



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer

Redaktion:

Dr. Eva Geringer

Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien

1090 Wien, Kinderspitalgasse 15

Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599

e-mail: virologie@meduniwien.ac.at

homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Wie beeinflusst die lebenslang persistierende Zytomegalievirusinfektion unsere Gesundheit?

Irene Görzer

Das humane Zytomegalievirus (CMV), ein Vertreter der Herpesviren, persistiert nach der Erstinfektion, die häufig im Kindes- oder Jugendalter vorkommt, ein Leben lang in bestimmten Blutvorläuferzellen der infizierten Person. Von diesen Zellen ausgehend kann es sporadisch zu einer Virusreaktivierung kommen. Eine CMV Erstinfektion kann in seltenen Fällen zu uncharakteristischen grippeähnlichen Symptomen, wie Fieber, Müdigkeit und Kopfschmerzen führen, eine Reaktivierung verläuft in immunkompetenten Personen in der Regel symptomfrei. Da es eine Vielzahl verschiedener CMV Stämme mit ausreichenden Antigenunterschieden gibt, kann man trotz bereits durchgemachter CMV Infektion und spezifischer Immunantwort mit weiteren CMV Stämmen re-infiziert werden.

CMV kann schwere Infektionen verursachen, wie eine infektiöse CMV-Mononukleose mit Lymphknotenschwellung, Milzvergrößerung und Hepatitis. Vor allem Ungeborene, die ein noch weitgehend unreifes Immunsystem haben und Personen mit einem stark geschwächten Immunsystem, wie Transplantationspatienten, können sehr schwer erkranken. Bei kongenital infizierten Neugeborenen zählen die Mikrozephalie mit Verkalkungen im Gehirn und kognitiver Beeinträchtigung oder Hörschäden zu den schlimmsten Langzeitfolgen einer CMV Infektion (siehe VEI 05/16). Die Transplantationsabstoßung ist wiederum bei Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantation die gefürchtetste CMV-assoziierte Komplikation. Demgegenüber steht, dass die große Mehrzahl aller Menschen zwar mit CMV infiziert ist, aber es nie zu merkbaren Symptomen kommt.

Da das Zytomegalievirus (wie auch andere Herpesviren), eine Millionen Jahre dauernde Co-Evolution mit dem Menschen durchgemacht hat, wird seit langem der Frage nachgegangen, ob und in welcher Weise die CMV Infektion einen Einfluss auf das menschliche Immunsystem hat. Wie man heute weiß, reagiert das menschliche Immunsystem nicht nur ungewöhnlich massiv auf eine CMV Erstinfektion, sondern verändert sich auch langfristig in der Auseinandersetzung mit dem Virus. In CMV-seropositiven Personen sind über

10% der Gedächtnis T-Zellen im peripheren Blut gegen CMV gerichtet. Wie stark der Einfluss einer CMV Infektion auf das individuelle Immunsystem tatsächlich ist, konnte besonders eindrucksvoll in einer Studie gezeigt werden, in der eine Vielzahl immunologischer Parameter in eineiigen Zwillingspaaren, in denen nur einer der Zwillinge CMV-infiziert war, untersucht wurde. Der Vergleich von mehr als 50 Serumproteinen und über 90 unterschiedlichen Zellpopulationen im peripheren Blut von 16 gesunden Zwillingspaaren zeigte in mehr als 50% aller Parameter einen deutlichen Unterschied. Besonders groß war der Unterschied bei zwei T-Zell Populationen (Effektor CD8⁺ und gamma-delta T-Zellen) und den Zytokinen IL-10 und IL-6 (Brodin et al., 2015; Cell).

Viele Forscher haben sich die Frage gestellt, ob diese langfristigen CMV-bedingten Auswirkungen auf das Immunsystem mit der Zeit auch zu Erkrankungen bei gesunden Personen führen. Die jahrelange Reizung des Immunsystems scheint zu einem verstärkten und früheren Altern des Immunsystems (Immunseneszenz) zu führen (siehe VEI 17/11) und dürfte CMV-infizierte Personen aller Altersgruppen betreffen. Es wurde beschrieben, dass die im Rahmen von CMV Reaktivierungen produzierten Zytokine zu Entzündungen führen können, die typische altersbedingte Erkrankungen wie Diabetes, Alzheimer, Altersgebrechlichkeit oder kardiovaskuläre Erkrankungen zumindest verstärken könnten. Daher wurde von vielen Autoren ein eher negativer Effekt von CMV angenommen.

Aber wäre es nicht auch möglich, dass der CMV-bedingte Einfluss auf das Immunsystem Vorteile für den Menschen bringt? Diese Möglichkeit wurde bereits in einzelnen Studien in Erwägung gezogen. So scheinen junge CMV-seropositive Erwachsene stärker auf eine Influenzaimpfung zu reagieren als CMV-seronegative (siehe VEI 10/15). Weiters konnte im Mausmodell bereits mehrfach gezeigt werden, dass Mäuse, die latent mit dem murinen Zytomegalievirus oder einem anderen Herpesvirus infiziert waren, bestimmte bakterielle Infektionen besser abwehren können als nicht infizierte Mäuse.

Eine ganz rezente Arbeit (Rocha et al., 2018; Journal of Virology) zeigt ebenso ein Beispiel für eine symbiotische Wirt-Virus Wechselwirkung. Die Autoren sind der Frage nachgegangen, wie sich subklinische virale Infektionen wie CMV auf das Darmmikrobiom des Wirtes auswirken. Die Autoren dieser Studie verglichen das Mikrobiom des Darms in 2 Gruppen von Rhesusaffen: die eine Gruppe wuchs „virus-frei“ unter Laborbedingungen auf, die andere Gruppe im Freien, infiziert mit verschiedenen Viren, unter anderem mit dem Rhesus-Zytomegalievirus. Die im Freien aufgewachsenen Rhesusaffen zeigten ein deutlich vielfältigeres Darmmikrobiom, wobei besonders auffallend war, dass Buttersäure-bildende Bakterien nur im Darm der im Freien aufgewachsenen Tiere vorkamen. Nach einer Infektion mit Rhesus-CMV wurden auch in den zunächst virus-frei aufgewachsenen Tieren Buttersäure-bildende Darmbakterien nachgewiesen. Da Buttersäure einerseits zur Reaktivierung

latenter Viren beitragen kann, ihr andererseits aber eine entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben wird, vermuten die Autoren, dass Buttersäure-bildende Darmbakterien regulierend auf die Reaktivierung und Vermehrung lokal persistierender Viren einwirken können. CMV scheint somit zumindest bei Rhesusaffen maßgeblich zur effektiven Symbiose zwischen Bakterien und Viren im Darm beizutragen. Ob das bei Menschen ähnlich ist werden zukünftige Studien zeigen.

Zusammenfassend zeigen diese Forschungsergebnisse, dass der Beitrag einer lebenslangen CMV Infektion signifikanten Einfluss auf die Variabilität des Immunsystems sowie die Zusammensetzung des Darmmikrobioms hat und sich in komplexer Weise auf unsere Gesundheit auswirken kann.