

Spielen humanes Herpesvirus 6, Epstein-Barr-Virus und endogene Retroviren bei Multipler Sklerose eine Rolle?

Kurze Darstellung

Human Herpesvirus 6 (HHV6), das 1986 entdeckt wurde, ist ein Virus, das sehr häufig bei Kleinkindern vorkommt. Die meisten Kinder haben etwa im Alter von zwei Jahren eine Primärinfektion, es führt häufig zu etwa drei Tage anhaltendem Fieber. Das ist ein junges Alter für einen Menschen, um zu den epidemiologischen Daten zu passen und damit als primäres Pathogen bei MS in Frage zu kommen. Eine späte Primärinfektion, die zu einer chronischen aktiven Erkrankung führen könnte, ist jedoch nicht völlig auszuschließen. Das Virus ist neurotrop, eine Primärinfektion führt jedoch selten zu einer schwerwiegenden Erkrankung. Normalerweise bleibt es im ZNS im Ruhestadium und wird gelegentlich symptomlos kurz reaktiviert.

In mehreren Studien wurden erhöhte Werte für HHV6 bei MS-Patienten gefunden. Challoner et al. fanden heraus, dass HHV6-DNA im Gehirn von Erwachsenen sehr häufig ist. Sie verwendeten hierzu immunhistochemische Methoden, mit denen sie in den Nuclei der Oligodendrozyten, die sich neben MS-Läsionen befanden, eine Expression von Virusproteinen fanden. [Challoner PB, Smith KT, Parker JD *et al.*, *Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Aug 1; 92(16): 7440-4.] Dies scheint deutlich für einen primären kausalen Zusammenhang zu sprechen. Tut es das jedoch tatsächlich? Schauen wir uns eine Parallelsituation an. Eine aktive andauernde Infektion mit HHV6 ist bei Patienten mit AIDS im Endstadium generell vorhanden. [Corbellino M, *et al.* *Disseminated human herpesvirus 6 infection in AIDS. Lancet* 1993; 342:1242; Knox KK, Carrigan DR. *Disseminated active HHV-6 infections in patients with AIDS. Lancet.* 1994 Mar 5; 343(8897): 577-8.] In dieser Studie wurde mit immunhistochemischen Methoden gezeigt, dass in biopsierten Lymphknoten von AIDS-Patienten die Dichte von HHV6-Infektionen signifikant ($p < 0,016$) höher war in Gebieten, in denen eine aktive HIV-Destruktion stattfand, als in Gebieten ohne destruktive Veränderungen. [<http://www.wisconsinlab.com/hiv.htm> last viewed 13th Nov 2005.] In Läsionen einer mit AIDS assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie wurde eine erhöhte HHV6-Last gefunden, was auf eine Pathogen-Kaskade hindeutet (HIV, JC-Polyomavirus und HHV6.) [Blumberg BM, Mock DJ, Powers JM, *et al.*, *The HHV6 paradox: ubiquitous commensal or insidious pathogen? A two-step in situ PCR approach. J Clin Virol.* 2000 May; 16(3): 159-78.]

Eine aktive HHV6-Infektion wurde als Begleitinfektion bei einer Legionärskrankheit gefunden. [Russler SK, Tapper MA, Knox KK *et al.*, *Pneumonitis associated with coinfection by human herpesvirus 6 and Legionella sp. in an immunocompetent adult. Am J Pathol.* 1991; 138(6): 1405-11.] Zwei von drei Patienten mit viraler Enzephalitis, bei denen sowohl HHV6 als auch Herpes-Simplex-Virus (HSV) isoliert wurden, verstarben, ein weitaus höherer Anteil als bei Enzephalitis, die alleine durch HSV verursacht wurde, bei der 1 von 19 Patienten verstarben. [Tang YW, Espy MJ, Persing DH, Smith TF. *Molecular evidence and clinical significance of herpesvirus coinfection in the central nervous system. J Clin Microbiol.* 1997 Nov; 35(11): 2869-72.]

