

Epsteini-Barri viiruse osa *sclerosis multiplex*'i tekkel

Sclerosis multiplex (SM) on kesknärvisüsteemi autoimmuunne põletikuline haigus. Viimase nelja aastakümne jooksul on haigus ravimatust neuroloogilisest haigusest saanud tõveks, mille raviks on võimalik kasutada eri toimemehhanismiga ravimeid, aga haiguse tekkepõhjuste kohal püsib saladusloor. Läbi aastate on otsitud põhjust keskkonnategurites ja geneetilises koodis, aga see on enamjaolt olnud kobamine pimeduses. Äsja ilmunud suuremahuline uuring on heitnud valgust varasemale teadmisele, et Epsteini-Barri viirus (EBV) võib olla üks patogeneetilise kaskaadi vallandaja. EBV on inimese herpesviirus, mis pärast nakatumist püsib latentsena B-lümfotsüütides kogu peremeesorganismi elu vältel ja harvadel juhtudel põhjustab ka infektsioosset mononukleoosi.

Juba varem on arvatud, et SMi vallandav tegur võib olla mingi nakkus. Umbes 90%-l SMi-patsientidest on seljaajuvedelikus samasugused valgulised muutused kui patsientidel, kellel on närvisüsteemi viirusnakkus. Uuritud on eri viirusi, kuid senini ei olnud selgust, et mingi konkreetne viirus põhjustaks SMi. Kõige rohkem on olnud tõendeid EBV ja SMi seose kohta, aga samuti on näiteks andmeid, et inimese herpesviirusel-6 (HHV-6) võib olla seos haiguse ägenemistega.

Hiljutine suuremahuline uurimus näitas, et EBV võib olla SMi peamine põhjus (1). EBVga nakatub elu jooksul umbes 90% inimestest ja sellega ei pruugi kaasnedagi mingeid sümptomeid. Senised uurimused olid näidanud, et antikehasid EBV vastu on märkimisväärselt rohkem neil, kellel kujunes SM, võrreldes kontrollrühmaga. Isikutel, kellel on spetsiifiline immuunsusega seotud geen ja suurem EBV antikehade tase, on 9 korda suurem tõenäosus SMi tekkeks.

Uurijad peavad sellistel juhtudel tõestama, et viirus on organismis olnud enne, kui haiguse esimesed sümptomid ilmnevad. Sellise uuringu korraldamine on aga väljakutse metoodika poolest.

Kirjeldatava uuringu kohordiks oli üle 10 miljoni noore täiskasvanu, kes olid värvatud USA tegev- väkke 1993. ja 2013. aasta vahelisel perioodil. Kõigil sõdureil võetakse tavapäraselt vereanalüüsid HIV sõeluuringuks värbamise ajal ja seejärel iga 2 aasta järel. Jälgimisperioodi ajal haigestus SMi 955 isikut ja uuringusse hõlmati kõik need juhud, kelle kohta olid kättesaadavad varem võetud kolm vereproovi (esimene analüüs sõjaväkke astumisel; teine proov, mis võetud viimasena enne haigestumist; ja kolmandana üks vahepealsel ajal võetud proov). Selliseid isikuid oli kokku 881. Hinnati EBV serokonversiooni enne SMi haigestumist. Mediaanaeg esimese EBV-positiivse analüüsi ja SMi kujunemise vahel oli keskmiselt 5 aastat.

SMi ja EBV vaheline põhjuslik seos ilmnes paremini siis, kui keskenduti neile SMi haigusjuhtudele, mille puhul EBV-test oli alguses olnud negatiivne, kuid enne SMi sümptomite ilmnemist osutus mingil hetkel positiivseks. Võrreldes tulemusi sõdurite standarditud kontrollrühmaga, kelle EBV-test oli algselt negatiivne ja kellel ei tekkinud SMi, näitas uuring, et EBV-nakkus suurendas SMi riski 32 korda.

Et välja selgitada ajalist seost EBV ja SMi vahel, mõõdeti kergeahelalise neurofilamendi (neuroaksonaalse degeneratsiooni biomarker) kontsentratsiooni vereseerumis. Varem on näidatud, et selle tase tõuseb umbes 6 aastat enne SMi kliinilist avaldumist. Selgus, et enne EBV serokonversiooni neuroaksonaalse degeneratsiooni markereid uuritutel ei esinenud.

Kuigi uurimusleid näitab seost EBV-nakkuse ja SMi arengu vahel, ei ole teada, kuidas see viirusnakkus haiguse vallandab. Ajakiri *Science* avaldas ka Robinsoni ja Steinmani hüpoteesid (2), kuidas EBV-nakkus võib viia SMi tekkeni. EBV valgud võivad jäljendada teatud müeliini ja kesknärvisüsteemi valke (molekulaarne mimikri) ning vallandada autoimmuunvastuse ajukoe vastu. EBV-nakkus võib otseselt muuta immuunsüsteemi B-rakke ja see põhjustab üldisema immuunsüsteemi regulatsioonihäire.

Rõhutama peab, et EBV-nakkus ei ole SMi ainus põhjus, tõenäoliselt on osa inimestest SMi suhtes vastuvõtlikud mitmete geneetiliste ja/või keskkonnategurite tõttu.

Vaatamata lahendamata küsimustele, avab uus teadmine uksi mitmetele uuringusuundadele (2). Näiteks võimalus, et EBV vastu ravimi leidmine võiks SMi haigestunuid ravida, või lootus, et EBV-vastase vaktsiini leidmine võiks anda võimaluse SMi teket pidurdada või peatada. EBV-vaktsiini väljatöötamisel saaks kasutada sama mRNA-tehnoloogiat, millel põhineb tõhus COVID-19-vaktsiin. Sellise uue vaktsiini testimiseks on praegu käimas 1. faasi inimuuritud.

REFEREERITUD

1. Bjornevik K, Kortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296–301.
2. Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science* 2022; 375: 264–5.



Ülla Linnamägi –
Tartu Ülikooli
Kliinikumi
närvikliinik