanizmaları

2. Duyarlı HLA allelleri (HLA*A02-/B*07+/DRB1*15)
3. T cell ile EBV kontrolünde azalma,inflamatuar B hücre persistansı ve SSS'ne geçişin artması
4. Moleküler taklit
anti EBNA1 Glial CAM (cell adhesion molecule) ile reaksiyona girer
5,6. SSS de T hücreleri ve B hücrelerinin oluşturduğu hasar

EBNA 1 IgG yüksekliği, DRB1*15 varlığı, A*02 yokluğu MS riskini 16 kat ⇧

Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr Virus Infection in the Development of Neurological Disorders. Drug Discov Today Dis Models. 2020 Fall;32(Pt A):35-52.
Vasileiou ES, Fitzgerald KC. Multiple Sclerosis Pathogenesis and Updates in Targeted Therapeutic Approaches. Curr Allergy Asthma Rep. 2023 Sep;23(9):481-496.
Lanz, T.V., Brewer, R.C., Ho, P.P. *et al.* Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* **603**, 321–327 (2022).



EBNA-1 spesifik CD4 T hücre ($CD8^{+}CD28^{-}CD57^{+}$) düzeyi artar, IFN-ɣ salınımını arttırır
Enfekte B hücresinin hafıza B hücresine dönüşümünü inh

gp350 aracılığı ile HERV-W lokusu akt olur, demyelinizasyon

EBNA 1 in artmış ekspresyonu MHC-1,2 ve STAT1 aktivasyonu NKĶB yolu inh, SMAD yolu inaktivasyonu
Kaspaz aracılı apopitoz inh, viral immun kaçış

EBNA 1 IL-8 ve VEGF ekspresyonunu arttırarak angiogenezi stimule eder

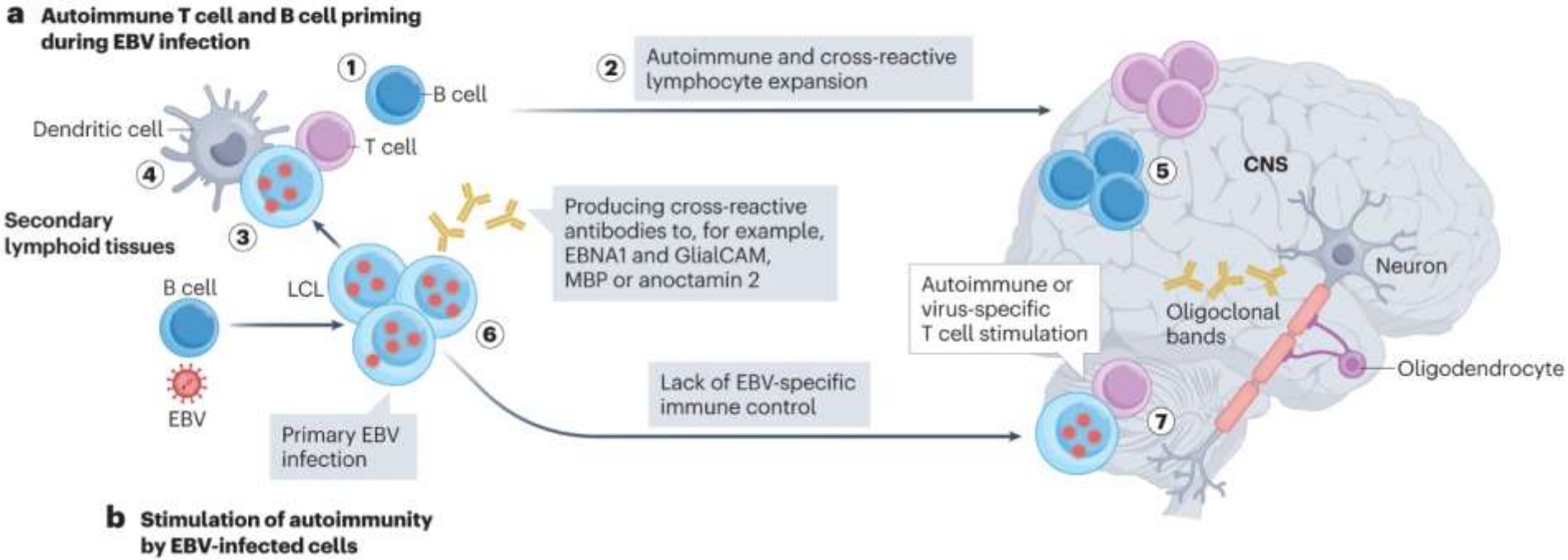
LMP1 myelin baz proteinlere karşı monoklonal ac ile etkileşerek CD4 T hücre aktivitesini suprese eder CTAR s lere karşı ac yükselir
LMP1 MBP ekspresyonunu azaltır ve demyelinizasyon
LMP2A TLR9 'u aktive ederek B hücre APC fonksiyonunu arttırır, IFN ɣ arttırır

Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. Front Mol Biosci. 2022 Jan 10;8:816098.

