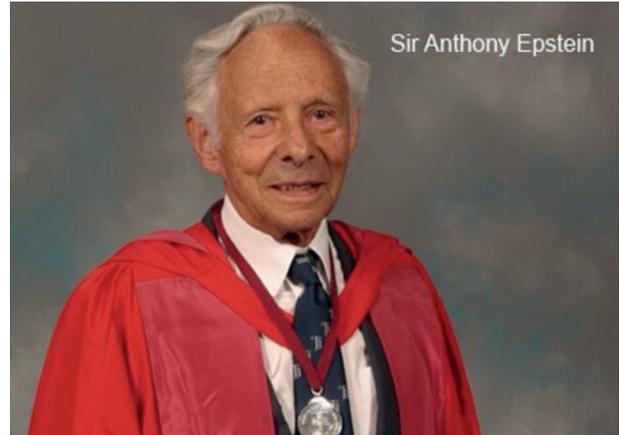


## SIR ANTHONY EPSTEIN (1921-2024)

Lo scopritore del virus di Epstein-Barr (EBV) è mancato alla età di 103 anni il 6 febbraio 2024. Studia nel celebre *Trinity College* a Cambridge e poi si laurea in Medicina a Londra. Dal 1945 al 1947 è nell'esercito inglese in India (*Royal Army Medical Corps*) e intanto si specializza in Anatomia Patologica. La sua carriera accademica lo porta a diventare professore ordinario di Anatomia Patologica nel 1968 all'Università di Bristol, dove insegna fino al 1985. Verrà poi nominato *Sir* per meriti scientifici nel 1991 dalla Regina Elisabetta II (Figura).

Ma partiamo dall'inizio: negli anni '40 l'idea che un agente infettivo potesse generare un tumore anche nella specie umana era molto discussa, soprattutto dopo la scoperta, nel 1911, che il sarcoma di Rous nei polli era determinato da un agente ultrafiltrabile (quindi un virus). Epstein inizia la sua carriera scientifica nel 1956 studiando il virus del sarcoma di Rous presso la *Rockefeller University* a New York (dove Rous nel 1909 aveva visto la gallina con una neoplasia toracica da cui sono poi partite le sue ricerche che lo hanno portato al premio Nobel nel 1966). A New York lavora per un anno nel laboratorio di George Palade (Premio Nobel nel 1974) e impara a utilizzare il microscopio elettronico per lo studio della struttura cellulare.

La sua storia si intreccia con quella di un altro inglese, Denis Burkitt, che lavora in Uganda come medico militare dopo la seconda Guerra Mondiale. In quegli anni Burkitt osserva che un particolare tumore del sistema linfatico presenta un'incidenza molto elevata nei bambini, e nel 1957 dimostra che è presente solo in Africa subtropicale, praticamente un'area sovrapposta a quella dove è presente la malaria<sup>1</sup>. Nel 1961 Burkitt tiene una conferenza sull'ormai "linfoma di Burkitt" all'ospedale del Middlesex, dove Epstein sta lavorando. Dall'incontro nasce l'idea che un virus trasmesso dalla puntura di un insetto possa essere all'origine del linfoma. Epstein si reca dopo pochi mesi all'ospedale di Mulago a Kampala, dove lavora Burkitt, e insieme impostano un progetto di ricerca che prevede l'invio di campioni di vari tessuti prelevati da bambini affetti dal linfoma in Inghilterra per cercare di identificare il virus. Per tre anni non si riesce a mettere in coltura le cellule tumorali su placca in capsule di Petri, e nessun virus viene identificato con le tecniche di allora, neanche con la microscopia elettronica. Ma nella spedizione dei campioni dall'Uganda a Londra nel dicembre 1963, l'aereo che li trasporta entra in una perturbazione molto estesa tanto da venire dirottato su Manchester e da mettere a repentaglio la conservazione del materiale. All'arrivo al laboratorio di Londra, il liquido nelle provette appare molto torbido, facendo pensare a una contaminazione batterica. Invece di buttar via i campioni, Epstein li esamina al microscopio e si accorge che non si tratta di contaminazione bensì della disgregazione delle biopsie, con presenza in sospensione di numerose cellule. Grazie a questa osservazione, Epstein capisce che si possono ottenere colture del linfoma in sospensione e non su placche come era la regola in quegli anni. Con l'aiuto della sua assistente Yvonne Barr riesce a coltivare le cellule del linfoma di Burkitt e a produrre una linea cellulare chiamata EB1 (E per Epstein e B per Barr)<sup>2</sup>. Le successive analisi al microscopio elettronico fatte da Bert Achong evidenziano cellule con all'interno immagini simili a inclusioni virali tipo da herpesvirus; ma quale virus in questo caso? I tre pubblicano nel 1964 su *Lancet*<sup>3</sup> questa



