



## Mechanismen der anhaltenden Immunsuppression durch die Masern

**Heidemarie Holzmann**

Masernviren (MV) sind nicht nur höchst ansteckend und gefährlich, siehe die erschreckenden Infektionszahlen in der vorletzten VEI, sondern – man verzeih es einer Virologin - auch hochinteressant und faszinierend. Denn während die MV Infektion einerseits eine sehr effektive und langanhaltende anti-MV Immunantwort induziert, schwächt sie andererseits das Immunsystem für bis zu 5 Jahre durch die Auslöschung des immunologischen Gedächtnisses, was zu gefährlichen Sekundärinfektionen in dieser Zeit führen kann. Man nennt dies das Masernparadoxon, ein immunologisches Rätsel, das bis heute nicht gelöst wurde.

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass noch Jahre nach Masernerkrankungen die Inzidenz für opportunistische virale und bakterielle Infektionen stark erhöht ist und MV Infektionen noch immer eine der Hauptursachen für Infektions-bedingte Todesfälle im Kindesalter sind. Wie es zur Auslöschung bzw. Schwächung des immunologischen Gedächtnisses (Immunamnesie) kommt, dazu sind kürzlich zwei Studien in den renommierten wissenschaftlichen Fachzeitschriften Science und Science Immunology erschienen. Beide Wissenschaftsgruppen untersuchten dabei dieselben Patientenkohorten. Die Patienten stammten aus einer religiösen niederländischen Bevölkerungsgruppe, in der viele Personen Impfungen

verweigern und in der es zu einem großen Masernausbruch gekommen war. Aufgrund einer guten Zusammenarbeit mit den Gesundheitsbehörden konnten hier eine Reihe von exponierten Kindern in die Studien eingeschlossen werden, bevor und etwa 40 Tage nachdem sie mit MV infiziert waren und die Auswirkungen auf ihr Immunsystem genau untersucht werden.

Masernviren binden an den Rezeptor CD150/SLAMF1 (signalling lymphocytic activation molecule family member 1), der an memory (Gedächtnis) T, memory B- und Plasmazellen exprimiert wird, aber auch an dendritischen Zellen, hämatopoetischen Stammzellen und Makrophagen. Aus Studien an einem Tiermodell war bekannt, dass die Infektion dieser Zellen mit MV zu ihrer Depletion und damit einer Lymphopenie führt, die etwa 2 bis 4 Wochen nach der Viruselimination (Abfall der Viruslast) anhält. Aufgrund der starken Immunantwort gegen das MV kommt es zur Bildung neuer Lymphozyten, wodurch die Depletion der Immungedächtniszellen maskiert ist. Was aber ist die genaue Ursache der langanhaltenden Immunamnesie beim Menschen?

Michael J Mina et al. (Science 366, 599-606; 2019) untersuchte zu dieser Fragestellung (mit einem speziellen Verfahren, genannt VirScan) die Auswirkungen einer MV Infektion auf tausende von Antikörpern im peripheren Blut, die gegen verschiedenste Epitope viraler und bakterieller Erreger gerichtet waren. Da diese Antikörper von langlebigen Plasmazellen gebildet werden, können durch die Analyse von Veränderungen in der Zusammensetzung dieser Antikörperpopulationen im Blut auch Rückschlüsse auf dieses langlebige, permanente Memory Repertoire gezogen werden.

Die Forschergruppe um Mina, die zusätzlich 4 verschiedene, akribisch ausgesuchte Kontroll-Kohorten (darunter auch MMR-geimpfte Kinder) in ihre Studien miteinbezog, beobachtete nur in der Masern-Kohorte einen substantiellen Einfluss der Infektion auf die Diversität des Antikörper-Reservoirs: so wurden in den einzelnen Individuen 11 bis 73% des bestehenden Antikörper-Reservoirs ausgelöscht, während bei MMR-geimpften Kleinkindern im selben Zeitraum keine Antikörperdepletion beobachtet wurde. Unterschiede gab es zudem in Bezug auf die Schwere der durchgemachten

Masernerkrankung: nach einer schweren MV Infektion verloren die Kinder im Median 40% des bereits existierenden, pathogen-spezifischen Antikörper-Reservoirs, nach einem leichten Verlauf waren es noch immer im Median 33%.

