

Pentti Tienari ja Laura Airas

Epstein–Barrin virus MS-taudin ajurina

Jo 1960-luvulta asti MS-tautiin johtavan autoimmuuniprosessin alkuunpanijaksi on esitetty virusta. Taudin epidemiologian perusteella esitettiin vuonna 1963 hypoteesi, että MS-tauti olisi – kuten polio – yleisen viruksen myöhäinen neurologinen komplikaatio (1). Vuosikymmenten saatossa viruskandidaatit ovat vaihtuneet tuhkarokkoviruksesta retrovirusten kautta herpesviruksiin (2). MS-potilaille onkin todettu poikkeavia reaktioita useita viruksia kohtaan ja erityinen MRZ-reaktio, johon liittyvät aivo-selkäydinnesteen vasta-aineet tuhkarokkoa (measles), vihurirokkoa (rubella) ja vesirokkovirusta (varicella zoster) kohtaan (3,4).

Turussa virushypoteesia MS-taudin aiheuttajana on tutkittu jo 1960-luvulta lähtien. Tutkijat löysivätkin MS-potilailta suurempia vasta-ainetittereitä tuhkarokkovirusta kohtaan kuin verrokeilta, mutta Epstein–Barrin virus (EBV) -vasta-ainetittereissä ei havaittu eroja (7).

Aivan viime vuosina syyttävin sormi on kuitenkin kohdistunut vuonna 1964 löydettyyn EBV:hen. Tämä herpesvirusten ryhmään (HHV4) kuuluva taudinaiheuttaja on mononukleosin eli pusutaudin aiheuttaja ja liittyy myös veri- ja epiteelisolusyöpiin. EBV infektoi ensin B-solut ja johtaa sitten massiiviseen tappaja-T-solujen (CD8⁺-T-solut) puolustusreaktioon. MS-taudin yhteys EBV:hen ilmeni ensimmäisen kerran 1970- ja 1980-lukujen vaihteessa, kun MS-potilaiden lymfosyyteillä havaittiin olevan taipumus transformoitua EBV:tä sisältäviksi lymfoblasteiksi (5). Lisäksi havaittiin epidemiologinen yhteys mononukleosin ja MS-taudin esiintyvyyden välillä (6).

Sittemmin menetelmät kehittyivät ja EBV-vasta-aineita pystyttiin mittaamaan isommista aineistoista. Sairaanhoidajilla tehdyssä tutkimuksessa (n = 62 439) osoitettiin, että suuri EBV-vasta-ainetitteri oli myöhemmin kehittyvän MS-taudin riskitekijä (riskisuhde noin 3–4) (8). Sama ryhmä osoitti, että murrosiän jälkeen sairastettuun mononukleosiin liittyy 2,3-kertainen MS-taudin riski verrattuna vähä-

oireisen virustulehduksen sairastamiseen jo pikkulapsena (9).

Jo vuonna 2007 julkaistussa meta-analyysissä havaittiin, että EBV:n riskisuhde MS-tautiin on aivan omaa luokkansa verrattuna muihin MS:n riskitekijöihin (9). Mononukleosiin liittyi 30-

kertainen riski ja EBV-vasta-aine-positiivisuuteen 13-kertainen riski verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut EBV-vasta-aineita. Lisäksi monet niistä tutkimuksista, joissa oli EBV-negatiivisia MS-potilaita, olivat ajalta, jolloin magneettikuvausta ei vielä käytetty diagnostiikassa. Diagnostinen epätarkkuus saattoi olla osasy siihen, että EBV-seroposiitivisten osuus oli ”vain” 99,5 % (9). Viimeaikaisissa EBV-seroprevalenssia käsittelevissä artikkeleissa on päädytty 100 %:iin (n = 901) ja 99,9 %:iin (n = 1 047) MS:n osalta, kun verrokeista 95 % on ollut seroposiitivisia (10,11).

Vuoden 2022 tammikuussa julkaistiin mahdollinen läpimurto EBV:n yhteydestä MS-tautiin (12). Tämä Alberto Ascherion työryhmän artikkeli yhdistettynä aiempaan dataan saattaa olla viimeinen niitti siinä todistusaineistossa, jonka mukaan EBV on yksi keskeisistä MS-taudin puhkeamiseen myötävaikuttavista tekijöistä. Tutkimuksessa seurattiin kymmentä mil-

joonaa Yhdysvaltain armeijassa palvelutta 20 vuoden ajan. Heistä 801 MS:ään sairastuneelta ja 1 566 verrokilta tutkittiin seeruminäytteitä seuranta-ajalta. Tässä aineistossa analysoituun EBV-vasta-ainepositiivisuuteen liittyi 27-kermainen riski sairastua MS-tautiin.

Aineistosta valittiin erilleen ryhmä, joka koostui alun perin EBV-seronegatiivisista henkilöistä (35 MS:ään sairastunutta ja 107 verrokia). Kaikki paitsi yksi MS:ään sairastuneista (97 %) olivat seuranta-aikana ennen sairastumista muuttuneet seropositiivisiksi, verrokeista vain hieman yli puolet (57 %).

