Epstein Barr-Virus (EBV) und Multiple Sklerose (MS)

Wer erkrankt nach einer EBV-Infektion tatsächlich an MS?

Fragestellung: Wieso erkranken bei EBV-Durchseuchungen von über 90% nur vergleichsweise wenige Menschen an einer MS?

Hintergrund: Mit dem Nachweis der Sequenzhomologie eines Abschnitts des EBNA1-Epitops des EBV und GlialCAM, einem glialem Adhäsionsmoleküls des zentralen Nervensystems, gelang 2022 der Nachweis einer kausalen Bedeutung des EBV für die Entwicklung einer MS.

Zwar hatten erste Studien zu EBV und MS bereits vor knapp 50 Jahren erstmals einen möglichen Zusammenhang postuliert, die Evidenzlage blieb jedoch schwach. Inzwischen wurden mehrere autoreaktive Sequenzen im gleichen Epitop (EBNA1) und darüber hinaus weitere autoreaktive Epitope des EBV identifiziert worden. Damit ist zumindest der Traum von einem einfachen Impfstoff gegen MS erst einmal wieder in weite Ferne gerückt.

Trotz inzwischen deutlich besserem Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge blieben aber viele Fragen offen, insbesondere, warum Individuen mit einer genetischen Disposition (HLA DR15) nicht zwangsläufig erkranken, andere jedoch bereits in jungen Jahren. Auch blieb unklar warum bei einer fast kompletten Durchseuchung der Bevölkerung mit EBV von fast 90% letztlich nur relativ wenige Menschen an einer MS erkranken. Dieser Frage wurde nun in dieser Studie nachgegangen. Die Idee war, immunologische oder genetische Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden, die EBV-positiv, aber nicht erkranken, und denjenigen, die kurz nach einer EBV-Infektion eine MS entwickeln. Dabei wurden insbesondere genetische Veränderungen untersucht, die bereits bei COVID-19-Patienten gezeigt hatten, dass Träger dieser Mutationen ein deutlich höheres Risiko aufweisen, einen schweren klinischen Verlauf zu haben.

Vietzen H, Berger SM, Kühner LM et al. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. Cell. 2023; 186: 5705-18

Patienten und Methodik: Es wurden nur Personen untersucht, bei denen EBV-spezifisches IgG nachweisbar war. Dabei wurde zwischen gesunden Kontrollen mit niedrigem IgG, gesunden Kontrollen mit hohen IgG und MS-Patienten mit hohem IgG unterschieden. Der Fokus lag auf der Untersuchung natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) und insbesondere auf Mutationen im KLRC2-Gen, einem Gen, das den NKG2C Rezeptor der NK-Zellen codiert. Darüber hinaus wurden HLA-E-Allele (HLA-E*0101/0103), Vorinfektion mit dem Cytomegalie-Virus (CMV) und Immunzellverteilungen verglichen.

Ergebnisse: Es zeigten sich tatsächlich signifikante Unterschiede zwischen den MS-Patienten und den gesunden Kontrollen, die hohe Titer von EBV-spezifischem IgG (Antikörper gegen den Epitop-Abschnitt EBV $EBNA_{386-405}$, der eine Kreuzreaktion mit dem menschlichen $GlialCAM_{370-389}$ des ZNS besitzt) aufwiesen. Die Gruppe der MS-Patienten wies eine Deletion im KLRC2-Gen auf, die dazu führte, dass der NKG2C Rezeptor der NK-Zellen nicht ausreichend an infizierte Zellen binden konnte, sodass autoreaktive Zellen ‚unangetastet' blieben und weiter proliferieren konnten. Fast alle MS-Patienten wiesen ferner die HLA-E-Konstellation 0101 statt 0103 auf. Darüber hinaus war auch die absolute Zahl der NK-Zellen bei MS-Patienten signifikant niedriger. Ein weiterer Unterschied war die Vorinfektion mit CMV. Während fast alle gesunden Kontrollen eine Vorinfektion mit CMV aufwiesen, hatten sich MS-Patienten nicht mit CMV infiziert.

Schlussfolgerungen: Die EBV-Infektion ist aufgrund von Sequenzhomologien verschiedener Epitopabschnitte mit glialen Adhäsionsmolekülen die Grundlage für die Initiierung einer MS. Zur Ausbildung der Erkrankung bedarf es aber weiterer Voraussetzungen, insbesondere einer Deletion im KLRC2-Gen und einer spezifischen HLA-E-Allel-Konstellation sowie einer fehlenden CMV-Vorinfektion .

– **Kommentar** von Volker Limmroth, Köln

Sehr komplexe Zusammenhänge, aber immer plausibler

Die Studie hat gute Chancen zur Studie des Jahres in der klinischen Neuroimmunologie zu werden. Sie zeigt, wie komplex die Zusammenhänge zwischen der einfachen EBV-Infektion und der Entwicklung einer MS sind. Die Infektion allein reicht offensichtlich nicht. Neben einer Disposition mit HLA-DR15 benötigt man noch eine Deletion im KLRC2-Gen, das dafür sorgt, dass NK-Zellen infizierte Zellen nicht vollständig eliminieren. Dieser Effekt wird durch eine spezifische Allelkonstellation von HLA-E verstärkt. Infiziert sich der Mensch allerdings vorher mit CMV, wird dieser (fehlende) Effekt zum Teil ausgeglichen und kommt nicht in toto zum Tragen. Eine CMV-Infektion vor der EBV-Infektion schützt damit vor einer MS. Also erst eine hochspezifische Kette von Voraussetzungen ‚ermöglicht', dass autoreaktive T-Zellen, die nach einer EBV-Infektion (die auch noch zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr erfolgen muss) gebildet werden, nicht durch NK-Zellen eliminiert werden und dann aktiv inflammatorischen Prozesse verursachen können. Es erklärt auch gut, weshalb MS so heterogen ist. Damit ist MS die vielleicht komplexeste Autoimmunerkrankung überhaupt, aber so langsam kommt Licht ins Dunkel.