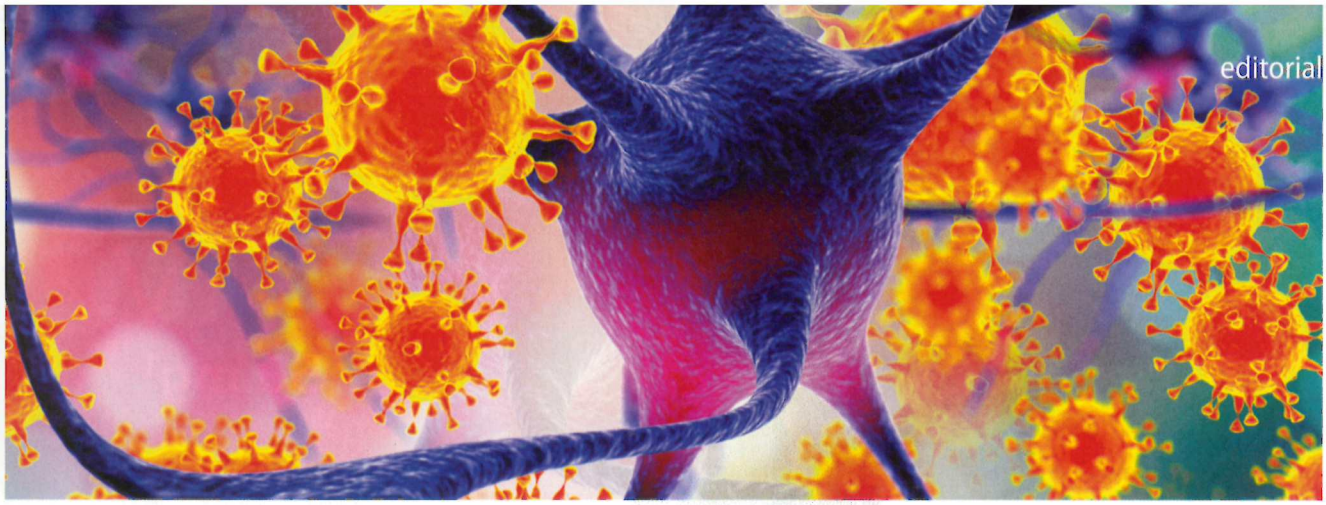

© Kateryna_Kon / stock.adobe.com

# Multiple Sklerose – die komplexeste Autoimmunerkrankung überhaupt

Vor fast genau zwei Jahren hatten wir hier bereits ein Editorial zur Bedeutung des Epstein-Barr-Virus (EBV) bei Multipler Sklerose (MS). Eine Arbeitsgruppe aus Stanford hatte die Sequenzhomologie an einem Epitop des EBV, EBNA1, und dem glialen Peptid GlialCAM nachweisen können. Parallel dazu hatte eine Bostoner Arbeitsgruppe Daten von zehn Millionen Militärangehörigen untersucht und gezeigt, dass alle Mitarbeiter des amerikanischen Militärs, die bei Dienstantritt EBV-negativ waren und eine MS entwickelten in der Zwischenzeit eine Serokonversion durchlaufen hatten. Das waren zwei kleine Sensationen, die gut zueinander passten und die Bedeutung einer EBV-Infektion als ersten Schritt einer späteren MS-Erkrankung untermauerten.

## MS nur infolge einer Kette unterschiedlicher Risikofaktoren nach initialer EBV-Infektion

Dennoch blieben viele Fragen offen. So blieb zunächst unklar, warum bei einer Durchseuchung der Allgemeinbevölkerung mit dem EBV von über 90 % doch nur relativ wenige Menschen an MS erkranken. Genau diese Frage hat eine österreichische Arbeitsgruppe nun gelöst [1]. Entscheidend ist nämlich die Kombination aus einer genetischen Variante in einem Gen, das einen Rezeptor der natürlichen Killerzellen kodiert (KLRC2), fakultativ auch einer HLA-E-Variante sowie einer Vorinfektion mit dem Cytomegalievirus. Besonders hoch ist das Risiko, hierunter eine MS zu entwickeln, bei Trägern der HLA-DR15-Variante. Damit ist nun klar, dass es nach einer initialen EBV-Infektion einer Kette unterschiedlicher Voraussetzungen bedarf, die auch noch im Alter von 15 bis 35 Jahren erfolgen muss, um auch klinisch eine MS zu entwickeln. Dabei muss nicht immer jede dieser Voraussetzungen erfüllt sein, es reichen auch bestimmte Konstellationen. Das erklärt auch die Heterogenität der Erkrankung, von einer schwachen Ausprägung mit nur vereinzelten milden Ereignissen im gesamten Leben bis hin zu schwersten, maximal behindernden Verläufen in frühen Lebensabschnitten.

## Mit weniger Infektionserkrankungen und höherem Alter auch erste Autoimmunerkrankungen

Die Bedeutung der HLA-DR15-Variante für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen, vor allem der MS, ist seit gut 50 Jahren bekannt. Allerdings war bisher wenig über den Ursprung dieser Genvariante bekannt. Bisher war insbesondere unklar, warum sich die Variante evolutionsbiologisch speziell in Mittel- und Nordeuropa halten konnte. Auch diese Frage hat nun eine internationale Arbeitsgruppe aus Archäologen, Paläontologen, Immunologen und Neurologen gelöst. Die Gruppe hat es tatsächlich fertiggebracht, Proben aus der Steinzeit, dem Mittelalter und der Gegenwart genetisch zu vergleichen [2]. Sie konnten so Wanderbewegungen des Gens über mehrere 1.000 Jahre nachverfolgen und zeigen, dass die Variante zunächst einen biologischen Vorteil beim Durchleben von Infektionserkrankungen ermöglichte. Dieser Vorteil hielt sich bis vor wenige hundert Jahre, bis zu einem Zeitpunkt, als die Hygiene besser und die Menschen älter wurden. Mit weniger Infektionserkrankungen und zunehmendem Lebensalter erlebten Menschen nun auch die ersten Autoimmunerkrankungen.

Beide Arbeiten sind sensationell und zeigen, wie moderne Technik plötzlich Fragen beantworten kann, über die sich viele schlaue Kollegen bereits seit Jahrhunderten die Köpfe zerbrochen haben. Wir haben diese Studien für sie gelesen und zusammengefasst. Zweifellos echte Highlights der Neuroimmunologie. Viel Spaß beim Lesen!

*Volker Limmroth*



**Prof. Dr. med. Volker Limmroth**

Chefarzt der Klinik für Neurologie und Palliativmedizin Köln-Merheim
LimmrothV@kliniken-koeln.de

Literatur

1. Vietzen H et al. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. Cell. 2023;186:5705-18
2. Barrie W et al. Elevated genetic risk for multiple sclerosis emerged in steppe pastoralist population. Nature. 2024;625:321-8