Serokonversio lisäsi MS-taudin riskiä 32-kerlaiseksi. Artikkelissa tehtiin myös bakteriofagitekniikalla laajempi virusvasta-aineseulonta, joka viittasi siihen, että EBV-vasta-aineet olivat ainoa systemaattinen vasta-ainelöydös, eivät siis merkki yleisestä tulehdusreaktiosta viruksia vastaan. Kaikkien muiden MS-taudin tunnettujen yksittäisten riskitekijöiden riskisuhteet ovat pienempiä kuin 4. EBV on siis aivan omaa luokkaansa.

Kirjoittajat pohtivat syy-yhteyttä, voisiko jokin vielä tuntematon primaarinen riskitekijä tai käänteinen kausaaliteetti (MS-taudille altistava geeniperimä altistaisi EBV-infektioille) olla tulosten taustalla, mutta hylkäsivät molemmat vaihtoehdot.

EBV:n esiintyvyys väestössä on 95 %, MS-taudin elämänaikainen riski vastaavasti alle

0,5 %. Muitakin tekijöitä siis tarvitaan MS-taudin kehittymiseksi. Näitä ovat muun muassa geneettiset tekijät, mahdolliset muut virukset, EBV:n erilaiset variantit tai määrittämättömät satunnaismuuttujat EBV-infektion yhteydessä.

Tautimekanismiksi on esitetty hypoteesia heikentyneestä EBV-immuniteetista, jossa T-solujen hyökkäyksen kohde keskushermostossa olisi EBV:n infektoima B-solu, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia (13,14). Suosituin hypoteesi on molekyylijäljittely EBV:n ja keskushermostorakenteiden välillä (14–18). Molekyylijäljittelyyn voi tosin liittyä tässä uudessa seurantatutkimuksessa pieni riski käänteisestä kausaaliteetista, sillä vasta-ainetesti toimii EBV-infektion merkinä ja MS:lle altistavien geenien ja kudosaivurion seurauksena voi teoriassa syntyä autovasta-aineita, jotka antavat väärän positiivisen tuloksen EBV:n ulkokuoren (kapsidi) antigeenitestissä, jolla aineisto alun perin seulottiin. Ainoastaan pienelle seronegatiiviselle alaryhmälle tehtiin seurannassa usean antigeenin immunoblotaus, joka on EBV-infektion osoittamisen kultastandardi.

Jatkotutkimukset paljastanevat palapelin puuttuvat osat tässäkin salapoliisikertomuksessa, kunhan perustutkimukseen satsataan riittävästi. EBV:n aktivaatiota hillitsevät lääkkeet ja EBV-rokotteet ovat jo nousseet keskustelunaiheiksi. ■



PENTTI TIENARI, LT, osastonylilääkäri, professori
HUS, Neurokeskus, neurologia
Helsingin yliopisto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma



LAURA AIRAS, LT, professori, neurologian erikoislääkäri
Kliiniset neurotieteet, Turun yliopisto
Neurokeskus, TYKS, Turku

SIDONNAISUUDET

Pentti Tienari: Apuraha (Biogen, Sanofi-Genzyme, Roche, Novartis, Merck, Celgene), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Biogen Finland, Teva, Novartis Finland, Pfizer, Sanofi-Genzyme, Roche, Orion)
Laura Airas: Apuraha (Biogen/Idc, Novartis, Roche, Merck) luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis)

KIRJALLISUUTTA

1. Poskanzer DC, Schapira K, Miller H. Multiple sclerosis and poliomyelitis. *Lancet* 1963;2:917–21.
2. Adams JM, Imagaswa DT. Measles antibodies in multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111:562–6.
3. Salmi A, Reunanen M, Ilonen J, ym. Intrathecal antibody synthesis to virus antigens in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1983;52:241–9.
4. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, ym. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 2017;264:453–66.
5. Fraser KB, Haire M, Millar JH, ym. Increased tendency to spontaneous in-vitro lymphocyte transformation in clinically active multiple sclerosis. *Lancet* 1979;2:175–6.
6. Warner HB, Carp RI. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *Lancet* 1981;2:1290.
7. Nikoskelainen J, Panelius M, Salmi A. E.B. virus and multiple sclerosis. *Br Med J* 1972;4:111.
8. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, ym. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001;286:3083–8.
9. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis: the role of infection. *Ann Neurol* 2007;61:288–99.
10. Abrahamyan S, Eberspächer B, Hoshi MM, ym. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:681–6.
11. Dobson R, Kuhle J, Middeldorp J, ym. Epstein-Barr-negative MS: a true phenomenon? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e318.
12. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, ym. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296–301.
13. Veroni C, Aloisi F. The CD8 T cell-Epstein-Barr virus-B cell triad: a central issue in multiple sclerosis pathogenesis. *Front Immunol* 2021;12:665718.
14. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, ym. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. *Trends Mol Med* 2020;26:296–310.
15. Lindsey JW. Antibodies to the Epstein-Barr virus proteins BFRF3 and BRRF2 cross-react with human proteins. *J Neuroimmunol* 2017;310:131–4.
16. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, ym. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GialCAM. *Nature*, julkaistu verkossa 24.1.2022. doi: 10.1038/s41586-022-04432-7.
17. Tengvall K, Huang J, Hellström C, ym. Molecular mimicry between anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:16955–60.
18. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, ym. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2002;3:940–3.