

Quelle: <http://www.hindawi.com/journals/ad/2012/189096/>

Die Übersetzung des Artikels, die im Prinzip jeder für sich selber tätigen kann, wurde verfasst, um interessierten Personen der Bielefelder Selbsthilfegruppe Hashimoto-Thyreoiditis das Verständnis der Theorien von Prof. Dr. M. P. Pender zu erleichtern. Die Übersetzung erhebt nicht den Anspruch, eine medizinische Beratung zu ersetzen. Sie soll dem mündigen Patienten ein Informationsangebot darstellen und zur Diskussion anregen. Für eventuelle medizinische bzw. inhaltliche Fehler oder Übersetzungsfehler bzw. Fehlinterpretationen wird jede Gewährleistung ausgeschlossen.

Bielefeld, 11.05.2016

A. Dörrie-Sell

Autoimmune Diseases, 2012

CD8+T-Zellmangel, Epstein-Barr Virus-Infektion, Vitamin D Mangel und Stufen zur Autoimmunität: Eine vereinende Hypothese

Michael P. Pender

Abstract

CD8+T-Zellmangel ist ein Merkmal vieler chronischer Autoimmunerkrankungen, einschließlich Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis, systemischer Lupus erythematosus, Sjögren Syndrom, systemischer Sklerodermie, Dermatomyositis [Lilakrankheit, Wagner-Unverzicht-Syndrom], primäre biliäre Zirrhose, primäre sklerotische Cholangitis, ulcerative Collitis, Morbus Crohn, Psoriasis, Vitiligo, bullöses Pemphigoid, kreisrunder Haarausfall, idiopathische dilatative Kardiomyopathie, Diabetes mel. Typ I, Morbus Basedow, Hashimoto, Myasthenia gravis, IgA Nephropathie, membranöse Glomerulonephritis und pernitiöse Anämie. Außerdem kommt er in Blutsverwandten der Patienten mit Autoimmunerkrankungen vor, was darauf hinweist, daß [der Mangel] genetisch bedingt ist. Hierbei ist unsere Ansicht, dass dieser CD8+T-Zellmangel der Entwicklung chronischer Autoimmunerkrankungen zugrunde liegt, durch Minderung der CD8+T-Zellkontrolle aufgrund einer Epstein-Barr-Virusinfektion. Das Resultat ist, dass sich EBV-infizierte B-Zellen im Zielorgan anreichern, wo sie pathologische Antikörper produzieren und costimulierende Überlebenssignale an autoreaktive T-Zellen liefern, welche ansonsten im Zielorgan durch aktivierungsinduzierte Apoptose sterben.

Autoimmunität, so postulieren wir, entwickelt sich in folgenden Schritten:

1. CD8+T-Zellmangel,
2. Primäre EBV-Infektion,
3. Herabgesetzte CD8+T-Zellkontrolle der Epstein-Barr-Viren,
4. Erhöhte EBV-Last und erhöhte Anti-EBV Antikörper,
5. EBV-Infektion im Zielorgan,
6. Clonale Zunahme von EBV-infizierten B-Zellen im Zielorgan,
7. Infiltration von autoreaktiven T-Zellen in das Zielorgan, und
8. Entwicklung von verlagerten Lymphknoten im Zielorgan.

Es ist auch unsere Ansicht, dass der Entzug von Sonnenlicht und Vitamin D in höheren Breitengraden die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen durch Verschlimmerung des CD8+T-Zellmangels ermöglicht und dadurch die Beeinträchtigung der Kontrolle unterstützt. Die [hier vorgestellte] Hypothese ermöglicht Prognosen, welche getestet werden können, einschließlich der Prävention und erfolgreichen Therapie von chronischen Autoimmunerkrankungen mittels Kontrolle der EBV-Infektion.

1. Einführung

Das Epstein-Barr-Virus wurde der Beteiligung an der Pathogenese verschiedener chronischer Autoimmunerkrankungen verdächtigt, seit im Jahr 1971 erhöhte Level an Antikörpern des Virus bei [Patienten mit] systemischer Lupus erythematosus gefunden wurden. In der Regel ist die Wirkung einer EBV-Infektion auf eine immunologische Kreuzreaktion zwischen EBV und Selbstantigenen zurückzuführen. Indessen wurde im Jahr 2003 die „EBV-infizierte autoreaktive B-Zellen“-Hypothese bei Autoimmunität als die Basis für humane chronische Autoimmunerkrankungen aufgestellt. Diese Hypothese schlägt vor, dass in genetisch empfänglichen Individuen EBV-infizierte autoreaktive B-Zellen ein Zielorgan impfen, wo sie pathologische Antikörper produzieren und costimulierende Überlebenssignale an autoreaktive T-Zellen zur Verfügung stellen. [Diese würden] sonst im Zielorgan durch aktivierungsinduzierte Apoptose sterben. Der vorliegende Artikel präsentiert eine Weiterentwicklung dieser Hypothese. Es ist unsere Ansicht, dass die Anfälligkeit, nach einer EBV-Infektion eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln, abhängig ist von einem genetisch bedingten qualitativen Mangel an cytotoxischen CD8+T-Zellen, welche normalerweise eine EBV-Infektion fest unter Kontrolle halten. Es ist anzunehmen, dass sich eine Autoimmunität in folgenden Schritten entwickelt: 1. CD8+T-Zellmangel, 2. Primäre EBV-Infektion, 3. Herabgesetzte CD8+T-Zellkontrolle der Epstein-Barr-Viren, 4. Erhöhte EBV-Last und erhöhte Anti-EBV Antikörper, 5. EBV-Infektion im Zielorgan, 6. Clonale Zunahme von EBV-infizierten B-Zellen im Zielorgan, 7. Infiltration von autoreaktiven T-Zellen in das Zielorgan, und 8. Entwicklung von verlagerten Lymphknoten im Zielorgan.(Abb.2)

Der Nachweis jeder dieser Schritte, einer nach dem anderen, kommt in Betracht nach einer üblichen Einschleppung von EBV. Es folgen ein Kurzbericht zu den vorgeschlagenen Szenarien der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen und empfohlene Strategien zur Testung der Hypothese.

2. EBV

EBV ist ein allgegenwärtiges humanes Herpesvirus, das die besondere Fähigkeit hat zu infizieren, zu aktivieren und lebenslang im Verborgenen in B-Lymphozyten infizierter Individuen fortzubestehen. Während der Erstinfektion infizieren in den Tonsillen durch Speichel übertragene EBV[Viren] naive B-Zellen durch Bindung des Glycoproteins gp 350 der viralen Oberfläche an den sich ergänzenden Rezeptor 2 (auch bekannt als CD21), welcher von reifen B-Zellen und folliculären Dendritischen Zellen präsentiert wird. EBV führt die infizierte B-Zelle aus dem Ruhezustand, damit sie ein aktivierter B-Blast wird, und nutzt dann den normalen Weg der B-Zelldifferenzierung, so dass der B-Blast in einem Keimzentrum [Lymphknoten] zu einer latent [verborgen] infizierten, ruhenden B-Gedächtniszelle differenziert, welche das Keimzentrum verlässt und im Blut zirkuliert. Latent infizierte B-Gedächtniszellen kehren zu den Tonsillen zurück und können abschließend in Plasmazellen differenzieren, welche mit der Produktion von infektiösen Viren die auflösende (reproduzierende) Periode einleiten. Das Ergebnis ist, dass freie Virionen [Viruspartikel außerhalb der Zelle] Gewebezellen der Tonsillen infizieren, wo sich das Virus in hohen Raten reproduziert und sich ununterbrochen in den Speichel ergießt, um auf neue Wirte übertragen zu werden. Latent infizierte B-Gedächtniszellen zeigen die molekularen Kennzeichen klassisch antigen-definierter B-Gedächtniszellen, nämlich somatische Hypermutation und Klassenwechsel-Reproduktion [Antikörper-Isotypenwechsel der B-Zellen in den Keimzentren = Lymphknoten] ihrer Immunglobuline (Ig). Bei einer normalen B-Zelldifferenzierung werden naive B-Zellen durch ein Antigen am B-Zellrezeptor (BCR) und durch T-Zellhilfe am CD40-Rezeptor aktiviert, so dass sie sich durch eine Keimzentrumsreaktion vermehren und den Krankheitszustand verschlechtern. Bemerkenswerterweise präsentiert EBV zwei Proteine, das verborgene Membranprotein 2A (LMP2A)

und das LMP1, welche entsprechend den antigen-aktivierten BCR sowie den aktivierten CD40-Rezeptor nachahmen. In den Tonsillen scheinen LMP2A und LMP1 synergistisch zu arbeiten mit entsprechender BCR Signalwirkung und CD40 Signalwirkung.