- sCD83 MS de yüksek
  - EBV antikoru ve D vit düzeyi ile negatif korele
  - antiviral etki?
  - hastalık aktivitesini önler?
- D vitamini
  - anti inflamatuar etki
  - EBNA1 IgG antikorunu azaltır
  - B hücre fonksiyonunda direk etkili ve MS progresyonunu yavaşlatır?
- Biyobelirteç?

Fig. 2: Mechanistic links between EBV infection and MS.

From: Epstein–Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications



Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. Nat Rev Neurol. 2023 Mar;19(3):160-171.

EBV- beyin tümörleri

- Onkojenik virüs: primer SSS lenfoma, glioma
- EBV viral proteinleri (EBNA1,LMP1)
- EBV non coding RNA lar (miR-BARTs, miR-BHRFs vb)

Tm proliferasyonu, differansiasyonu, invazyon, metastaz, immun escape, anti-apopitoz

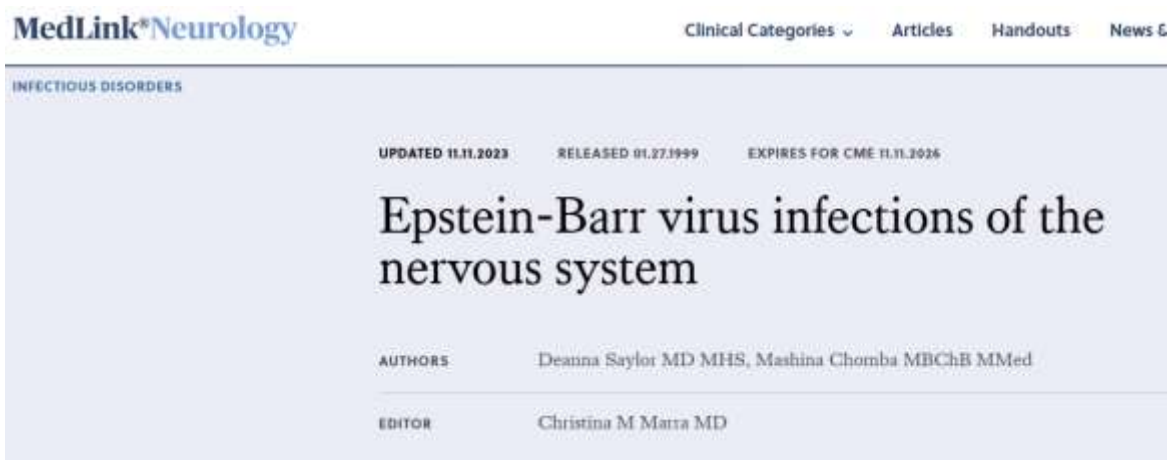
Primer SSS lenfomaları

- Primer SSS tm lerinin %3-5'i, ortalama yaş 65, immunsuprese
- HIV'li olgulardaki lenfomaların %15'i, HIV'li olgularda insidansı 1000 kat fazla, prognoz daha kötü
- Lokalizasyon kliniği belirler
- Beyin, meninks, göz, spinal kordu tutan non Hodgin lenfomalardır
- En sık diffuz büyük hücreleri B hücreli tip, agresif seyir
- Tip 3 latens görülür, çoğu gen eksprese edilir
- Bir çok sitokin, kemoatraktan, adhezyon molekülleri malign B hücre tropizmi, migrasyonu ve proliferasyonundan sorumlu

HIV?