Aber nicht nur die Diversität des Antikörper-Reservoirs war betroffen, sondern – wie weitere Untersuchungen zeigten – hatte sich auch der „relative Antikörpertiter“ gegen die einzelnen Epitope (also praktisch die Zahl der Antikörper, die ein bestimmtes Epitop erkennen) um ca. 40% verringert.

Dabei waren sowohl neutralisierende als auch nicht-neutralisierende Antikörper von den genannten Veränderungen betroffen. Ganz im Gegensatz zur Wildvirus Infektion führte die MMR-Impfung zu keinerlei Beeinträchtigung des Immunrepertoires!

Einige der an Masern erkrankten Kinder hatten bei der zweiten Untersuchung (etwa 40 Tage nach der Abheilung) erhöhte Antikörpertiter, 80% davon allerdings gegen nur 6 hochansteckende, respiratorische Infektionserreger wie z.B. Influenza A oder RSV. Da diese Kinder jedoch meist im selben Ort wohnten oder dieselbe Schule besuchten, nehmen die Autoren an, dass ein Wiederaufbau des Antikörper-Repertoires zwar möglich ist, dies aber eine erneute Erreger-Exposition bzw. Reinfektion erfordert, die – bei einem präexistierenden reduzierten Immunmemory mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert sein kann (was die epidemiologischen Beobachtungen bisher auch gezeigt haben). Die oben beschriebenen, beobachteten Effekte des MV auf das humane Immunsystem konnten die Autoren zudem in einem Makaken-Modell bestätigen.

In der 2. Publikation von Velislava N.Petrova et al. gelang es in derselben Kohorte von Kindern die Mechanismen des B-Zell-Verlusts auf Grund der MV Infektion zu erklären. Dafür sequenzierte diese Forschergruppe das Immunglobulin-(Rezeptor)-Repertoire von naiven- und Memory-B-Zellen vor und nach einer Masernerkrankung. Die genetische Sequenz eines B-Zell-Rezeptors an der Zelloberfläche fungiert dabei wie eine Art einzigartiger Barcode für jede Zelle. Sie fanden heraus, dass die MV Infektion Veränderungen des

Immunglobulin-Repertoires in beiden Kompartimenten zur Folge hatte, die zu einer Immunsuppression führen: Im naiven B-Zell Kompartiment hatte sich (nach einer zwar zahlenmäßigen Wiederherstellung der Lymphozyten) das Immunglobulin-Repertoire nur unvollständig erholt und die Zellen wiesen vermehrt Zeichen für eine höhere immunologische Unreife auf. Besonders bedeutend aber war der beobachtete Verlust von Memory-B-Zellen, die gegen verschiedenste Pathogene gerichtet waren. Dadurch kommt es zu einer Beeinträchtigung des immunologischen Gedächtnisses, ähnlich wie bei einer immunsuppressiven Therapie mit Rituximab.

Diese neuen Erkenntnisse beider Arbeiten liefern somit eine Erklärung dafür, wie das MV eine massive und langanhaltende Schwächung der Abwehr gegen Infektionserreger induziert, die ein erhöhtes Auftreten von verschiedenen Sekundärinfektionen und eine Erhöhung der Kindersterblichkeit zur Folge hat. Umso wichtiger ist die Prävention von Masern mittels MMR Impfung nicht nur für das Individuum, sondern auch zur Aufrechterhaltung eines Gemeinschaftsschutzes gegen Masern und andere Infektionskrankheiten.

#### Literatur:

1. Mina MJ et al.: Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019 Nov 1;366(6465):599-606. doi: 10.1126/science.aay6485.
2. Petrova VN et al.: Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles. *Sci Immunol*. 2019 Nov 1;4(41). pii: eaay6125. doi: 10.1126/sciimmunol.aay6125.