Es scheint, als ob HHV6 etwas sei, was als ‚**Handlanger**‘ bezeichnet werden könnte. Das ist ein Organismus, der im menschlichen Gewebe sehr häufig vorkommt und aus einem Stadium der Inaktivität aufgeweckt werden kann und erhebliche Schäden in Gebieten verursachen kann, die bereits durch einen primär intrazellulären Keim geschädigt sind (Dabei ist zu beachten, dass *Legionella pneumotropica* ein streng intrazelluläres Bakterium ist). Man könnte die Hypothese aufstellen, dass HHV6 bei chronischen Infektionen mit *C. pneumoniae*, das bekanntermaßen ebenfalls ein intrazelluläres Protein ist, als ‚Handlanger‘ fungieren könnte. Man könnte weiter spekulieren, dass die Eradikation der Chlamydieninfektion, eine Behebung der mitochondrialen Ermüdung und

eine Wiederherstellung der normalen Immunfunktion dazu führen könnten, dass HHV6 wieder in seinen Ruhezustand übergeht.

Epstein-Barr-Virus (EBV) ist ein weiterer möglicher Handlanger. Die Erstinfektion tritt normalerweise in der Kindheit, der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter auf. Dieses häufige Herpesvirus führt zu infektiöser Mononukleose und ist dann lebenslang latent in B-Lymphozyten vorhanden. Eine Reaktivierung kommt sporadisch vor, dann verbreitet sich das Virus im Speichel. Antikörper gegen das nukleäre Antigen 1 von EBV steigen nach einer Infektion im Blut allmählich an und bleiben lebenslang erhöht. Antikörper gegen EBNA-1 finden sich in oligoklonalen Banden im Liquor von MS-Patienten (Rand KH, Houck H et al., Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) associated oligoclonal bands in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2000 Feb 1; 173(1): 32-9.) und CD8+ T-Zell-Reaktionen auf latente EBV-Proteine sind bei MS-Patienten höher als bei Kontrollpatienten. (Sabine Cepok, Dun Zhou et al., Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2005 May 2; 115(5): 1352–1360)

Es wurde vermutet, endogene Retroviren seien an der Progression einer MS beteiligt. Diese alten Sequenzen von Virus-DNA sind Überreste derjenigen, die unbeabsichtigt durch eine Infektion während der Keimzellbildung in das Genom eingeschleust wurden.

Könnten HERVs in der Entwicklung der MS eine Rolle spielen? Das scheint möglich. Es wurde eine Aktivierung der HERVs HERV-H/RGH, HERV-W und ERV-9 beschrieben, wenn bestimmte Zelltypen (vor allem B-Zellen) von MS-Patienten *in vitro* kultiviert wurden. Virus-RNA dieser HERVs wurde mit Hilfe von Reverse-Transkriptase-PCR-Methoden im Serum/Plasma und Hirngewebe von MS-Patienten nachgewiesen, jedoch nicht ausschließlich bei diesen Patienten. [überarbeitet von Clausen J. Endogenous retroviruses and MS: using ERVs as disease markers. *Int MS J.* 2003 Apr; 10(1): 22-8.] Ist ihre Aktivierung ein Zytokin-vermitteltes Epiphänomen, oder hat sie eine pathogene Bedeutung für die Erkrankung? Der natürliche Verlauf der MS, der viele Phasen hat, weist darauf hin, dass inhärente Viren aufgeweckt werden. Clausen kommentiert: ‚Es gibt vorläufige Hinweise darauf, dass spezielle ERVs als Auto-, Super- oder Neoantigene wirken, die das Potenzial haben, entzündliche Reaktionen zu verstärken oder Autoimmunreaktionen auszulösen.‘

Könnten auch diese inneren Feinde in ein Ruhestadium zurückkehren, wenn die primäre Ursache der Zytokinstörung behoben wurde? Das scheint wahrscheinlich: wir haben seit je her mit diesen Wesen gelebt, ihr Genom gefangen in unserem.

Erstmals eingestellt am 13. Nov. 2005; überarbeitet am 21. August 2011