Eine EBV-Infektion wird normalerweise unter Kontrolle gehalten durch eine EBV-spezifische Immunantwort, hauptsächlich durch cytotoxische CD8+T-Zellen, welche sich vermehrende und lytisch infizierte B-Zellen eliminieren. Die meisten Kinder in den Entwicklungsländern werden innerhalb der ersten drei Jahre ihres Lebens infiziert und die positive EBV-Serologie erreicht 100 % innerhalb der ersten Dekade. Diese frühen Erstinfektionen verlaufen fast immer asymptomatisch. Im Gegensatz dazu sind in der entwickelten Welt [Industrieländern] bis zur Hälfte der Kinder am Ende ihrer ersten Dekade seronegativ und werden nachträglich durch intimen oralen Kontakt in der Pubertät oder als junge Erwachsene infiziert. Nicht weniger als 50 % dieser verschleppten Erstinfektionen verlaufen symptomatisch und manifest als akute infektiöse Mononucleose.

3. Schritte zur Autoimmunität

3.1 Schritt 1: CD8+T-Zellmangel

Seit 1980 ist anerkannt, dass bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Anteil und die Anzahl von CD8+T-Zellen im peripheren Blut rückläufig und dass das CD4/CD8-Verhältnis erhöht ist, einschließlich Multipler Sklerose (MS), Rheumatoider Arthritis (RA), [systemischer Lupus erythematosus] SLE, Sjögren Syndrom, systemischer Sklerodermie, Dermatomyositis [Lilakrankheit, Wagner-Unverzicht-Syndrom], primärer biliärer Zirrhose, primärer sklerotischer Cholangitis, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Psoriasis, Vitiligo, bullöses Pemphigoid, kreisrundem Haarausfall, idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, Diabetes mel. Typ I, Morbus Basedow, Hashimoto, Myasthenia gravis, IgA Nephropathie, membranöser Nephropathie (oder membranöse Glomerulonephritis) und pernitiöser Anämie. Obwohl einige Studien keinen CD8+T-Zellmangel bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen gefunden oder den Mangel auf hormonelle Faktoren zurückgeführt haben, scheint ein CD8+T-Zellmangel ein allgemein gültiges Merkmal von menschlichen, chronischen Autoimmunerkrankungen zu sein. Dies wurde anfangs als eine Abnahme von CD8+T-Zellen-Unterdrückern interpretiert, was eine Enthemmung von Autoimmunreaktionen zur Folge haben sollte. Aber später wurde [dieses Merkmal] auf eine Beschlagnahme von CD8+T-Zellen im Zielorgan zurückgeführt, weil bei einigen Autoimmunerkrankungen CD8+T-Zellen verglichen mit CD4+T-Zellen im Zielorgan selektiv angereichert sind. Trotzdem sollte die Anzahl an CD8+T-Zellen im Blut zunehmen, wenn sich auf Grund der Gegenwart von EBV[Viren] im Zielorgan CD8+T-Zellen angesammelt haben, und nicht zurückgehen, weil sich normalerweise mit der EBV-Last die CD8+T-Zellantwort erhöht. Eine alternative Erklärung, und die bevorzugte hier, ist, dass ein genetischer CD8+T-Zellmangel zu einer schwächer werdenden CD8+T-Zellantwort auf EBV führt, welche EBV-infizierten B-Zellen erlaubt, sich in Zielorganen anzuhäufen.

Das CD4/CD8-T-Zellverhältnis in Menschen ist genetisch kontrolliert durch zumindest einige im HLA-Komplex [Hauptgewebeverträglichkeitskomplex, meist Chromosom 6] lokalisierten verantwortlichen Gene. Der CD8+T-Zellmangel und das erhöhte CD4/CD8-T-Zellverhältnis bei Autoimmunerkrankungen sind ebenso gegenwärtig bei gesunden Blutsverwandten von Patienten mit diesen Erkrankungen; besagend, dass die Befunde genetisch bedingt und für den Krankheitsprozess nicht nebensächlich sind. Interessanterweise haben Frauen allgemein einen niedrigeren Anteil und Anzahl von CD8+T-Zellen sowie einen höheren Anteil und Anzahl von CD4+T-Zellen als auch ein höheres CD4/CD8-Verhältnis als Männer. Dieser Genderunterschied scheint hormonell vermittelt zu sein, weil Oestrogenmangel den Anteil und das Verhältnis von CD8+T-Zellen erhöht und das CD4/CD8-Verhältnis erniedrigt; mit dem Verhältnis steht der Serum-Oestradiol-Level unmittelbar in

Wechselbeziehung. Eine niedrige Anzahl an CD8+T-Zellen bei Frauen mag zu einer höheren Häufigkeit an Autoimmunerkrankungen bei Frauen als bei Männern beitragen. Weil die Anzahl an CD8+T-Zellen mit dem höheren Alter normalerweise fallen, insbesondere während der Kindheit, aber auch während des Erwachsenseins, verschlimmert sich der primäre CD8+T-Zellmangel während des Alters jeder Person, wie es bei Patienten mit MS vorkommt. (Figur 3)

Wenn man sich dem natürlichen Sonnenlicht aussetzt oder einer Behandlung im Solarium, erhöht sich der Anteil von CD8+T-Zellen und senkt sich das CD4/CD8-Verhältnis im peripheren Blut. Wie genau Sonnenlicht die Anzahl an CD8+T-Zellen erhöht ist unklar, aber der Effekt ist glaubhaft vermittelt, schließlich zum Teil durch Vitamin D, weil

1. unter Zellen des Immunsystems aktivierte CD8+T-Zellen eine höhere Konzentration an Vitamin D-Rezeptoren zeigen;
2. Vitamin D die mitogen-induzierte Vermehrung von CD8+T-Zellen erhöht und das CD4/CD8-Verhältnis in vitro von einkernigen Zellen aus peripherem Rinderblut senkt;
3. Vitamin D-Gabe die CD8+T-Zell-Anzahl erhöht;
4. Vitamin D-Mangel verbunden ist mit einem erniedrigten Anteil an CD8+T-Zellen und einem erhöhten CD4/CD8-Verhältnis.

Wir sind der Meinung, dass die Entbehrung von Sonnenlicht und Vitamin D den genetisch bedingten CD8+T-Zellmangel verschlimmert und die Kontrolle von EBV-Infektionen beeinträchtigt und dadurch in höheren Breitengraden einen Beitrag leistet zu einem Überhandnehmen von Autoimmunerkrankungen wie MS, Typ I Diabetes und RA (Figur 3); und der schützende Effekt von Vitamin D gegen Autoimmunerkrankungen wird zumindest zum Teil herbeigeführt durch eine Erhöhung der Anzahl der CD8+T-Zellen, einsetzbar zur EBV-Kontrolle.

Eine höhere Frequenz von späten EBV-Erstinfektionen in höheren Breiten kann also zu einer Ausdehnung [von Autoimmunerkrankungen] beitragen.

3.2 Schritt 2: EBV Erstinfektion

Patienten mit MS sind fast durchgängig (> 99 %) seropositiv bezüglich EBV, aber nicht auf andere Viren. In einer Meta-Analyse von 13 fallkontrollierten Studien, welche die EBV-Serologie von MS-Patienten mit Kontrollgruppen verglichen haben, waren 99,5 % der MS-Patienten EBV-seropositiv im Vergleich zu 94 % der Kontrollgruppen; MS mit EBV-Seronegativität weisen ein klares OR_{MH} -Verhältnis [Quotenverhältnis] von 0.06 auf (exakt 95 % CI: 0.03, 0.13; $P < 0.000000001$). Fortlaufende Studien haben gezeigt, dass das Risiko, MS zu entwickeln, unter nicht mit EBV infizierten Individuen extrem niedrig ist, sich aber bei den gleichen Individuen scharf erhöht im Anschluss an eine EBV-Infektion, mit einem geschätzten Durchschnitt von 5,6 Jahren zwischen der Erstinfektion und dem Ausbruch von MS. Diese Studien besagen, dass die EBV-Infektion essentiell ist für die Entwicklung mit MS, aber an sich nicht ausreichend um eine MS zu verursachen, weil die überwiegende Mehrheit der mit EBV-infizierten Menschen die Krankheit nicht entwickelt. Die dramatische Erhöhung des MS-Risikos, einer EBV-Infektion folgend, ist von dem Fakt verdeckt, dass die EBV-Infektion so einen großen Anteil (~95 %) in der allgemeinen Erwachsenenpopulation aufweist. Wenn EBV so eine große Rolle bei der Entwicklung von MS spielt, sollten Studien bei Kindern einen größeren Numerischen Unterschied bezüglich der Frequenz von EBV-seropositiven unter MS-Patienten und Kontrollgruppen haben, weil die Prävalenz von EBV-Infektionen in der allgemeinen Population bei Kindern wesentlich niedriger ist als bei Erwachsenen. In der Tat haben Kinder mit MS eine EBV-Seropositivitätsrate von 86-99 % im Vergleich zu 64-72 % altersgleicher Kontrollgruppen.

