Antigen-spezifische T-Zell-Funktion

Hintergrund und diagnostische Bedeutung des Immune Monitoring (IF1)

mit Effektorantwort ex vivo und Immun-Reserve unter IL-2

Einführung

Herpesviren wie CMV, EBV und VZV verbleiben nach der Erstinfektion lebenslang im Körper. Ob sie latent bleiben, hängt wesentlich von virusspezifischen T-Zellen ab. Bei Post-COVID, ME/CFS und anderen Post-Infekt-Syndromen finden sich Hinweise auf Herpesvirus-Reaktivierungen und auf erschöpfte T-Zellen.

Das IF1-Profil misst die T-Zell-Antwort gegen definierte virale Antigene auf zwei Ebenen: die sofort abrufbare Effektorantwort (Teil 1) und die Immun-Reserve, also die Fähigkeit des Gedächtnisses, unter niedrig dosiertem IL-2 zu expandieren (Teil 2). Erst der Vergleich beider Ebenen unterscheidet ein fehlendes, ein ruhendes, ein intaktes und ein erschöpftes Gedächtnis. Der Immune Monitor (IF1.11) prüft ergänzend die globale Stimulierbarkeit.

Klinische Einsatzgebiete

- Post-COVID-Syndrom
- Post-Vakzin-Syndrome
- ME/CFS und chronische Fatigue-Syndrome
- Verdacht auf EBV-, CMV- oder VZV-Reaktivierung
- Rezidivierender Herpes zoster
- Rezidivierende oder chronische Infekte
- Beurteilung der Impfantwort (SARS-CoV-2, VZV)
- Immunseneszenz und Immunalterung
- Vor und unter immunmodulierender Therapie
- Prävention, Healthy Aging und Longevity-Medizin
- Verlaufskontrolle der zellulären Immunität

Büroanschrift:

MMD GmbH & Co. KG
Breiter Weg 10A
39104 Magdeburg

Telefon:
(0391) 5353797

E-Mail:
mmd@mmd-web.de

Laboranschrift:

MMD GmbH & Co. KG
Im ZENIT II
Brenneckestr. 20
39118 Magdeburg

Telefon:
(0391) 6117 209

E-Mail:
labor@mmd-web.de

Geschäftsführer:
Prof. Dr. habil. Brigitte König
Rüdiger Berndt

www.mmd-labor.de

Praktischer Nutzen in der ärztlichen Anwendung

- **Objektivierbarkeit:** zelluläre Immunität gegen persistierende Viren funktionell messbar machen.
- **Differenzierung:** Unterscheidung zwischen fehlender, ruhender, intakter und erschöpfter T-Zell-Antwort.
- **Reaktivierungsbeurteilung:** Einordnung serologischer Reaktivierungshinweise (z. B. EBV-EA-D-IgG) auf zellulärer Ebene.
- **Therapielenkung:** Entscheidungshilfe für immunmodulierende, antivirale oder mikronährstoffbasierte Therapieansätze.
- **Verlaufskontrolle:** Wiederholung nach 3–6 Monaten erlaubt die Beurteilung von Therapieeffekten auf Grundlage messbarer Veränderungen.

Messprinzip

Die Zellen werden mit überlappenden Peptidpools viraler Antigene stimuliert. Ausgelesen wird die Zahl IFN-γ-sezernierender T-Zellen im ELISpot, normiert auf CD3-positive Zellen. Teil 1 und Teil 2 nutzen dieselben Antigene und denselben Readout, damit beide Werte direkt vergleichbar sind.



Teil 1 – Antigen-spezifische Immunität (ex vivo)

Teil 1 erfasst die zum Zeitpunkt der Blutentnahme vorhandenen **Effektor-Memory-T-Zellen** (T_{EM}, T_{EMRA}), die nach Kurzzeitstimulation sofort IFN-γ freisetzen. Der Befund beschreibt die aktuelle Abwehrleistung gegen das jeweilige Virus.

