

**Press release****Universität Zürich****Rita Ziegler**

10/22/2020

<http://idw-online.de/en/news756304>Research projects, Research results  
Biology, Chemistry, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing  
transregional, national**Multiple Sklerose als Kehrseite von Immun-Fitness**

**Etwa die Hälfte der an Multipler Sklerose erkrankten Menschen tragen die Genvariation HLA-DR15 in sich. Eine Studie unter Leitung der Universität Zürich hat nun geklärt, wie diese erbliche Veranlagung im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren zur Entwicklung der Autoimmunkrankheit beiträgt. Ausschlaggebend dafür ist die Bildung eines Repertoires von Immunzellen, die zwar effektiv Krankheitserreger wie das Epstein-Barr-Virus abwehren, gleichzeitig aber auch das Hirngewebe angreifen.**

Multiple Sklerose ist eine Autoimmunkrankheit, die das Gehirn und das Rückenmark schädigt und die Lebensqualität oft stark einschränkt. Weltweit sind davon etwa 2,5 Millionen Menschen, meist junge Erwachsene, betroffen. Die Ursache der Krankheit ist ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen wie Rauchen oder Infektionen.

**Genvariation und Viren als Risikofaktoren**

Seit fast fünfzig Jahren ist bekannt, dass eine Genvariation namens HLA-DR15 stark mit Multipler Sklerose (MS) assoziiert ist; sie ist für bis zu 60 Prozent des genetischen Risikos verantwortlich. Wenn sich die Träger dieses häufigen Gens – etwa ein Viertel der gesunden Bevölkerung sind HLA-DR15-positiv – zusätzlich mit dem Epstein-Barr-Virus infizieren und eine symptomatische Infektion, das sogenannte Pfeiffer'sche Drüsenfieber, durchmachen, steigt das Risiko für MS noch einmal um das 15-fache.

«Es gibt also klare Hinweise dafür, dass das Wechselspiel zwischen HLA-DR15 und Infektionserregern wie Epstein-Barr-Virus für die Entstehung der Erkrankung bedeutsam ist, ohne dass die Mechanismen bisher genau verstanden waren», sagt UZH-Professor Roland Martin Leiter der Abteilung Neuroimmunologie und MS Forschung am Universitätsspital Zürich.

Eine interdisziplinäre, internationale Studie unter seiner Leitung zeigt nun, dass die Immunzellen von Menschen mit HLA-DR15 bestimmte Mikroben wie das Epstein-Barr-Virus sehr effektiv erkennen – doch dass diese Fitness auch eine unerwünschte Immunreaktion gegen das Hirngewebe mit sich bringen kann.

**Individuelles Training für Immunzellen**

Die Genprodukte von HLA-DR15 steuern die Ausbildung unseres erworbenen Immunrepertoires, das es uns ermöglicht, Krankheitserreger wiederzuerkennen und zu bekämpfen: Die HLA-DR15-Moleküle sitzen unter anderem an der Oberfläche von weissen Blutkörperchen, wo sie Eiweiss-Buchstücke von Bakterien, Viren und Körperzellen einfangen und den T- Lymphozyten des Immunsystems präsentieren.

So lernen die T-Lymphozyten – die später die Immunreaktion steuern – fremde Eiweisse von körpereigenem Gewebe zu unterscheiden. Dieses individuelle Training findet zunächst im Thymus und danach im Blut statt. Da es viel mehr mögliche Krankheitserreger als T-Lymphozyten gibt, muss jeder T-Lymphozyt auf mehrere Antigene und vermutlich auch Krankheitserreger reagieren können.

Präsentierte Bruchstücke identifizieren

Die Forschenden untersuchten nun erstmals, welche Bruchstücke von HLA-DR15 eingefangen und präsentiert werden. Hierzu verwendeten sie zwei neuartige Antikörper, die die beiden bei MS-Patienten vorkommenden Varianten von HLA-DR15 sehr spezifisch erkennen. Es stellte sich heraus, dass die HLA-DR15-Moleküle im Thymus Bruchstücke von sich selbst präsentieren, was vorher nicht bekannt war.

Die so auf die Erkennung von HLA-DR15 trainierten T-Lymphozyten wandern daraufhin in das Blut. Dort lernen sie zusätzlich, Bruchstücke des Epstein-Barr-Virus erkennen, wenn der Träger sich hiermit infiziert. Im Gegensatz zu den HLA-DR15-Bruchstücken wirken die Bruchstücke des Virus sehr viel stärker aktivierend.

Dies führt dazu, dass die T-Lymphozyten nicht nur virusinfizierte Zellen in Schach halten, sondern auch in das Gehirn einwandern und dort mit körpereigenen Eiweissen, die bei MS eine Autoimmunreaktion auslösen, reagieren können. Mit dem Epstein-Barr-Virus sind nahezu 100 Prozent der Betroffenen infiziert und es gilt als grösster Umweltrisikofaktor für MS. Ebenfalls oft fanden die Forschenden eine Reaktion auf Bruchstücke des Darmbakteriums *Akkermansia muciniphila*, das in MS-Patienten in abnorm hoher Zahl vorkommt.

Gute Immunabwehr birgt Risiko für MS

«Der wichtigste genetische Risikofaktor der MS bildet also ein Repertoire von T-Lymphozyten aus, die sehr gut auf bestimmte Infektionserreger wie Epstein-Barr-Virus und Darmbakterien reagiert», fasst Martin zusammen. Wie die Experimente zeigen, springt diese Gruppe von T-Lymphozyten durch eine Art Kreuzreaktion allerdings auch auf Eiweisse an, die im Gehirn vorkommen. «Der Nachteil dieser Fitness ist also, dass die Betroffenen auch anfällig für eine Immunreaktion gegen das Hirngewebe werden, was zu Multipler Sklerose führen kann.»

Diese Ergebnisse werfen somit erstmals ein Licht darauf, wie die Kombination von genetischer Veranlagung und bestimmten Umweltfaktoren eine Autoimmunerkrankung auslösen kann. «Unsere Arbeit zeigt Mechanismen auf, die voraussichtlich auch bei einer Reihe anderer Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen», sagt Martin. «Neben einem besseren Verständnis der Krankheitsgrundlage kann dies auch zur Entwicklung von neuen Therapien führen.»

contact for scientific information:

Prof. Dr. Roland Martin  
Neuroimmunologie und MS Forschung  
Klinik für Neurologie  
Universitätsspital und Universität Zürich  
Tel. +41 44 255 12 32  
E-Mail: roland.martin@usz.ch

Original publication:

Jian Wang et al.: HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Cell*. 21 October 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.054

URL for press release: <https://www.media.uzh.ch/de/medienmitteilungen/2020/Epstein-Barr.html>

