

Einfluss von mTOR-Inhibitoren auf das Risiko einer Zytomegalie-Virus-Infektion bei Transplantationspatienten

Einerseits verringert die immunsuppressive Therapie nach einer Transplantation das Risiko einer Abstoßungsreaktion beim Empfänger, andererseits steigt bei den Patienten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Immunsuppression das Infektionsrisiko. Eine der wichtigsten Infektionserkrankungen bei Organempfängern ist die Infektion mit dem Zytomegalie-Virus (CMV). Schätzungen zufolge sind je nach Region 40–100% der Bevölkerung seropositiv für CMV [1], wobei die Primärinfektion meist im jungen Alter erfolgt und bei Menschen mit intaktem Immunsystem selbstlimitierend ist. Für Patienten mit einem supprimierten Immunsystem kann eine CMV-Neuinfektion oder -Reaktivierung allerdings ernsthafte und teilweise lebensbedrohliche Folgen haben. Zu den potenziellen direkten Effekten einer CMV-Erkrankung gehören organspezifische virale Infektionen (Nephritis, Hepatitis, Karditis, Pneumonie) und das „CMV-Syndrom“, das sich durch Fieber, Schwäche und Myalgie auszeichnet. Die indirekten Effekte bei Organspende-Empfängern beruhen auf einer veränderten Immunantwort im Zusammenhang mit der Infektion und können zu Fehlfunktionen oder Abstoßung des Transplantats führen.

Pathogenese

Das CMV-Virus aktiviert die 2 humanen Proteinkomplexe mTORC1 (mTOR = mammalian target of rapamycin complex) und mTORC2, was die Translation der viralen Proteine ermöglicht. Die beiden Proteinkomplexe sind sich strukturell ähnlich, unterscheiden sich aber in ihrer Substratspezifität und Funktion. Zentrales Element beider Komplexe ist die mTOR-Kinase. Für die Reproduktion von CMV ist v.a. mTORC1 relevant. Über die Phosphorylierung von S6K (p=70S6-Kinase) und 4E-BP1 (= eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1) kontrolliert mTORC1 die cap-abhängige Translation. Bei einer CMV-Infektion ist die Aktivität beider Proteinkomplexe erhöht, was zu einer erhöhten Translationsrate und einem erhöhten Metabo-

lismus führt und für die namensgebende Riesenzellbildung verantwortlich ist. Der daraus resultierende zelluläre Stress würde bei gesunden Menschen zur Aktivierung einer autoregulatorischen Stressantwort führen, die v.a. auf die Inaktivierung von mTORC1 abzielt, um die Translationsrate zu reduzieren und Energie zu sparen. Allerdings ist CMV in der Lage, die für das virale Wachstum negativen Aspekte der Stressantwort zu modulieren oder zu umgehen [2]. In einer Studie von Clippinger et al. wurde der komplexe Zusammenhang zwischen der Aktivität der mTOR-Proteinkomplexe und einer CMV-Infektion verdeutlicht [2]. Torin1, ein mTOR-Inhibitor, der sowohl mTORC1 als auch mTORC2 hemmt, konnte in humanen Fibroblasten nicht nur die virale DNA-Konzentration verringern, sondern reduzierte auch die Akkumulation viraler Proteine. Wurde nur mTORC1 inhibiert, verringerte sich ebenfalls die Akkumulation viraler Proteine, allerdings war der Zeitpunkt der mTOR-Hemmung entscheidend. Die stärksten Effekte auf die CMV-Infektion konnten erzielt werden, wenn mTORC1 in der frühen Replikationsphase (innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infektion) blockiert wurde. Bei Eingriffen zu späteren Zeitpunkten nahmen die antiviralen Eigenschaften ab, was dafür spricht, dass CMV zu Beginn einer Infektion von mTORC1 abhängig ist, mit zunehmender Infektionsdauer aber auch andere Reproduktionswege nutzen kann. So führt eine CMV-Infektion z.B. zu einer strukturellen Veränderung von mTORC2, sodass dessen Substratspezifität auf S6K und 4E-BP1 erweitert wird und somit die Funktionen von mTORC1 ersetzen kann [2].

Die Rolle der mTOR-Inhibitoren bei der viralen Reproduktion

Im Allgemeinen wird eine antivirale Prophylaxe bei Transplantationspatienten als geeignete Maßnahme zur Vermeidung von CMV-Infektionserkrankungen betrachtet. Neue klinische Studien weisen jedoch darauf hin, dass mTOR-Inhibitoren, die nach einer Transplantation als immunsuppressive Subs-

tanzen eingesetzt werden, auch das Risiko einer CMV-Erkrankung verringern könnten. Das könnte ein interessanter neuer Ansatz der CMV-Prävention für Transplantationspatienten sein, zumal Immunsuppressiva, die mTORC1 nicht blockieren, die Immunantwort auf CMV verzögern und somit das Risiko für eine Neuinfektion oder Reaktivierung des Virus erhöhen können.

So konnten Nashan et al. in einer Metastudie zeigen, dass die CMV-Infektionsrate bei einer immunsuppressiven Behandlung mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus oder Everolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva niedriger war [3].

Auch Andrassy et al. untersuchten in einer Metaanalyse den Effekt von mTOR-Inhibitoren auf das CMV-Risiko [4]. Die Patienten der untersuchten Studien erhielten entweder einen Calcineurin-Inhibitor (CNI) oder die mTOR-Inhibitoren Sirolimus oder Everolimus in Kombination mit einem CNI. Es zeigte sich ein 2,45-fach höheres CMV-Risiko bei Patienten, die nur mit CNI behandelt wurden.

Eine mögliche Ursache für diese Ergebnisse liegt in der immunsuppressiven Wirkung der mTOR-Inhibitoren, die auf einer Hemmung der mTORC1-Aktivität beruht, zumal die T-Zellen-Proliferation von der mTORC1-gesteuerten Translation abhängig ist. Dass CMV in der frühen Replikationsphase ebenfalls von mTORC1 abhängig ist, könnte der Grund für das verringerte CMV-Risiko bei Transplantationspatienten sein, die mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden. Dabei zeigte sich ein Benefit v.a. bei den Patienten, die eine de novo Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhielten oder sehr früh auf eine mTOR-Inhibitor-Therapie eingestellt wurden [4]. Björn Nashan

Literatur

- 1 Ho M. Rev Infect Dis 1990; 12 Suppl 7: S701–710
- 2 Clippinger AJ, Maguire TG, Alwine JC. J Virol 2011; 85: 3930–3939
- 3 Nashan B, Gaston R, Emery V et al. Transplantation 2012; 93: 1075–1085
- 4 Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M et al. Transplantation 2012; 94: 1208–1217