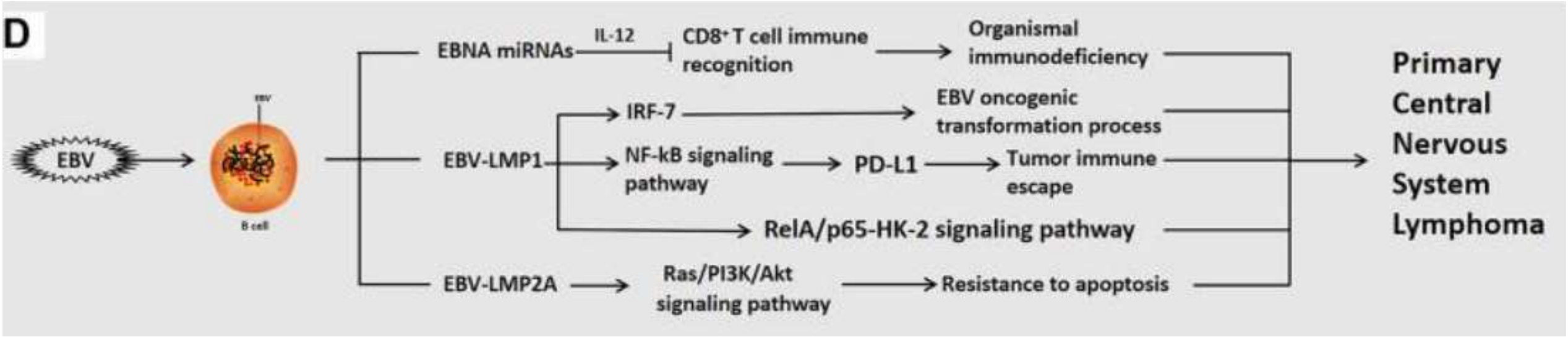
- Nörolojik dejenerasyonda EBV etkili olabilir
- HIV pozitiflerin %18'inde BOS EBV DNA pozitif

  bu olgularda HIV RNA ve pleositoz 3 kat daha yüksek
- HIV BOS EBV DNA prediktif değeri yüksek
- HIV-primer SSS lenfoması ART'ye yanıt verebilir, metoteraksat, RT ile kombinasyon



- EBV seropozitivitesi için EBV RNA EBER ekspresyonu altın standart
- EBV DNA BOS da saptanabilir
- LMP1 genetik delesyonu

  EBNA2 ekspresyonunda artış önemli patojenik faktör
- Tc hücre aktivitesinde bozukluğa sekonder EBV ye karşı immunite defekti
- EBNA2 antijeninin peptid epitopları immunitesi normal kişilerde CD4 T hücre yanıtını indükler, EBV ilişkili B lenfosit proliferasyonunu inh eder
- HIV ve primer SSS lenfoması ted alan olgularda 4 ay, almayan olgularda ise 2.5 ay yaşam süresi
- Ted BOS'a geçiş??? intraventriküler rituximab



IL-12 nin EBV micro RNA aracılı azalması ile enfekte hücrenin EBV spesifik CD8 T hücreler tarafınca tanınması inh olur

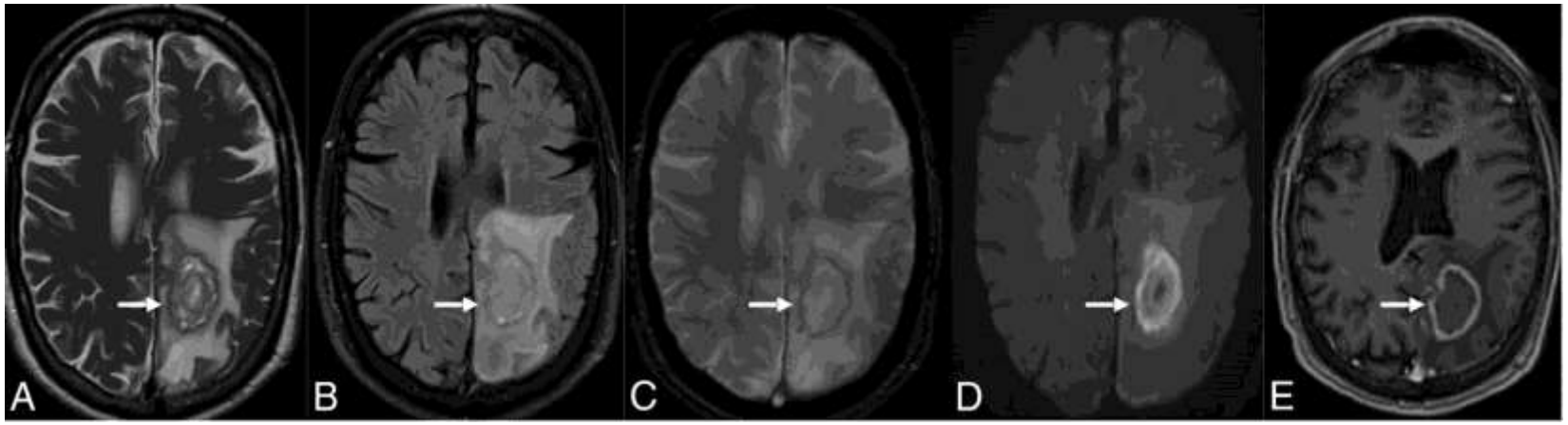
EBV antiapopitotik gen ekspresyonu, immunokompedansta azalma, latent EBV aktivasyonu, B hücre proliferasyonu ve SSS lenfoması

IRF-7(IFN regulatuar faktör) EBV latentsinin regülasyonu ve onkojenik özellik
LMP1 B hücrelerinde immortalite, IRF-7 ekspresyonu induksiyonu, EBV onkogenezini arttırır

LMP1 NF-kB sinyal yolunu aktive eder, programlı ölüm ligandı (PD-L1) akt ni arttırır, tm immun escape

Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. Front Mol Biosci. 2022 Jan 10;8:816098.