Wie bei MS sind fast alle Patienten mit SLE seropositiv auf EBV. Dies ist insbesondere auffallend bei Kindern und jungen Erwachsenen, wo 99 % der Patienten mit SLE EBV-seropositiv sind im Vergleich zu 70 % der gleichaltrigen Kontrollgruppe ($P < 0.0000000001$). Die o.g. Ergebnisse weisen dringend darauf hin, dass die EBV-Infektion eine Voraussetzung für die Entwicklung von MS und SLE ist; es erhöht die Möglichkeit, dass das Gleiche für andere chronische Autoimmunerkrankungen gelten könnte. Jüngste Studien haben herausgefunden, dass alle Kinder mit Autoimmunhypothyroide EBV-seropositiv sind im Vergleich zu 51,6 % der gleichaltrigen Kontrollgruppe und 98,5 % der Erwachsenen mit Morbus Basedow Antikörper gegen EBV-Kernantigene haben im Vergleich zu 78,1 % der Kontrollgruppe. Alle Patienten mit Zöliakie wurden in einer Studie ebenso als EBV-seropositiv entdeckt, wenn auch die Seropositivitätsrate der Kontrollgruppe nicht dokumentiert wurde. Studien über die EBV-Seroprevalenz [Verbreitung] fehlen bezüglich anderer Autoimmunerkrankungen.

Das Alter in dem die Erstinfektion mit EBV auftritt, ist also entscheidend. Wenn die EBV-Erstinfektion, wie allgemein in den Entwicklungsländern erfolgt, in der frühen Kindheit auftritt, wie oben unter Punkt 2 erörtert, verläuft sie asymptomatisch, aber wenn dies verspätet zur Zeit der Adoleszenz oder später erfolgt, wie in der entwickelten Welt [Industrieländern], zeigt sie sich üblicherweise als infektiöse Mononukleose, wo die Anzahl der verborgen infizierten B-Zellen auf die Hälfte des peripheren B-Gedächtniszellkompartiments ansteigen kann und vielleicht sogar höher. Warum ein höherer Anteil an B-Zellen infiziert sein soll, wenn die Erstinfektion verspätet jenseits der Kindheit bis Pubertät oder später auftritt, ist unklar. Mögliche Erklärungen erwägen eine höhere Dosis an viralen Infektionserregern, welche durch intimen oralen Kontakt erworben werden und eine reduzierte Kapazität um eine schnelle, effektive CD8+T-Zellantwort bei Pubertierenden/Erwachsenen im Vergleich zu Kindern aufzubauen. Die absolute Größenordnung des CD8+T-Zellbestandes in gesunden Individuen fällt dreifach innerhalb des Alters von 2 bis 16 Jahren. Wir sind der Meinung, dass ein genetisch vermittelter CD8+T-Zellmangel nicht zu einer beeinträchtigten EBV-Kontrolle führt, wenn die Erstinfektion in der frühen Kindheit auftritt, außer der Mangel ist schwer. Aber dass, wenn die Erstinfektion in der Pubertät oder im Erwachsenenalter nach der normalen Alterszugehörigkeit auftritt, ein sehr steiles Abfallen an CD8+T-Zellen wahrscheinlich eher derselbe [genau dieser] genetischbedingte CD8+T-Zellmangel ist, der eine EBV-Infektion beeinträchtigt. Dies kann erklären, warum infektiöse Mononukleose das Risiko an MS [zu erkranken] erhöht und warum die Prävalenz [Verbreitung] von MS höher ist, wenn die Erstinfektion mit EBV verzögert nach der Pubertät auftritt. Das Auftreten einer EBV-Infektion in jüngeren Jahren von Kindern aus weniger wohlhabenden sozioökonomischen Gruppen ist wahrscheinlich ein wichtiger Beitrag für den Schutz, welchen unterdurchschnittliche Hygiene gegen Autoimmunität verleihen kann.

3.3 Schritt 3: Verminderte CD8+T-Zellkontrolle

Eine EBV-Infektion steht normalerweise in Form einer EBV-spezifischen Immunantwort scharf unter Kontrolle, insbesondere durch cytotoxische CD8+T-Zellen, welche die sich vermehrenden und lytischen [sich auflösenden] infizierten B-Zellen eliminieren. Die CD8+T-Zellkontrolle der EBV-infizierten B-Zellen ist bei Patienten mit einer Autoimmunerkrankung vermindert, einschließlich RA, SLE, Sjögren Syndrom, MS, primäre biliäre Zirrhose und systemischer Sklerodermie. Bei MS besteht diese mangelhafte Kontrolle des EBV nicht auf Grund des erhöhten B-Zellwiderstands gegen Tötung durch cytotoxische CD8+T-Zellen oder gegen funktionale Beeinträchtigung in der cytotoxischen Fähigkeit der CD8+T-Zellen, sondern resultiert aus der Abnahme der Anzahl von EBV-spezifischen CD8+T-Zellen. Dies wiederum rührt von dem allgemeinen Mangel an CD8+T-Zellen her und von der verminderten Quote der EBV-spezifischen T-Zellen innerhalb des gesamten CD8+T-Zellbestandes. Die

niedrige Quote an EBV-spezifischen T-Zellen innerhalb des gesamten CD8+T-Zellbestandes beruht nach unserer Meinung auf einer T-Zellerschöpfung, welche bei virusspezifischen CD8+T-Zellen während eines hochgradig chronisch viralen Infektes auftritt. Die Entbehrung von Sonnenlicht und Vitamin D wird außerdem den CD8+T-Zellmangel und die verminderte EBV-Kontrolle verschlimmern, wie in Abschnitt 3.1 erörtert.

3.4 Schritt 4: Erhöhte EBV-Last und erhöhte Anti-EBV-Antikörper

Die EBV-DNA-Last, als totale Anzahl der viralen Genome zu messen, ist bei Patienten mit einer Autoimmunerkrankung erhöht, einschließlich Sjögren Syndrom, RA, SLE, primären biliären Zirrhose und inflammatorischen Darmerkrankung. Patienten mit RA und SLE weisen ebenso eine erhöhte Frequenz an EBV-infizierten B-Zellen im Blut auf, ob aber dies auch bei anderen Autoimmunerkrankungen der Fall ist, ist nicht ermittelt.

Das Niveau an Anti-EBV-Antikörpern im Blut ist bei Autoimmunerkrankungen ebenso erhöht, einschließlich SLE, RA, MS, idiopathische pulmonale Fibrose (oder kryptogene fibrosierende Alveolitis), Sjögren Syndrom, IgA Nephropathie und autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. Die Erhöhung der Anti-EBV-Antikörper geht dem Ausbruch [der Autoimmunerkrankung] vorher und steigert das MS-Risiko. Wir sind der Meinung, dass der Anstieg an Anti-EBV-Antikörpern die erhöhte EBV-Last widerspiegelt, welche auf eine verminderte CD8+T-Zellreaktion auf EBV folgt. Die Anti-EBV-Antikörperproduktion kann also vornehmlich beeinflusst sein durch eine vermehrte Hilfe von CD4+T-Zellen, welche ein erhöhtes Reaktionsvermögen gegenüber EBV bei SLE und MS haben.

3.5 Schritt 5: EBV-Infektion im Zielorgan

Bei gesunden EBV-seropositiven Testpersonen beträgt die Frequenz an EBV-infizierten B-Zellen im peripheren Blut ~ 5 pro 10^6 B-Zellen. Somit könnte man vorwegnehmen, dass an jeder Stelle mit Gewebeentzündung, bedingt durch B-Zellen, eine gleich geringe Frequenz an EBV-infizierten B-Zellen sein wird, ungeachtet der Ursache. Seit EBV-infizierte B-Zellen im Zielorgan für die Autoimmunitätskrankheitsentstehung verantwortlich gemacht werden, sollten sie [im Gewebe des Zielorgans] in einer wesentlich höheren Frequenz gefunden werden, als sie vorkommen würden, wenn das Verhältnis an EBV-infizierten B-Zellen innerhalb des B-Zellbestandes des infiltrierten Gewebes nur durch das im Blut widerspiegelt würde. Der Goldstandard für den Nachweis an EBV-infizierten Zellen in histologischem Material ist eine in situ [am Ort, im Gewebe] Hybridisierung zu EBV-kodierten kleinen RNA (EBER-ISH), welche die Frequenzbestimmung der EBV-infizierten B-Zellen in B-Zellinfiltraten zulässt. Dennoch, wenn die Gewebe-Virallast als gesamte EBV-Genom-Kopieanzahl definiert wird, zu erfassen durch die Polymerasekettenreaktion (PCR), dann ist es nicht möglich zu ermitteln, ob eine große Zunahme an Virallast auf einer großen Zunahme der Frequenz von latent infizierten B-Zellen beruht, welche nur zwei bis fünf Kopien des viralen Genoms pro Zelle exprimieren, oder einer sehr kleinen Zunahme an Bruchteilen von infizierten, den Virus reproduzierende Zellen, welche tausende von Genomen pro Zelle enthalten. Die Wahrscheinlichkeit der EBV-Erkennung im Zielorgan ist beeinflusst von der Größe des Probengewebes, mit einer geringeren Erkennungswahrscheinlichkeit bei Biopsien als durch Untersuchung eines ganzen Organes.

