HIV-Reservoire außerhalb des T-Zellpools: Hindernisse für die Eradikation

Dr. rer. nat. Christine Kunze\*   
M.Sc. Alexander Herrmann\*   
M.Sc. Amelie Bauer\*   
Prof. Dr. rer. nat. Ruth Brack-Werner\*

\*Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Oberschleißheim

Titel Englisch:   
HIV reservoirs beyond the T-cell pool: Obstacles for eradication

Keywords:   
HIV latency, HIV reservoir, dendritic cells, monocytes/macrophages, astrocytes

Korrespondierender Autor:   
Prof. Ruth Brack-Werner   
Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Oberschleißheim   
Email: brack@helmholtz-muenchen.de   
Telefon: 089/31872923

HIV-Reservoire außerhalb des T-Zellpools: Hindernisse für die Eradikation

Seit den ersten Beschreibungen von HIV-positiven Patienten und deren Symptomen im Jahr 1981 hat sich die Infektion mit HIV zu einer Pandemie entwickelt. Obwohl es wirksame Medikamente (ART = anti-retrovirale Therapie) zur Behandlung einer HIV-Infektion gibt, bleiben Patienten lebenslang infiziert [1].   
Im Laufe einer Infektion wird das virale Genom in das Genom der Wirtszellen integriert und wird als sog. Provirus zum dauerhaften Bestandteil der Zelle. Das Provirus steuert die Expression sämtlicher viraler Bausteine, die zur Bildung und Freisetzung neuer HIV-Partikel benötigt werden. Neben dieser aktiven Replikation ist HIV auch in der Lage eine latente Infektion zu etablieren (Abbildung 1). Hierbei wird die Produktion neuer Viruspartikel durch Blockaden an verschiedenen Stellen des Replikationszyklus verhindert [2].   
ART-Medikamente sind in der Lage in die aktive Virusreplikation einzugreifen und damit die Verbreitung des Virus zu minimieren. Bei optimaler Behandlung eines Patienten kann die Viruslast im Blut unter das Detektionslimit klinischer Tests sinken. Wird die Behandlung jedoch unterbrochen, so steigt die Viruslast im Patienten erneut an. Der Grund hierfür sind HIV-Reservoire - langlebige, infizierte Zellpopulationen mit funktionsfähigen Proviren, die durch ART nicht eliminiert werden können. Häufig sind die Proviren in diesen Zellpopulationen latent, d.h. vorübergehend inaktiv. Sie können aber durch verschiedene Stimuli wieder aktiviert werden und somit erneut den Replikationszyklus des Virus steuern. Latent infizierte Zellen sind ein wesentliches Hindernis für die Eradikation des HI-Virus [3].

HIV-Reservoire im Körper   
Das am besten erforschte Reservoir sind CD4+ T-Zellen, insbesondere T-Gedächtniszellen. Darüber hinaus gibt es auch andere Zelltypen, die HIV-Reservoire bilden können und somit zur Verbreitung des Virus in unterschiedlichen Körperbereichen und Organen, wie z.B. dem Gehirn, beitragen (Abbildung 2). Das Vorhandensein verschiedener HIV-Reservoire im menschlichen Körper ist eine weitere Herausforderung für die HIV-Eradikation [4]. Es folgt eine kurze Übersicht von einigen Zelltypen außerhalb des T-Zellpools, die HIV-Reservoire bilden können.

*Makrophagen/Monozyten*Makrophagen und Monozyten sind myeloide Zellen, die eine Schlüsselrolle in der angeborenen Immunabwehr spielen. Insbesondere gewebsständige Makrophagen haben eine Reihe von Eigenschaften, die ihre Rolle als HIV-Reservoire nahelegen. Dazu zählen u.a. die Expression von HIV-Rezeptoren und Ko-Rezeptoren an der Zelloberfläche sowie ihre Langlebigkeit, die z.B. im Gehirn (Mikrogliazellen) mehrere Jahre betragen kann. Zudem sind Makrophagen weniger anfällig für einen durch die HIV-Infektion verursachten Zelltod als beispielsweise T-Zellen. Makrophagen verfügen über ein weites Arsenal an Mechanismen zur Restriktion der Virusreplikation [5]. So können infizierte Makrophagen Proviren sowohl in einem latenten als auch in einem aktiven, virusproduzierenden Zustand halten. Als phagozytierende Zellen können sie infektiöse HIV-Partikel aufnehmen und durch Zell-Zell Kontakt an T-Zellen weitergeben. Virus-infizierte Makrophagen wurden in vielen Geweben und Organen von HIV-infizierten Personen und SIV-Tiermodellen nachgewiesen. Dazu zählen u.a. Lunge (alveolare Makrophagen), Gehirn, Leber (Kupffer-Zellen), Darm, Urogenitaltrakt, Samenbläschen und Fettgewebe (Abbildung 2). Makrophagen an der genitalen Schleimhaut gehören neben den Dendritischen Zellen (s.u.) zu den ersten Immunzellen, mit denen das Virus in Berührung kommt. Insgesamt tragen Makrophagen wesentlich zur Etablierung von HIV-Reservoiren im Körper bei und können zu verschiedenen Organ-spezifischen Begleiterscheinungen der HIV-Infektion, z.B. neurologische Dysfunktionen, beitragen [6].