EBV-positive PCNSL in a 65-year-old male patient.



Sol parietal lobda nekrotik lezyon, beyaz cevherde ödem

N. Soni et al. AJNR Am J Neuroradiol 2023;44:1002-1008

©2023 by American Society of Neuroradiology

Glioblastom-EBV

- Primer malign tm lerin %75'i gliomlar, çoğunluğu glioblastomalar
- Tanıdan sonra 12-18 ay içinde mortal
- GBM beyin bx EBV pozitif
- Plazma EBV RNA/DNA, miRNAs, EBV titresi pozitif

EBV LMP1, LMP2, EBER, EBNA, BART tm hücrelerinin differansiasyon, proliferasyon, apopitozunda rolü var, gbm patogenezde yeri var mekanizma?

Gliomalı olgularda aberan miRNA ekspresyonu

EBV konakta miR-122 ekspresyonunu azaltır, tm progresyonu

Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. Front Mol Biosci. 2022 Jan 10;8:816098.

Tanı ve biyobelirteçler

- Seroloji EBV VCA IgM, G, EBNA1 IgG
- BOS EBV DNA (litik enf)

  Oligoklonal bantlar (MS spesifik)
- Görüntüleme MR demyelinizasyon, MR spektroskopi nöroinflamasyon
- Yeni biyobelirteç sNfl (nöroflament hafif zincir)

SSS tutulumunda EBV tedavisi

- Hedef virus/konak
- B hücre azaltıcı rejimler MS
- Antiviral

  Valgansiklovir EMN viral yükü azaltır, litik enf/reaktivasyon?

  EBV ilişkili primer SSS lenfoması, SSS latent EBV tedavisinde antiviral tedavinin yeri yok
- İmmunomodulasyon

anti CD20 rituximab, ofatumumab, ocrelizumab MS

Pürin analoğu cladribine CD19 azaltır MS

IVIG otoantikorları nötralize eder

- Histon deasetilaz inhibitörleri latent EBV gen ekspresyonunu indükler ve lenfoma hücrelerinin antivirallere duyarlılığı arttırır
- Küçük molekül inhibitörleri latent EBV hedefler, BOS geçişi iyi

  NCT03682055 EBNA 1 inhibitörü ilk insan çalışması
- EBV spesifik adaptif T cell terapiler, modifiye T cell, NK, ve Vγ9Vδ2 T cell kombinasyonları EBV ilişkili kanserler için araştırılmakta
- EBV spesifik sT cell MS faz 1
- Simetidin kr EBV reaktivasyonunda kullanılabilir, nörolojik patolojilerde konfirme değil
- AZT, LAM MS de uzun dönem remisyonda etkili mekanizma?
- Valpromid BRLF1 ve BZLF1 ekspresyonunu inh eder, EBV litik enf da sellüler ve viral genleri inh edebilir, çalışma sayısı az

Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr Virus Infection in the Development of Neurological Disorders. Drug Discov Today Dis Models. 2020 Fall;32(Pt A):35-52.

- Aşı

primer enfeksiyonu önleme

gp350/220 ilk insan aşı çalışması, 1995

Faz 1 gp350-Ferritin nanopartikül/gH/gL/gp42/gp220 proteinleri (onkojenik olmayan) kodlayan mRNA-1189 aşısı klinik çalışması devam

Multiple EBV antijeninin kombinasyonu ya da genom içermeyen virüs benzeri partikülleri (VLP) kullanan diğer aşı çalışmaları

Eve ne götürelim?

- İmmun sistem EBV primer/latens/persistans??
- EBV'nin neden olduğu SSS hastalıklarında patogenez net değil

  Kronik inflamasyon, otoimmunite ve onkojenik transformasyon
- Etkili tedavi kısıtlı
- Eksik?

  EBV SSS de latent fazda nasıl persiste oluyor?

  Etkin antiviral ve immunmodulatuar geliştirilmeli
- Gelecek

  Aşı ve kişiselleştirilmiş immunoterapiler

Sabrınız için teşekkür ederim.