Untersuchungen mittels EBER-ISH konnten eine erhöhte Frequenz an EBV-infizierten B-Zellen nachweisen in den Speicheldrüsen bei SjögrenSyndrom, im Darm bei der ulcerativen Kolitis und Morbus Crohn, im Gehirn bei MS, im Thymus bei Myasthenia gravis und in der Schilddrüse bei Morbus Basedow. Untersuchungen, welche allein PCR benutzt haben, zeigten einen erhöhten Level

an EBV-DNA in der Leber bei primärer bilärer Zirrhose, in den Nieren bei IgA Nephropathie und membranöser Glomerulonephritis und in der Lunge bei idiopathischer pulmonaler Fibrose. Wohingegen das Konzept bezüglich der organ-spezifische Autoimmunität eines Zielorgans einleuchtend ist, gilt dies weniger bei systemischer Autoimmunität. Bei SLE, zum Beispiel, kann der Gewebeschaden einmal vermittelt werden durch Autoantikörper, produziert in Lymphorganen abseits vom Zielorgan, oder durch direkte lymphatische Infiltration eines Nicht-Lymphorgans, wie die Niere. Folglich ist für die Schritte 5,6 und 8 bei systemischer Autoimmunität der Ausdruck „Zielorgan“ erweitert aufzufassen, nicht nur bezogen auf das gezielt mit Lymphozyten [B-Zellen] infiltrierte nichtlymphatische Gewebe, so wie die Nieren, sondern auch auf Ziellymphorgane wie das Knochenmark, die Lymphknoten, und die Milz, welche Orte der klonalen Entwicklung von EBV-infizierten autoreaktiven B-Zellen sein können.

3.6 Schritt 6: Klonale Zunahme EBV-infizierter autoreaktiver B-Zellen im Zielorgan

Eine monoklonale [von einer B-Zelle] oder oligoklonale [von verschiedenen B-Zellen] B-Zellzunahme tritt in der Schilddrüse bei Hashimoto Thyroiditis auf, der Speicheldrüse bei Sjögren Syndrom, der Gelenkinnenhaut bei RA, der Rückenmarksflüssigkeit bei MS, der Leber bei primär biliäre Zirrhose, den Muskeln bei Dermatomyositis [Lilakrankheit, Wagner-Unverzicht-Syndrom] und Polymyositis sowie dem Blut bei SLE. Diese klonal entwickelten B-Zellen zeigen die molekularen Kennzeichen einer antigen-betriebenen Keimzentrumsreaktion, und zwar, somatische Hypermutation und ein hohes replacement-to-silent Mutation in den Komplementarität-bestimmenden Bereichen der Ig-Variablenzone (V)-Genen. Autoreaktive B-Zellen sind in der Schilddrüse bei Schilddrüsenautoimmunerkrankungen, den Speicheldrüsen bei Sjögren Syndrom und der Leber bei primärer biliärer Zirrhose nachgewiesen worden.

Eine klonale B-Zellentwicklung im Inneren eines Zielorgans kann durch eine EBV-Infektion mittels autoreaktiver B-Zellen begründet sein. Die Auftretswahrscheinlichkeit von EBV-infizierten autoreaktiven B-Zellen ist nicht gering, weil mindestens 20 % der menschlichen naiven B-Zellen autoreaktiv sind. Zwar führt die EBV-Infektion naiver B-Zellen normaler Individuen in vitro [im Glas] zu einer monoklonalen Antikörperproduktion. In gesunden Individuen sind die meisten der Autoantikörper, welche in vivo [Lebenden] durch autoreaktive B-Zellen produziert werden, von der IgM-Klasse und sind nicht pathogene oder „natürliche“ Antikörper. Aber in Individuen mit einem CD8+T-Zellmangel können unkontrollierte Infektionen der naiven B-Zellen in vivo [Lebenden] durch EBV diese Zellen bis zu einer Keimzentrumsreaktion führen, mit somatischer Hypermutation und Klassenwechsel-Neukombination, welche in der Produktion von pathogenen IgG oder IgA Antikörpern resultieren. Mit EBV latent infizierte B-Gedächtniszellen zeigen die gleichen molekularen Kennzeichen einer Antigen-gesteuerten Keimzentrumsreaktion, wie sie solche klonalentwickelten B-Zellen aufweisen, die aus Zielorganen isoliert wurden. Bisher wurde noch nicht ermittelt, ob klonalentwickelte und autoreaktive B-Zellen in einem Zielorgan mit EBV infiziert wurden.

3.7 Schritt 7: Eindringen autoreaktiver T-Zellen in das Zielorgan

Das Eindringen von autoreaktiven T-Zellen in das Zielorgan wurde durch die Isolation von Schilddrüsen-spezifischen T-Zellen aus der Schilddrüse bei Morbus Basedow bewiesen, durch Pyruvatdehydrogenase Komplex-spezifische T-Zellen aus der Leber bei primärer biliärer Zirrhose, durch Ro(SSA)-spezifischen T-Zellen aus den Speicheldrüsen bei Sjögren Syndrom und T-Zellen spezifisch für Transglutaminase-modifiziertes Gliadin aus duodenaler Schleimhaut bei Zöliakie. Im Falle der primären biliären Zirrhose konnte gezeigt werden, dass es eine deutliche Anreicherung der autoreaktiven CD4+T-Zellen und CD8+T-Zellen in der Leber im Vergleich zum peripheren Blut gibt.

Unserer Meinung nach dringen autoreaktive T-Zellen in das Zielorgan nach der Aktivierung in peripheren Lymphorganen durch Kreuzreaktion fremder Antigene, wo sie durch autoreaktive B-Zellen, welche Selbstantigene präsentieren und costimulierende Überlebenssignale liefern, reaktiviert werden. Dadurch vermindern sie die Aktivitäts-induzierte T-Zell-Apoptose, welche normalerweise auftritt, wenn eine autoreaktive T-Zelle in ein Zielorgan eindringt. (Figur 1) Es ist anzunehmen, dass die Infiltration autoreaktiver T-Zellen dann im Zielorgan durch Verstärkung von Makrophagen und zusätzlicher B-Zellen eine Immunattacke orchestriert.

3.8 Schritt 8: Die Entwicklung von ectopischen [nicht an typischer Stelle liegend] Lymphknoten im Zielorgan

Ein häufiger Befund in von Autoimmunität befallenen Zielorganen ist die Anwesenheit ectopischen, B-Zellfollikel enthaltenden Lymphgewebes mit Keimzentren, welche Anlagen clonaler Ausbreitung autoreaktiver B-Zellen zeigen können, spezifisch für Antigene, die im Zielorgan präsent sind. Solche ectopischen B-Zellfollikel wurden im Darm bei Morbus Chron und ulcerativer Colitis, in der Leber bei primärer biliärer Zirrhose, der Schilddrüse bei Hashimoto Thyroiditis und Morbus Basedow, der Gelenkinnenhaut bei RA und Psoriasis Arthritis, den Lungen bei idiopathischer pulmonaler Fibrose, den Speicheldrüsen bei Sjögren-Syndrom, dem Gehirn bei MS, den Nieren bei membranösen [häutigen] Nephropathie und IgA Nephropathie sowie Muskeln bei Dermatomyositis [Lilakrankheit, Wagner-Unverzicht-Syndrom] gefunden. Autoreaktive B-Zellen wurden im Inneren dieser ectopischen Lymphknoten identifiziert, durch ihre Fähigkeit sich an Selbstantigene zu binden, die mittels Biotin markiert wurden: Schilddrüsenantigene in der Schilddrüse bei Hashimoto Thyroiditis und Morbus Basedow sowie Ro und La nukleäre Antigene [SS-A-(Ro)-Antikörper, SS-B-(LA)-Antikörper] in den Speicheldrüsen bei Sjögren Syndrom.