prima osservazione, che fu anche la prima dimostrazione della presenza di particelle virali in un tumore umano.

Per caratterizzare il virus in questione, Epstein allora invia campioni della linea cellulare EB1 al laboratorio di virologia dell'ospedale di Philadelphia, dove i coniugi Gertrude e Werner Henle tentano di tipizzarlo utilizzando sieri con anticorpi contro i virus herpetici conosciuti all'epoca. Non riescono a tipizzarlo ma essendo la morfologia al microscopio elettronico quella di un herpesvirus, lo battezzano herpesvirus di Epstein-Barr, dalla linea cellulare (EB1) dove è stato trovato.

Ma è solo nel 1968 che gli Henle dimostrano per la prima volta che il virus EBV determina la mononucleosi infettiva<sup>4</sup>. Infatti, nel loro laboratorio lavora una giovane ricercatrice che, come anche tutto il resto del personale, è stata studiata per gli anticorpi anti-EBV; è sieronegativa, e quindi viene utilizzata come controllo. La giovane donna tuttavia manifesterà un episodio con febbre, tonsillite con placche ed epatomegalia, con diagnosi del suo medico di mononucleosi. Dopo la guarigione torna a lavorare e nel suo siero vengono riscontrati gli anticorpi anti EBV. È quindi questa la dimostrazione che l'EBV è l'agente causale della mononucleosi.

Successivamente, negli anni '70, EBV è scoperto essere capace di immortalizzare i linfociti B in vitro. Ma questa caratteristica interessa le persone immunodepresse perché sottoposte a terapia immunosoppressiva pre-trapianto di organi. E in effetti cominciano a comparire in letteratura serie di casi con PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disorders*) correlati alla riattivazione di EBV. Nel 1976 il virus è ritrovato sistematicamente associato al carcinoma nasofaringeo, frequente nel sud-est asiatico, ma anche nella regione del Maghreb e nella popolazione Inuit. È poi nel 1978 che la associazione tra EBV e linfoma di Burkitt viene dimostrata, grazie a uno studio epidemiologico di grande ampiezza<sup>5</sup>. Nel 1987 l'EBV viene poi ritrovato in almeno il 50% dei linfomi di Hodgkin dei giovani adulti.

Il virus di Epstein-Barr è stato il primo virus a essere correlato con lo sviluppo di neoplasie nella specie umana e sarà seguito dalla scoperta del virus dell'epatite B (1965), dall'HTLV-1 (1980), dal papilloma virus (1983), dall'HIV (1984), dal virus dell'epatite C (1989), dall'herpesvirus 8 associato al sarcoma di Kaposi (1994) e dal poliomavirus di Merkel (2008). Attual-

mente si stima che questi virus siano associati a circa il 15% dei tumori umani<sup>6</sup>.