*Dendritische Zellen (DZ)*Dendritische Zellen (DZ) sind eine heterogene Zellgruppe, die in myeloide und plasmazytoide DZs unterteilt werden. Sie zählen zu den Antigen-präsentierenden Zellen und werden auch als Wächter des Immunsystems bezeichnet. DZ sind in verschiedenen Oberflächengeweben zu finden, wie z.B. Haut, Rachen, Gebärmutter, Anus und den inneren Schleimhäuten des Gastrointestinaltraktes. Nach Aufnahme und Prozessierung fremder Antigene migrieren DZ mit diesen Antigenen zu sekundären lymphatischen Organen, in denen sie z.B. T-Zellen aktivieren. Ein Teil der dendritischen Zellen kann von HIV infiziert werden und somit möglicherweise HIV-Reservoire bilden. Darüber hinaus tragen DZ zur Verbreitung des Virus im Körper bei, indem sie infektiöse Viruspartikel mittels spezieller Oberflächenmoleküle (DC-SIGN) binden und diese an CD4+ T-Zellen weitergeben [7,8].

*Astrozyten*Astrozyten sind die zahlreichsten Zellen im Gehirn und als terminal differenzierte Zellen sehr langlebig (Monate bis Jahre). *Ex vivo* Untersuchungen von Gehirngeweben HIV-infizierter Personen belegen das Vorkommen von HIV-Proviren in bis zu 19% der Astrozyten, auch in optimal therapierten Patienten [9]. *In vitro* Experimente zeigen die Langzeitinfektion von Astrozyten und ihre Fähigkeit durch Zell-Zell Kontakt das Virus an T-Zellen weiterzugeben. Astrozyten werden über einen CD4-unhabhängigen Weg infiziert. Während der Langzeitinfektion kann es zur kompletten proviralen Latenz kommen, die jedoch wie in T-Zellen aktivierbar ist [10]. Darüber hinaus gibt es eine weitere Form der Latenz, in der frühe HIV-Proteine (z.B. Tat, Nef) exprimiert werden, während die Expression von HIV-Strukturproteinen (z.B. Gag, Pol) verhindert wird. Astrozyten erfüllen innerhalb des ZNS eine Vielzahl von Funktionen. Dazu gehören u.A. die Aufrechterhaltung der Blut-Hirnschranke und die Nährstoffversorgung von Neuronen. Die HIV-Infektion von Astrozyten kann zu Schädigungen und Zelltod von Neuronen durch die Expression und Sekretion von neurotoxischen Proteinen wie z.B. Tat führen. Somit können infizierte Astrozyten neben ihrer möglichen Rolle als HIV-Reservoire zur Entstehung von neurologischen Symptomen in Patienten beitragen [11].

Forschungsansätze zur Eradikation von HIV-Reservoiren

Insgesamt lässt sich festhalten, dass HIV-Reservoire außerhalb des T-Zellpools eine bedeutende Rolle in der Persistenz und Pathogenese der HIV-Infektion darstellen. Da die herkömmliche Behandlung mit ART-Medikamenten in diesen Zellen unwirksam ist, gibt es eine Reihe von Forschungsansätzen, die sich mit der Eradikation/Inaktivierung dieser HIV-Reservoire beschäftigen (Abbildung 3).

*„shock & kill“*Das Ziel der shock & kill Methode ist die absichtliche Reaktivierung von latenten Proviren durch den Einsatz von LRAs (= latency reversing agents). Gleichzeitig soll die ART-Behandlung intensiviert werden um *de novo* Infektionen von Zellen durch die reaktivierten Reservoire zu verhindern. Zellen, in denen eine aktive HIV-Replikation stattfindet, würden dann entweder durch das Immunsystem oder aufgrund von zytopathischen Effekten der Virusreplikation getötet werden. Dieser Ansatz wurde bereits in Patienten getestet, es war jedoch nicht möglich HIV-Reservoire dauerhaft zu eliminieren [12].