Bei Myasthenia gravis, wo die Schwäche im Allgemeinen durch Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor verursacht wird, gibt es eine minimale lymphozytische Infiltration an der neuromuskulären Verbindungsbahn. Der Thymus ähnelt jedoch dem autoimmunen Zielorgan, weil er ectopische B-Zellfollikel mit Keimzentren enthält, welche neben den myoiden Zellen [Zellen mit großer Ähnlichkeit zu quergestreiftem Muskelgewebe] des Thymus liegen, den Acetylcholin-Rezeptor wiedergebend. Bei SLE, die durch die Produktion von nicht-organ-spezifischen Autoantikörpern charakterisiert ist, tritt in den Lymphknoten eine folliculäre Hyperplasie auf. Die Lymphknoten-hyperplastischen Keimzentren können Anlagen klonaler Entwicklung von autoreaktiven B-Zellen darstellen, reaktionsfreudig auf allgegenwärtige Selbstantigene, so wie jene, die in den Kernen aller Zellen präsent sind.

Hier ist unsere Meinung, dass ectopische Follikel die Hauptstellen des EBV-Fortbestandes bei Autoimmunerkrankungen sind, wie es bei Sjögren Syndrom, inflammatorischer Darmerkrankung, MS und Myasthenia gravis gezeigt wurde.

4. Szenarien Vorschlag für die Entwicklung von chronischen Autoimmunerkrankungen

Der genetische Hintergrund der Autoimmunität ist eindeutig vielschichtig und umfasst epistatische [dominant/rezessiv] Interaktionen zwischen Genen und epigenetische Modifikation [nachträgliche Entstehung] der Genexpression. Genetische Faktoren, welche die Entwicklung von chronischen Autoimmunerkrankungen mittragen, können aufgeteilt werden in solche, die eine allgemeine Empfänglichkeit für Autoimmunität verleihen und solche, die eine Anfälligkeit für eine spezifische Autoimmunerkrankung verleihen. Eine allgemeine Empfänglichkeit für Autoimmunität ist aufzuweisen durch das erhöhte Auftreten vieler Autoimmunerkrankungen bei Personen mit einer

gegebenen Autoimmunerkrankung und bei ihren Blutsverwandten. In der Tat gibt es Beweise, das eine allgemeine Empfänglichkeit für Autoimmunität erbfähig ist, wie eine Mendel'sche dominante Eigenschaft. Es ist unsere Meinung, dass eine genetisch bedingter CD8+T-Zellmangel, mit folgerichtiger Minderung der CD8+T-Zellkontrolle der EBV-infizierten B-Zellen, der Mechanismus ist, welcher der allgemeinen Empfänglichkeit für Autoimmunität unterliegt. (Figur 3 und 4) Denn Gene, welche die Anfälligkeit für spezifische Autoimmunerkrankungen verleihen, sind weitestgehend charakterisiert als spezifische Allele der HLA-Klasse II und weniger häufig der HLA-Klasse I Gene. Der Mechanismus, der dem unterliegt, ist unklar, jedoch ist die sehr wahrscheinliche Erklärung, dass die HLA-Moleküle, verschlüsselt durch spezielle Allele, bestimmen, welche Selbstantigene (und folglich welches Organ) durch T-Zellen erkannt werden, welche durch Kreuzreaktion mit fremden Antigenen oder veränderten Selbstantigenen aktiviert wurden. Das nachstehende Szenario beschreibt, wie ein genetischer CD8+T-Zellmangel zu der Entwicklung einer chronischen Autoimmunerkrankung nach einer EBV-Infektion führen kann. Dies beruht auf der EBV-infizierten, autoreaktiven B-Zell Hypothese von Autoimmunität, welche besagt, dass bei allgemein anfälligen Personen EBV-infizierte, autoreaktive B-Zellen ein Zielorgan besetzen, wo sie pathologische Antikörper produzieren und costimulierende Signale an autoreaktive B-Zellen senden. Es ist wichtig das hier Aufgestellte zu erläutern. EBV ist entscheidend (durch Infektion der autoreaktiven B-Zellen) aber nicht zwangsläufig der einzige Umweltfaktor, der erforderlich ist für die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung. Zum Beispiel ist Glutenkontakt ein Erfordernis für Zöliakie. Spezielle Infektionserreger, andere als EBV, können ebenso nötig sein, um eine autoreaktive T-Zelle durch molekulare Nachahmung bei speziellen Autoimmunerkrankungen zu aktivieren.

Ein genetischer CD8+T-Zellmangel übt seine Wirkung vom Zeitpunkt der EBV-Erstinfektion in den Tonsillen aus in Form von Verlängerung des Überlebens und Vermehrung von infizierten B-Lymphoblasten sowie B-Zellkeimzentren und Fortbestand der virusnachbildenden Plasmazellen. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit einer klonalen Ausbreitung von EBV-infizierten, autoreaktiven B-Zellen. Wir sind der Meinung, dass EBV-infizierte, autoreaktive B-Zellen in einem sie erkennenden, substanzhaltigen Organ logieren und bleiben. Abhängig von den krankheitsspezifischen HLA Klasse II- oder Klasse I-Allelen, welche die jeweilige Person in sich trägt, führt der Kontakt zu Fremdkörpern (einschließlich EBV selbst) zu einer Aktivierung von T-Zellen, welche mit Selbstantikörpern kreuzreagieren und sich in das Organ, welches diese Antigene enthält, einfäden, wo [diese T-Zellen] sie durch EBV-infizierte B-Zellen, welche ihr Antigen präsentieren, reaktiviert werden. (Figur 1 und 4) Diese EBV-infizierten B-Zellen produzieren pathogene Antikörper und bieten den autoreaktiven T-Zellen außerdem costimulierende Überlebenssignale an. Dadurch hemmen sie die aktivitätsinduzierte T-Zellapoptosis, welche normalerweise auftritt, wenn autoreaktive T-Zellen in das Zielorgan eindringen. Die autoreaktiven T-Zellen orchestrieren eine Immunattacke auf das Zielorgan, indem sie Makrophagen und zusätzliche B-Zellen rekrutieren. Durch diese Attacke freigeschaltete Antigene führen zur Ausbreitung von Autoreaktivität auf andere Autoantigene im Zielorgan. Wiederholte T-Zellattacken auf das Zielorgan, unterhalten von lokalen EBV-infizierten B-Zellen, führen im Inneren des Zielorgans zur Entwicklung von ectopischen B-Zellfollikeln [Lymphknoten] mit mehr autoreaktiven, Keimzellen erzeugenden B-Zellen. Der Autoimmunprozess selbst kann das Überleben und Vermehren EBV-infizierter, autoreaktiver B-Zellen im Zielorgan unterstützen durch die Freisetzung von Selbstantigenen und CD4+T-Zellhilfestellung, welche die BCR- und CD40-Rezeptormeldung ergänzt, welche ohnehin jeweils durch EBV-verschlüsselte LMP2A und LMP1 vorgesehen ist. Dies kann zu einem bösartigen Kreislauf führen, in dem EBV-infizierte, autoreaktive B-Zellen Autoimmunität begünstigen, welche wiederum EBV-Infektionen in dem Zielorgan begünstigen. Mit anhaltend hoher EBV-Last kommt eine T-Zellerschöpfung hinzu, welche

die Beeinträchtigung der CD8+T-Zellkontrolle von EBV unterstützt und die Erhöhung der EBV-Last unterstützt. Ein Mangel an Sonnenlicht und Vitamin D verschlimmert ebenso den CD8+-T-Zellmangel und mindert die EBV-Kontrolle. (Figur 3)

5. Überprüfung der Hypothese

5.1 Ist eine EBV-Infektion notwendig für die Entwicklung einer chronischen Autoimmunerkrankung? Wenn eine EBV-Infektion für die Entwicklung einer chronischen Autoimmunerkrankung notwendig ist, sollte es möglich sein vorzubeugen und diese Erkrankung durch Kontrolle der EBV-Infektion erfolgreich zu behandeln.

5.1.1 Prävention

Die Impfung von gesunden EBV-seronegativen jungen Erwachsenen mit [DNA-Stücken] recombinant gp350 ist wirksam bei der Verhütung von Mononukleoseinfektionsentwicklung, hervorgerufen durch eine EBV-Infektion. Allerdings verhindert es nicht die asymptomatische EBV-Infektion. Die geimpfte Person zeigt eine Serokonversion [Immunantwort = IgM, IgG] auf Anti-gp350-Antikörper, welche > 18 Monate bestehen bleiben und glaubhaft für den schützenden Effekt verantwortlich sind, weil Anti-gp350-Antikörper die EBV-Ansteckungsfähigkeit neutralisieren. Die Impfung mit gp350 vermag das Auftreten chronischer Autoimmunerkrankungen durch Reduktion der Anzahl EBV-infizierter B-Zellen und dadurch die Wahrscheinlichkeit von infizierten autoreaktiven B-Zellen während der Erstinfektion verringern.

