

Zur Untersuchung der Masernvirus-spezifischen, zytotoxischen ($CD8^+$) T-Lymphozyten wurden zwei Tiermodelle der Masernvirusenzephalitis benutzt. Nach intrazerebraler Infektion ist die Morbidität und Mortalität verschiedener Inzuchtstämme von Ratten und Mäusen unterschiedlich hoch.

In Lewisratten scheint die CTL Antwort kaum eine Rolle bei der Bekämpfung der Masernvirusenzephalitis zu spielen. In Zellkultur ist kaum eine MV-spezifische Lyse nachzuweisen und eine Depletion von CTL beeinflusst den Krankheitsverlauf nicht. Immunisierte Tiere überstehen nach Depletion eine MV Infektion ohne Komplikationen. Das deutet auf eine wichtige Funktion von Th-Zellen bei der Überwindung der Infektion hin.

Im Maussystem ist die zytotoxische Reaktion jedoch eminent wichtig für die Überwindung der Masernenzephalitis. Die für eine Masernvirusenzephalitis relativ unempfindliche Balb/c Maus ($H-2^d$) bilden zytotoxische T-Lymphozyten, während in den empfindlichen Mausstämmen C57BL/6 und C3H sich nur eine schlechte zytotoxische Immunantwort entwickelt.

Die CTL der Balb/c Maus sind im Gegensatz zu Beobachtungen im Humansystem unabhängig vom Infektionsweg oder vom Zeitpunkt der Entnahme $CD8^+$. $CD4^+$ T-Zellen haben nur eine schwache zytotoxische Kapazität. Die zytotoxischen T-Zellen erkennen das Nukleokapsidprotein als das Hauptantigen und gelegentlich auch das Hämagglutinin. Die Erkennung ist an den MHC Haplotyp gebunden, da auch für DBA/2 Mäuse ($H-2^d$) das N-Protein das Hauptantigen ist.

Die CTL von C3H und C57BL/6 Mäusen erkennen keine mit MV, sondern nur mit VacN bzw. VacH infizierte Zielzellen. Die Ursache dafür ist in der mangelnden Antigenpräsentation durch die MHC I Moleküle zu suchen, da Tiere der F1-Generation (Balb/c x C3H) nur CTL bilden, die Masernvirus-infizierte Balb/c-Zielzellen erkennen können. Benutzt man Fibroblasten aus Tieren der F1-Generation als Zielzellen, so werden diese nur von CTL der Balb/c Maus lysiert.

Eine mit einem MHC-Molekül der Balb/c Maus transfizierte C3H-Zielzelle wird von Masernvirus-spezifischen Balb/c CTL erkannt. Die MHC-identische CBA Maus bildet dieselbe mangelhafte zytotoxische Immunantwort gegen Masernvirus wie die C3H Maus aus.

Das nicht strukturelle V-Protein wurde in einen Vakziniavirusvektor kloniert und auf seine immunologische Bedeutung untersucht. Es kann zwar Antikörper und CD4⁺ T-Zellen, aber keine zytotoxische Immunantwort induzieren und vermittelt in Protektionsexperimenten keinen Schutz.

Diese Untersuchungen zeigen, daß der zytotoxischen Immunantwort im Mausmodell im Gegensatz zum Rattenmodell eine wichtige Rolle bei der Überwindung der Erkrankung zukommt. Mausstämme mit einer hohen Mortalität können keine reguläre zytotoxische Immunantwort gegen das Masernvirus ausbilden. Dieser Immundefekt beruht auf der mangelhaften Antigenpräsentation durch die MHC I-Moleküle.

Pathogenetic Relevance of Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) in Measles Virus-Induced Encephalitis in Two Animal Models

8 Summary

The cytotoxic immune response following measles virus (MV) infection was investigated in two animal models. After intracerebral infection there are clear species and strain differences in levels of morbidity and mortality.

In Lewis rats, CD8⁺ cytolytic T lymphocytes (CTL) did not appear to play a major role in the anti-viral immune response. Specific lysis of MV infected cells in culture by lymphocytes derived from infected animals was barely detectable. The lethal outcome of MV infection seen in Lewis rats was unaltered by prior depletion of CD8⁺ T cells. Moreover, rats pre-immunized with MV mounted a protective immune response which persisted even in CD8⁺ T cell depleted animals. These data point towards an important function for CD4⁺ T cells in overcoming the infection.

In mice CD8⁺ CTL were a very important component of the immune response to MV-induced encephalitis and the ability to generate CTL appeared to correlate with the resistance or susceptibility of mice to MV-infection. Mice with low susceptibility such as the Balb/c strain (H-2^d) generated CTL, whereas the highly susceptible strains, C3H (H-2^k) and C57BL/6 (H-2^b) produced very poor CTL responses.

Unlike the response in humans to MV-infection, CTL were usually CD8⁺ and the generation of the cells was independent of the route of infection or the time post infection. CD4⁺ CTL were generally only weakly lytic. The nucleocapsid protein was the major antigen recognized by Balb/c CTL, although in some experiments the hemagglutinin was also recognized. MHC haplotype appeared to influence the antigenic specificity, as CTL from DBA/2 mice (H-2^d) also

predominantly recognize the nucleocapsid protein.

CTL from C3H and C57BL/6 mice did not lyse MV infected target cells. Targets infected with recombinant vaccinia viruses expressing the nucleocapsid or hemagglutinin were lysed however, but levels of cytotoxicity were still low, suggesting inefficient antigen presentation of MV proteins by the MHC molecules of the H-2^k and H-2^b haplotype. The following data further support this conclusion: 1. (Balb/c x C3H) F1 animals only generated CTL recognizing MV infected Balb/c targets. 2. Fibroblasts from F1 animals were only lysed by Balb/c CTL. 3. A C3H target cell transfected with the L^d gene of Balb/c mice was recognized by Balb/c CTL. MHC-identical CBA mice demonstrated the same poor CTL response against MV as the C3H strain.

The non-structural V protein of MV was cloned into a vaccinia virus vector and was tested for its immunological properties by infection of Balb/c mice with the VacV construct. In these animals antibodies against the V protein and proliferative T cell responses against whole MV were generated, but not CTL. Pre-infection of mice and rats with VacV did not result in induction of protective immunity to subsequent intracerebral infection with MV.

In conclusion, these experiments show that, in contrast to rats, CD8⁺ CTL play a major role in the anti-viral immune response towards MV induced encephalitis in mice. In the latter species, inbred strains with a high mortality rate following MV infection generate a poor CTL response towards MV and this appears to be due to a defective presentation by MHC class I molecules of the haplotypes present in these susceptible strains.