*„block & lock“*Bei diesem Ansatz wird davon ausgegangen, dass eine Eradikation von HIV-Reservoiren nicht möglich ist. Als Alternative sollen die Reservoire dauerhaft „stillgelegt“ werden, z.B. mit Hilfe von Wirkstoffen die die Expression des Provirus blockieren (z.B. Tat-Inhibitor Didehydro-Cortistatin A) oder anderweitig in die Virusexpression eingreifen. *In-vitro* Experimente belegen, dass es möglich ist Reservoire auf diese Weise dauerhaft still zu legen, inwieweit sich ein solcher Ansatz aber auf Patienten übertragen lässt, ist nicht erwiesen [12].

*„hit & cut“*Durch die ständige Weiterentwicklung verschiedener Genomeditierungsysteme ist der „hit & cut“ Ansatz in den letzten Jahren stark vorangetrieben worden. Mit Hilfe von CRISPR/Cas9, TALENs und Znf-Nukleasen ist es möglich die DNA-Sequenz des Provirus zielgerichtet anzusteuern, zu schneiden und damit zu zerstören. Der Schnitt führt entweder zu Sequenzveränderungen und zur Inaktivierung des Provirus oder zur gänzlichen oder teilweisen Entfernung des Provirus aus dem Wirtsgenom. Damit wäre die Zelle von der Infektion „geheilt“. Ein wichtiger Aspekt bei diesem Ansatz ist, dass die Genomeditierungssysteme mittels viraler Vektoren in Reservoirzellen eingebracht werden müssen. Somit ist auch ein erhöhter Forschungsbedarf bei der Entwicklung von sicheren viralen Vektoren nötig [13].

Fazit für die Praxis:

* Neben CD4+ T-Zellen gibt es eine Vielzahl an Zelltypen, die HIV-Reservoire bilden können (u.a. Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen, Astrozyten). HIV-Reservoire sind im ganzen Körper verteilt.
* HIV-Reservoire tragen zur chronischen Viruslast und zur Pathogenese von HIV bei und können zu eigenständigen klinischen Symptomen im Patienten führen (z.B. HAND – HIV-associated neurocognitive disorders).
* Neue Forschungsansätze zielen darauf ab, innovative Strategien zur Eliminierung bzw. Inaktivierung von HIV-Reservoiren zu entwickeln.

Legenden für Abbildungen:

Abb. 1: HIV ist in der Lage eine latente Infektion zu etablieren, welche unter bestimmten Bedingungen wieder reaktiviert werden kann [14].

Abb. 2: HIV-Reservoire können in verschiedenen Geweben des menschlichen Körpers gefunden werden [14].

Abb. 3: Verschiedene Ansätze zur Bekämpfung von latenten HIV-Reservoiren [14].

Literatur

[1] Modrow S, Falke D, Truyen U. Molekulare Virologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin 2003

[2] Siliciano RF, Greene WC. HIV Latency. Cold Spring Harbor Laboratory Press 2011;1:a007096

[3] Eisele E, Siliciano RF. Redefining the Viral Reservoirs That Prevent HIV-1 Eradication. Immunity 2012; 37(3): 377–388

[4] Svicher V, Ceccherini-Silberstein F, Antinori A, Aquaro S, Perno CF. [Understanding HIV compartments and reservoirs.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729094) Curr HIV/AIDS Rep 2014; 11(2):186-94

[5] Koppensteiner H, Brack-Werner R, Schindler M. [Macrophages and their relevance in Human Immunodeficiency Virus Type I infection.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23035819) Retrovirology 2012; 9:82

[6] Kandathil AJ, Sugawara S, Balagopal A. [Are T cells the only HIV-1 reservoir?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998285) Retrovirology 2016; 13(1):86

[7] Alexaki A, Liu Y, Wigdahl B. Cellular Reservoirs of HIV-1 and their Role in Viral Persistence. Cold Spring Harb Perspect Med 2011;1:a007096

[8] Posch W, Lass-Flörl C and Wilflingseder D. Role of Dendritic Cell Subsets on HIV-Specific Immunity. Current Perspectives in HIV Infection 2013

[9] Brack-Werner R. Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. AIDS 1999; 13(1):1-22

[10] Schneider M, Tigges B, Meggendorfer M, Helfer M, Ziegenhain C, Brack-Werner. AIDS 2015; 29(10):1147-59

[11] King JE, Eugenina EA, Brucknera CM, Bermanab JW. HIV tat and neurotoxicity. Microbes and Infection 2006; 8(5):1347-1357

[12] Gallo RC. Shock and Kill with Caution. Science 2016; 354(6309):177-178

[13] Khalili K, Kaminski R, Gordon J, Cosentino L, Hu W. Genome editing strategies: potential tools for eradicating HIV-1/AIDS. Journal of NeuroVirology 2015; 21(3): 310-321

[14] Abbildungen wurden in Zusammenarbeit mit http://www.somersault1824.com/ angefertigt. Letzter Aufruf: 05.02.2018