Più recentemente l'EBV è stato associato a malattie autoimmuni e in particolare allo sviluppo della sclerosi multipla. Ma come nel caso del linfoma di Burkitt l'elevato tasso di infezione da EBV nella popolazione adulta ne rende difficile la dimostrazione. Per la sclerosi multipla, oltre a fattori genetici (presenza di HLA-DR15) e ambientali (deficit di vitamina D), l'infezione di EBV determina un rischio relativo di sviluppo pari a 32. Le conclusioni derivano da uno studio longitudinale su una coorte di più di 10.000.000 (*sic*) giovani adulti seguiti dal 1993 al 2013 e prelevati per esami ematici all'arruolamento nell'Esercito USA e poi ogni 2 anni. 955 hanno sviluppato una sclerosi multipla e 801 sono entrati nello studio. Tra questi, 35 erano EBV negativi all'arruolamento e, a eccezione di 1 solo paziente, gli altri 34 hanno avuto sierconversione per EBV nell'anno precedente l'esordio della malattia<sup>7</sup>.

L'EBV è un herpesvirus con DNA a doppia elica che codifica 90 proteine, 2 RNA non codificanti e 44 microRNA. La prima infezione avviene di solito nell'infanzia ed è usualmente asintomatica, mentre se avviene nel giovane adulto è più frequente che sia sintomatica portando a una diagnosi di mononucleosi. Il virus in ogni caso non è eliminato ma resta latente nei linfociti B. Nel caso in cui la risposta dei linfociti T citotossici sia ridotta (genetica, HIV, farmaci) il virus infetta molti più linfociti B, i quali possono moltiplicarsi in maniera incontrollata portando quindi allo sviluppo di linfomi. Inoltre (e questo vale soprattutto per la sclerosi multipla) può scattare un meccanismo di mimetismo antigenico che produce anticorpi contro una proteina virale (EBNA1, *Epstein Barr virus Nuclear Antigen 1*) simile a una proteina cellulare del SNC<sup>8</sup>.

La localizzazione geografica particolare della maggioranza dei pazienti con neoplasie associate a EBV suggerisce una forte associazione con fattori genetici ma soprattutto ambientali, che devono per la maggior parte essere ancora identificati come patogenesi.

Ebbene, molti passi avanti sono stati fatti da quell'ipotesi originale e semplice formulata nel 1961 da Sir Anthony Epstein;

forse una parola "fine" potrà essere posta a beneficio della salute pubblica con lo sviluppo di un vaccino efficace contro il virus di Epstein-Barr.

## Bibliografia

1. Burkitt DP. The discovery of Burkitt's lymphoma. *Cancer*. 1983 May 15;51(10):1777-86. doi: 10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1777::aid-cnrcr2820511003>3.0.co;2-e.
2. Crawford DH, Rickinson A, Johannessen I. The story of Epstein-Barr virus. Oxford University Press, 2014.
3. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;1(7335):702-3. doi: 10.1016/s0140-6736(64)91524-7.
4. Niederman JC, McCollum RW, Henle G, Henle W. Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation to EB virus antibodies. *JAMA*. 1968;203(3):205-9. doi: 10.1001/jama.203.3.205.
5. de-Thé G, Geser A, Day NE, et al. Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature* 1978;274(5673):756-61. doi: 10.1038/274756a0.
6. American Association for Cancer Research. AACR Cancer Progress Report 2023. [https://cancerprogressreport.aacr.org/wp-content/uploads/sites/2/2023/10AACR\\_CPR\\_2023\\_102423.pdf](https://cancerprogressreport.aacr.org/wp-content/uploads/sites/2/2023/10AACR_CPR_2023_102423.pdf).
7. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222..
8. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022;603(7900):321-7. doi: 10.1038/s41586-022-04432-7.

**Andrea Guala**

SOC Pediatria, Ospedale Castelli, Verbania  
[gualaandrea0@gmail.com](mailto:gualaandrea0@gmail.com)

**Monica Leutner**

SOC Anatomia Patologica, Ospedale Castelli, Verbania