5.1.2 Behandlung

Es gibt potentiell drei Wege eine chronische Autoimmunerkrankung durch EBV-Kontrolle zu behandeln:

1. B-Zelldepletion [Abbau] mit monoklonalen Antikörpern
2. Verstärkung der Immunität gegen EBV
3. Antivirale Medikamente

B-Zelldepletion mit Rituximab eliminiert nicht nur EBV-infizierte B-Zellen sondern auch uninfizierte B-Zellen, welche normalerweise eine schützende Immunität gegen Infektionserreger verleihen. Die Verbesserung einer Autoimmunerkrankung mit einer Rituximabtherapie wird logisch vereinbar mit einer essentiellen Rolle von EBV in der Entwicklung dieser Krankheit, aber es gibt keinen Nachweis dafür, weil der heilsame Effekt vermittelt sein kann durch die Eliminierung nicht mit EBV-infizierter autoreaktiver B-Zellen. Ein überzeugenderer Beweis für die essentielle Rolle von EBV wäre die Ausrottung von Autoimmunerkrankungen durch gestärkte Immunität gegen EBV oder durch Behandlung mit antiviralen Medikamenten. Menschliche Immunität gegen EBV kann gestärkt werden durch die Impfung mit gp350 oder Verabreichung von humanisierten oder humanen monoklonalen Antikörpern gegen gp350. Eine CD8+T-Zellimmunität kann durch intravenöse Infusion von autologen EBV-spezifischen, cytotoxischen CD8+T-Zellen, nach in vitro Vermehrung, angekurbelt werden oder durch die Verabreichung von Substanzen wie Interleukin 7, welches die Population von funktionell virusspezifischen CD8+T-Zellen bei chronisch viralen Infektionen ausweitet. Was die antiviralen Medikamente betrifft, also die Behandlung mit Aciclovir und ähnlichen Medikamenten, welche die Herpesvirus DNA Polymerase hemmen, hat wahrscheinlich nur einen bedingt heilsamen Effekt bei chronischen Autoimmunerkrankungen, weil dieses Medikament nur auf EBV einwirkt, wenn es seine eigene DNA Polymerase einsetzt um seine DNA zu reproduzieren. Dies wird nur für lytisch infizierte Zellen gelten, aber nicht für verborgen infizierte, die EBV DNA durch den Einsatz von EBV-Kern-Antigen 1 (EBNA1) nach Beteiligung von Wirtszell-DNA Polymerase reproduzieren. Eine

Strategie, dies zu überwinden, besteht zuerst in der Verabreichung von Rituximab um so viele EBV-infizierten B-Zellen wie möglich zu eliminieren und dieser eine langzeitige Therapie mit Antiviralen Medikamenten folgen zu lassen. Ein alternativer Ansatz ist, auf LMP1, LMP2 oder EBNA1 zu zielen um EBV in latent infizierten Zellen zu hemmen. Es ist außerdem vorgeschlagen worden, dass eine antivirale, unterdrückende Therapie [z.B. bei AIDS] gegen EBV bei Autoimmunerkrankungen effektiv sein könnte. Wenn EBV-Infektion der B-Zellen im Zielorgan die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen unterstützt, haben effektive antivirale Medikamente das Potential zu heilen.

5.2 Sind EBV-infizierte Zellen in dem Zielorgan autoreaktiv?

Ob EBV-infizierte B-Zellen in dem Zielorgan autoreaktiv sind, könnte ermittelt werden durch Erforschung, ob B-Zellen auf die gleiche Weise biotinylierte Selbstantigene binden, wie sie in intrathyroidale Keimzentren bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen spezifisch Schilddrüsenantigene binden.

5.3 Liegt ein CD8+T-Zellmangel der EBV-Infektion folgenden Entwicklung chronischer Autoimmunerkrankungen zugrunde?

Ob ein CD8+T-Zellmangel der EBV-Infektion folgenden Entwicklung chronischer Autoimmunerkrankungen zugrunde liegt, könnte durch folgende Experimente ermittelt werden:

1. Zukünftige Studien um zu ermitteln, ob ein CD8+T-Zellmangel der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen vorhergeht,
2. Ermittlung, ob Genvarianten mit einer verringerten Anzahl an CD8+T-Zellen assoziiert sind, wie zum Beispiel das A-Allel von rs2524054 im HLA-B, empfänglich machend für chronische Autoimmunerkrankungen,
3. Prüfung, ob Autoimmunerkrankungen erfolgreich therapiert werden können durch die intravenöse Infusion von in vitro vermehrten, autologen EBV-spezifisch cytotoxischen CD8+T-Zellen oder durch die Gabe von Interleukin 7 um die CD8+T-Zellimmunität anzukurbeln.

5.4 Wirkt Vitamin D-Mangel durch Verminderung der CD8+T-Zellen an der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen mit?

Ob Vitamin D-Mangel durch Verminderung der CD8+T-Zellen an der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen mitwirkt, könnte getestet werden durch Erforschung, ob die Behandlung des Vitamin D-Mangels bei Patienten durch diätetische Supplementierung oder Sonnenlichtaussetzung die CD8+T-Zellantwort auf EBV erhöht, die EBV-Last senkt und klinischen Fortschritt erzeugt.

6. Schlussfolgerung

CD8+T-Zellmangel ist ein allgemeines Merkmal chronischer Autoimmunerkrankungen und kommt auch in gesunden Blutsverwandten der Patienten mit diesen Erkrankungen vor.

Es ist unsere Ansicht, dass dieser Mangel genetisch bedingt ist und der Entwicklung chronischer Autoimmunerkrankungen zugrunde liegt durch Beeinträchtigung der CD8+T-Zellkontrolle von EBV-Infektionen, mit dem Resultat, dass sich EBV-infizierte, autoreaktive B-Zellen in dem Zielorgan anreichern, wo sie pathogene Autoantikörper produzieren und autoreaktiven T-Zellen costimulierende Überlebenssignale liefern. Autoimmunität, so postulieren wir, entwickelt sich in einer Reihe von Schritten, die in der Entwicklung von ectopischen[verlagerten] Lymphknoten in dem Zielorgan gipfelt, welche EBV-infizierte autoreaktive B-Zellen enthalten. Es ist auch unsere Ansicht,

dass ein Mangel an Sonnenlicht und Vitamin D die Entwicklung von Autoimmunkrankheiten ermöglicht durch Verschlimmerung des CD8+T-Zellmangels und dadurch zu einer Beeinträchtigung der EBV-Kontrolle führt. Die Hypothese ermöglicht Prognosen, die getestet werden können, einschließlich der Vorbeugung und erfolgreichen Behandlung chronischer Autoimmunerkrankungen durch EBV-Infektionskontrolle.