Virus / Modul	Antigene	Interpretation / klinische Relevanz
CMV *IF1.1 · Heparin*	IE-1, pp65	Kontrolle der latenten CMV-Infektion; hohe Frequenzen bei CMV-Memory-Inflation als Marker der Immunalterung
EBV latent *IF1.2 · Heparin*	EBNA-1, LMP-2A, EBNA-3A/B/C	Kontrolle latent infizierter, EBV-transformierter B-Zellen
EBV lytisch *IF1.3 · Heparin*	BZLF1, BRLF1, BMLF1, gp350	Antwort auf Reaktivierung bzw. lytische Replikation; Vergleich mit EBV latent zeigt, ob Reaktivierungen kontrolliert werden
SARS-CoV-2 *IF1.4 · Heparin*	Spike S1/S2, Spike-RBD, RBD Omicron, Membranprotein, Nukleokapsid	Spike-Antwort nach Infektion oder Impfung; Antwort gegen M und N nur nach Infektion – Unterscheidung von Infektions- und Impfimmunität
VZV *IF1.5 · Heparin*	gE/gI, IE62/IE63	Zelluläre Kontrolle der VZV-Latenz; Abschätzung des Zosterrisikos und der Impfantwort

Teil 2 – Immun-Reserve (IL-2-Expansion)

Teil 2 stimuliert mit denselben Antigenen unter Zusatz von **niedrig dosiertem IL-2**. Dadurch werden zusätzlich **zentrale Gedächtniszellen** (T_{CM}) erfasst, die kaum Sofortfunktion, aber eine hohe Proliferationsreserve besitzen und erst nach IL-2-gestützter Expansion sichtbar werden. Ex vivo- und IL-2-Antwort korrelieren häufig nicht und liefern unterschiedliche, sich ergänzende Informationen.

Da außer IL-2 keine weiteren Zytokine zugesetzt werden, wird die Expansion vorhandener Gedächtniszellen gemessen, nicht ein Neu-Priming naiver Zellen. Bei

chronischer Antigenexposition kann IL-2 erschöpfte virusspezifische T-Zellen teilweise reaktivieren; die IL-2-Antwort zeigt damit, ob ein Gedächtnis noch mobilisierbar ist.

Virus / Modul	Antigene	Interpretation / klinische Relevanz
CMV *IF1.6 · Heparin*	IE-1, pp65	Proliferationsreserve CMV-spezifischer Zellen; geringe Reserve bei hoher Effektorfrequenz spricht für terminale Differenzierung
EBV latent *IF1.7 · Heparin*	EBNA-1, LMP-2A, EBNA-3A/B/C	Belastbarkeit der Langzeitkontrolle latent infizierter B-Zellen
EBV lytisch *IF1.8 · Heparin*	BZLF1, BRLF1, BMLF1, gp350	Reserve gegen Reaktivierungen; fehlende oder erschöpfte lytische Reserve bei erhaltener latenter Antwort spricht für unzureichende Reaktivierungskontrolle
SARS-CoV-2 *IF1.9 · Heparin*	Spike S1/S2, Spike-RBD, RBD Omicron, Membranprotein, Nukleokapsid	Ruhendes Gedächtnis nach länger zurückliegender Infektion oder Impfung; Hinweis auf Erschöpfung bei persistierender Antigenlast
VZV *IF1.10 · Heparin*	gE/gI, IE62/IE63	Belastbarkeit der Zosterkontrolle, besonders im Alter und unter Immunsuppression

Die Immun-Reserve beinhaltet Teil 1und wird gemeinsam interpretiert.

Globale Immunfunktion – Immune Monitor

Virus / Modul	Antigene	Interpretation / klinische Relevanz
Immune Monitor *IF1.11 · Heparin*	Standardisierte Stimulation zur Beurteilung der angeborenen und adaptiven Immunfunktion	Globale Funktionskontrolle: Eine niedrige virusspezifische Antwort ist nur dann als spezifischer Defekt interpretierbar, wenn die unspezifische Stimulierbarkeit erhalten ist

Befundlogik

Für jedes Antigen werden die IFN-γ-Spots in Teil 1 und Teil 2 angegeben sowie der **Expansionsindex**: Spots unter Antigen + IL-2 (abzüglich IL-2-Kontrolle) geteilt durch Spots unter Antigen ex vivo (abzüglich Mediumkontrolle). Die Ergebnisse werden als Muster interpretiert:

Muster	Expansionsindex	Einordnung
Intaktes Gedächtnis *Teil 1 positiv · Teil 2 deutlich höher*	Expansionsindex hoch	Effektor- und zentrale Gedächtniszellen vorhanden; gut kontrollierte Latenz
Ruhendes Gedächtnis *Teil 1 negativ · Teil 2 positiv*	Expansionsindex > 1	Zentrales Gedächtnis ohne aktuelle Effektoraktivität, z. B. nach länger zurückliegender Infektion oder Impfung
Effektordominiert *Teil 1 positiv · Teil 2 etwa gleich*	Expansionsindex ≈ 1	Geringe Reserve bei chronischer Antigenstimulation oder terminaler Differenzierung (z. B. CMV-Memory-Inflation)
Erschöpfung *Teil 1 hoch · Teil 2 niedriger*	Expansionsindex < 1	Hinweis auf Erschöpfung oder aktivierungsinduzierten Zelltod bei hoher Antigenlast; bei EBV lytisch Verdacht auf aktive Reaktivierung
Keine Antwort *Teil 1 negativ · Teil 2 negativ*	–	Kein nachweisbares Gedächtnis (Serostatus prüfen) oder ausgeprägte Funktionsstörung (Immune Monitor beachten)

Das IF1-Profil ist ein funktionelles Profil: Es liefert keine diagnosedefinierenden Grenzwerte, sondern eine mechanistische Einordnung im klinischen Kontext und eine messbare Grundlage für die Verlaufskontrolle. Es ersetzt weder Erregernachweis (PCR) noch Serologie.

Präanalytik – kurz

Pro Modul wird 1 × 7,5 ml Heparinblut benötigt; Teil 1 und Teil 2 desselben Virus sollten aus derselben Entnahme stammen. Das Röhrchen wird nicht zentrifugiert, nicht gekühlt und nicht eingefroren und bei Raumtemperatur über Nacht versandt. Blutentnahme bei Abholung durch GO! Express montags bis donnerstags, bei Eigenversand montags bis mittwochs, jeweils nicht vor einem Feiertag; die Probe muss innerhalb von 24 Stunden im Labor sein. Abnahmedatum und -uhrzeit sind Pflichtangaben, da sie in die präanalytische Qualitätsbewertung eingehen. Bitte laufende immunsuppressive Medikation (Kortikosteroide, Calcineurin-Inhibitoren, Biologika) angeben, da sie beide Teile beeinflusst.

Ausgewählte Literatur

1. Calarota SA, Baldanti F. Enumeration and characterization of human memory T cells by enzyme-linked immunospot assays. Clin Dev Immunol. 2013;2013:637649.

2. Todryk SM, Pathan AA, Keating S, et al. The relationship between human effector and memory T cells measured by ex vivo and cultured ELISPOT following recent and distal priming. Immunology. 2009;128(1):83–91.

3. Keating SM, Bejon P, Berthoud T, et al. Durable human memory T cells quantifiable by cultured enzyme-linked immunospot assays are induced by heterologous prime boost immunization and correlate with protection against malaria. J Immunol. 2005;175(9):5675–80.

4. Jerome JR, Wilson KL, Fialho J, et al. Optimisation of the cultured ELISpot/Fluorospot technique for the selective investigation of SARS-CoV-2 reactive central memory T cells. Front Immunol. 2025;16:1547220.

5. West EE, Jin HT, Rasheed AU, et al. PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells. J Clin Invest. 2013;123(6):2604–15.

6. Fülöp T, Larbi A, Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. Front Immunol. 2013;4:271.

7. Klein J, Wood J, Jaycox JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. Nature. 2023;623:139–48.

8. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. J Clin Invest. 2023;133(3):e163669.

9. Iu DS, Maya J, Vu LT, et al. Transcriptional reprogramming primes CD8+ T cells toward exhaustion in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2024;121(50):e2415119121.

Fazit

Das IF1-Profil macht die zelluläre Immunität gegen CMV, EBV, SARS-CoV-2 und VZV auf zwei Ebenen messbar: als aktuelle Effektorantwort und als Immun-Reserve des Gedächtnisses. Es unterscheidet fehlende, ruhende, intakte und erschöpfte T-Zell-Antworten und schafft damit eine Grundlage für gezielte Therapieentscheidungen und eine wissenschaftlich fundierte Verlaufskontrolle.

Auftragsformular IF1 – Antigen-Specific T-Cell Function (https://www.mmd-labor.de/de/service/Auftragsformulare/)