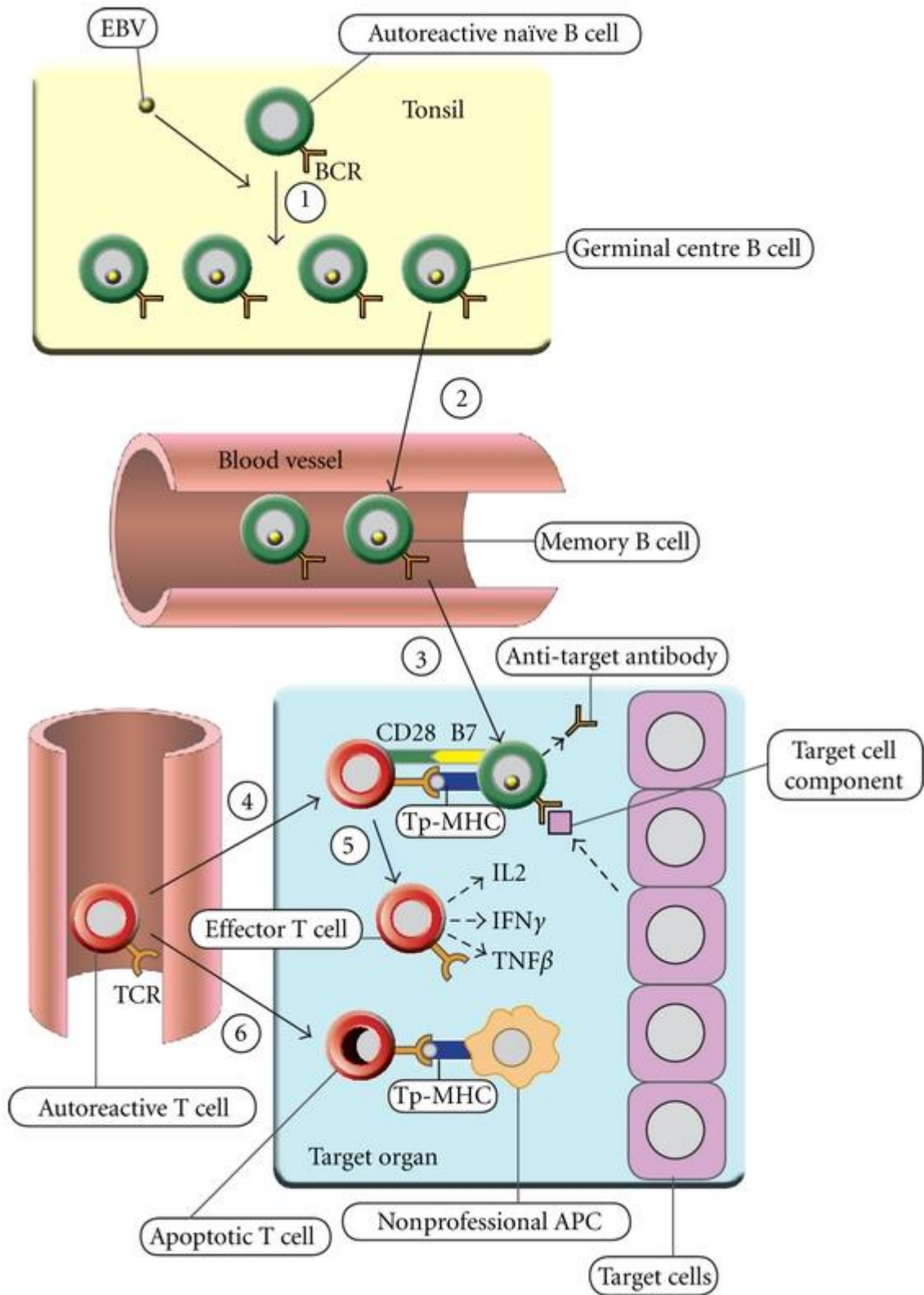
Anerkennungen

Die Forschungen des Autor's auf diesem Gebiet werden gestützt durch Projektzuschüsse der Multiple sclerose Forschung Australia. Der Autor dankt Herrn Stuart Reid für die Assistenz durch Erstellen der Illustrationen.

Quellenangaben

[...]

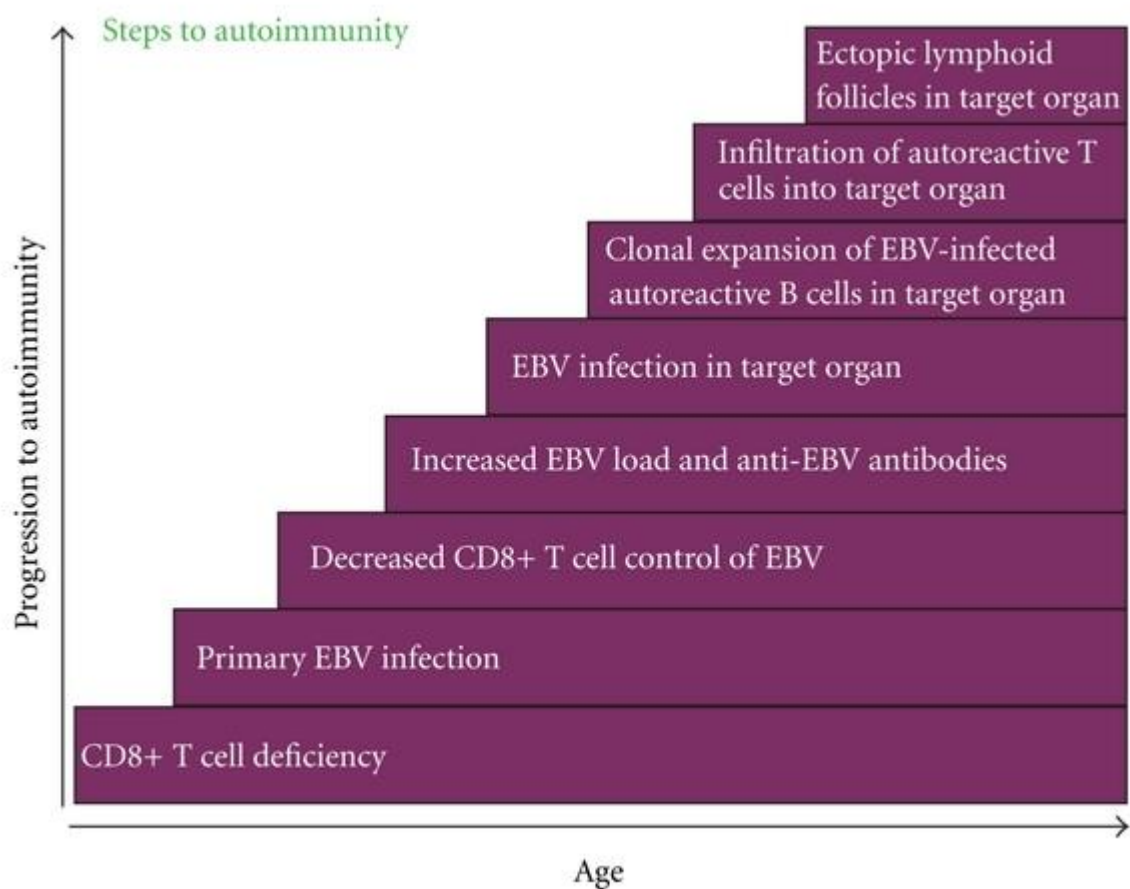
Figur 1



Vorschlag zur Rolle von EBV-Infektion bei der Entwicklung chronischer Autoimmunerkrankungen. Während der Erstinfektion infizieren EBV autoreaktive B-Zellen in den Tonsillen, treiben sie zum Eindringen in Keimzentren [Lymphknoten], wo sie sich vermehren und differenzieren in latent

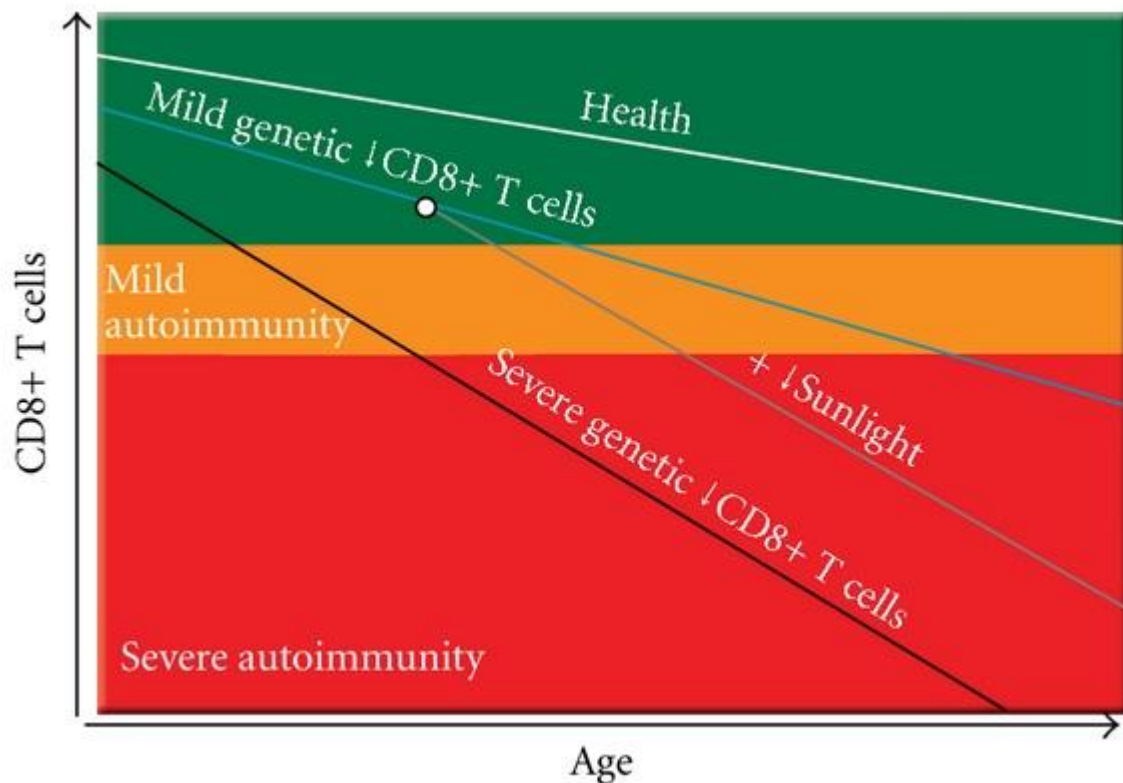
infizierte, autoreaktive B-Gedächtniszellen (Weg 1), welche dann die Tonsillen verlassen und im Blut zirkulieren (Weg 2). Die Anzahl an EBV-infizierten B-Zellen wird normalerweise durch EBV-spezifische cytotoxische CD8+T-Zellen kontrolliert, welche sich vermehrende und lytisch infizierte B-Zellen töten, jedoch nicht, wenn es einen Defekt im Abwehrmechanismus gibt. Die überlebenden EBV-infizierten, autoreaktiven B-Gedächtniszellen dringen in das Zielorgan ein, wo sie ihren Wohnsitz aufnehmen und oligoklonal IgG und pathogene Antikörper produzieren, welche Bestandteile des Zielorgans attackieren (Weg 3). Autoreaktive T-Zellen, die durch Kreuzreaktion körperfremder Antikörper im peripheren Lymphknoten aktiviert worden sind, zirkulieren im Blut und dringen in das Zielorgan ein, wo sie durch EBV-Infizierte, autoreaktive B-Zellen reaktiviert werden indem sie dem Zielorgan Peptide (Tp) präsentieren, welche an Major Histocompatibility Complex (MHC)-Moleküle binden (Weg 4). Diese EBV-infizierten B-Zellen liefern costimulierende Überlebenssignale (B7) an den CD28-Rezeptor an der autoreaktiven T-Zelle und blockiert dadurch die aktivitätsinduzierte T-Zellapoptosis, welche normalerweise auftritt, wenn autoreaktive T-Zellen in ein Zielorgan eindringen und mit unprofessionellen Antigenpräsentierenden Zellen (APC's) interagieren, welche keine costimulierenden B7-Moleküle präsentieren (Weg 6). Nachdem die autoreaktiven T-Zellen durch EBV-infizierte autoreaktive B-Zellen reaktiviert worden sind, produzieren sie Zytokine wie Interleukin 2 (IL2), Interferon- γ (IFN γ) sowie Tumornekrosefaktor- β (TNF β) und orchestriert eine Autoimmunattacke auf das Zielorgan (Weg5). BCR, B-Zellrezeptor; TCR,T-Zellrezeptor.

Figur 2



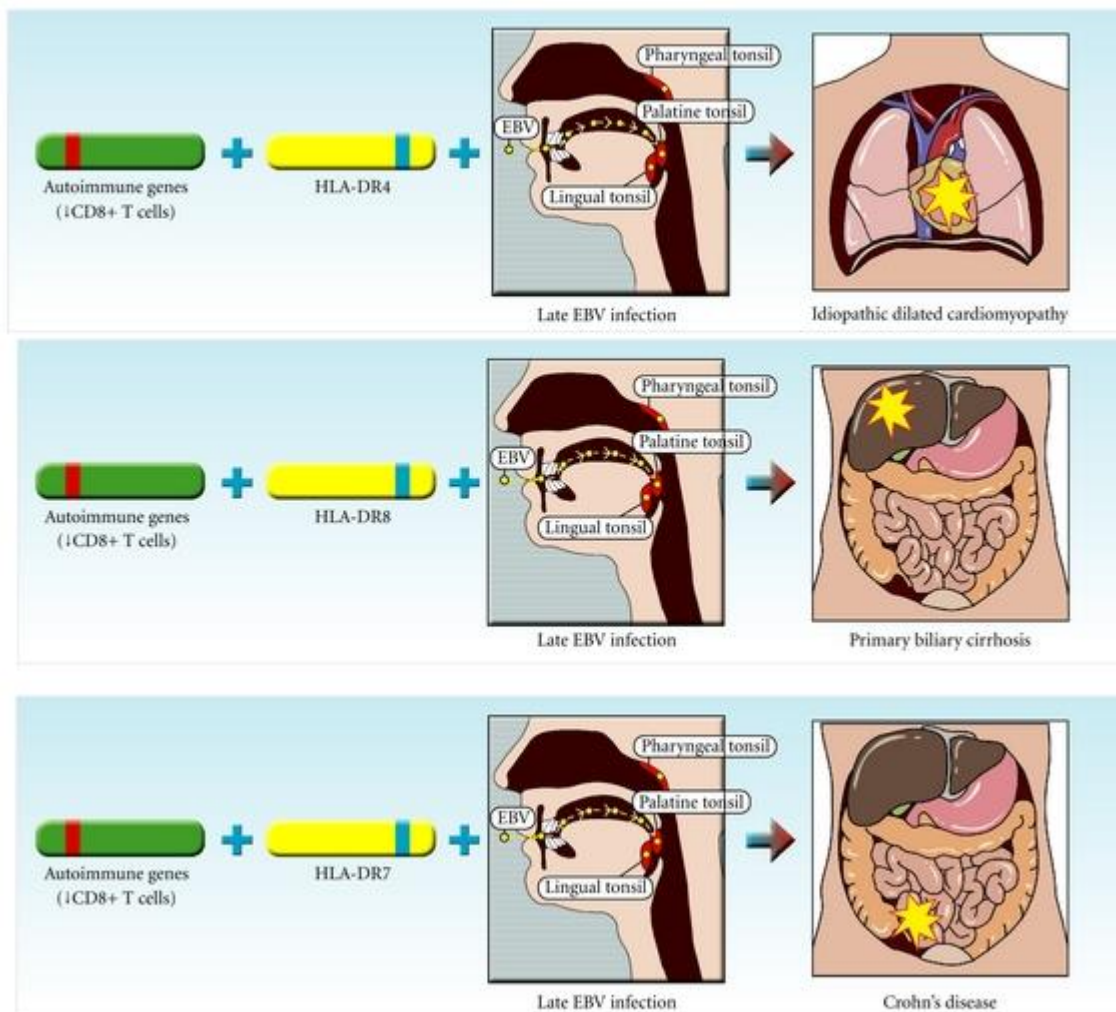
Schritte zur Autoimmunität

Figur 3



Der vorgeschlagene genetische Mangel an CD8+T-Zellen liegt der Entwicklung einer chronischen Autoimmunerkrankung zugrunde. Das obere grüne Feld in dem Schaubild stellt Gesundheit dar, das mittlere orangene Feld die Entwicklung einer leichten Autoimmunkrankheit (milde Autoimmunität) und das untere rote Feld die Entwicklung einer schweren progredienten Autoimmunerkrankung (schwere Autoimmunität). Bei normalen Personen (Gesundheit) vermindert sich mit steigendem Alter die Anzahl an CD8+T-Zellen, trotzdem bleiben sie suffizient eine EBV-Infektion zu kontrollieren. Bei Personen mit einem milden genetischen CD8+T-Zellmangel verschlimmert sich der Mangel mit steigendem Alter und führt letztendlich zu einer insuffizienten CD8+T-Zellkontrolle der EBV-Infektion. Bei Personen, die HLA Klasse II- oder Klasse I-Gene tragen, schaffen diese eine Voraussetzung für spezifische Autoimmunerkrankungen. Dies führt zu einer Anhäufung von EBV-infizierten B-Zellen im Zielorgan und der Entwicklung von einer Autoimmunerkrankung, was den Schweregrad voranschreiten lässt, indem die CD8+T-Zellmenge mit dem Alter weiter fällt und die EBV-Last im Zielorgan in der Folge wächst. Bei Personen mit einem schweren genetischen CD8+T-Zellmangel entwickeln sich Autoimmunerkrankungen in jüngerem Alter und schreiten rapider voran. Der Entzug von Sonnenlicht und Vitamin D in höheren Breitengraden erschwert den genetischen CD8+T-Zellmangel und erhöht das Auftreten und das Fortschreiten von Autoimmunerkrankungen.

Figur 4



Ablaufvorschlag von Ereignissen, die zu einer Entwicklung von chronischen Autoimmunerkrankungen führt. Bei Personen mit einem genetischen CD8+T-Zellmangel (ausgeführt durch „Autoimmungene“) und mit HLA Klasse II-Genen, welche empfänglich machen für die idiopathische dilatative Kardiomyopathie (HLA-DR4), primäre biliäre Zirrhose (HLA-DR8), Morbus Crohn (HLA-DR7), führt die Erstinfektion mit EBV, insbesondere die verzögerte (spät), zur Infektion von autoreaktiven B-Zellen, welche sich im Zielorgan anhäufen, wo sie autoreaktive T-Zellen reaktivieren, was eine Autoimmunattacke auf das Organ orchestriert. Aus Einfachheitsgründen konzentrieren sich die Darstellungen auf die Rolle des CD8+T-Zellmangels, EBV-Infektion und ausgewählte HLA-Allele und erfassen nicht Interaktionen mit anderen genetischen oder ökologischen Faktoren, die genauso zur Krankheitsentstehung von Autoimmunerkrankungen beitragen könnten.