

Virologische und immunologische Grundlagen 2002

Von A. RUBBERT, Köln

Fortschritte bei der Erforschung der HIV-Pathogenese haben in den letzten Jahren zu einer verbesserten und gezielteren Therapie HIV-infizierter Patienten geführt. Seit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes AIDS und der Entdeckung des HI-Virus sind mittlerweile fast zwei Jahrzehnte vergangen. Trotz aller wissenschaftlichen Erkenntnisse schreitet die Epidemie insbesondere in Ländern der Dritten Welt nahezu unbeeinflusst voran.

Präventivprogramme und perinatale Interventionsstrategien erreichen bislang leider nur eine Minderheit der Betroffenen. Die Forderung nach einer effektiven prophylaktischen Vakzine ist daher auch weiterhin imminent. Die Therapiemöglichkeiten in Nordamerika und Europa haben sich zunehmend verbessert; neue antiretrovirale Substanzen erweitern das therapeutische Spektrum. Limitierend sind allerdings auch weiterhin die Nebenwirkungen insbesondere bei der Langzeittherapie sowie die Entwicklung resistenter Mutanten und die Tatsache, dass HAART alleine keine Eradikation von HIV ermöglichen wird. Umso mehr entwickelt sich die Hoffnung, aus der Kenntnis individualspezifischer Faktoren therapeutische Ansätze abzuleiten und prognostische Marker zu identifizieren, die erlauben, das vorhandene therapeutische Arsenal mit besserer Effektivität und geringerer Toxizität einzusetzen.

Untersuchungen sowohl am Menschen wie auch im Tiermodell zeigen, dass bei gleicher Virusquelle verschiedene Individuen einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf aufweisen. Wesentliche Faktoren der Immunantwort gegen HIV sind einerseits die spezifische und unspezifische Immunantwort gegen HIV, andererseits das genetische „make-up“ eines Individuums, welches sich in verschiedenen HLA-Determinanten sowie Polymorphismen von Chemokinen, Zytokinen sowie ihrer Rezeptoren äußern kann.

Die Entwicklung einer spezifischen Immunantwort gegen HIV ist ihrerseits aber vom HLA-Muster eines Individuums geprägt: Antigen-präsentierende Zellen können HIV-Antigene in „Gruben“ der HLA Klasse I-Moleküle so darbieten, dass CD8-T-Lymphozyten entweder optimal, suboptimal oder gar nicht aktiviert werden. Aus dieser Erkenntnis heraus wurden in großen Patientenkohorten HLA-Muster identifiziert, die mit einem günstigen oder ungünstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert sind. Allein das HLA-Muster bedingt den günstigen Verlauf bei 40 % aller Langzeitüberlebenden. Homozygotie für HLA Bw4 gilt dabei als protektiv, allerdings wird ansonsten eine Heterozygotie der HLA Klasse I Loci versus einer Homozygotie als günstig angesehen (CARRINGTON et al. 1999).

Bereits 1996 beschrieb KASLOW, dass HLA B14, B27, B51 und B57 sowie C8 mit einem langsameren Fortschreiten des Immundefektes assoziiert. HLA A23, B37 und B49 waren hingegen mit einem raschen Progress vergesellschaftet. Alle Patienten mit HLA B35 waren nach acht Jahren an AIDS erkrankt. Neuere Untersuchungen zeigen, dass nicht übereinstimmende HLA Klasse I-Antigene („Mismatch“) zwischen HIV-diskordanten Paaren einen protektiven Effekt haben (LOCKETT et al. 2001). Für HLA B57 konnte nachgewiesen werden, dass tatsächlich HLA B57-restringierte CTL gegen HIV-Peptide vorhanden sind. Bedacht werden muss jedoch, dass die Identifikation von HLA Antigenen bzw. Peptiden, die bei HIV-infizierten Patienten mit einem günstigen Verlauf assoziiert sind, nicht notwendigerweise auch sinnvolle Peptide sind, um eine protektive Immunantwort im Sinne einer Vakzinierung zu induzieren. So konnten KAUL und Mitarbeiter in diesem Jahr zeigen, dass CD8+-T-Lymphozyten HIV-exponierter, aber nichtinfizierter Afrikanerinnen andere Epitope erkennen als CD8+-T-Lymphozyten HIV-infizierter Afrikanerinnen. Offensichtlich kann es zu einem Verlust einer Epitopspezifität nach Serokonversion kommen.

HLA Klasse II-Antigene sind für die Immunantworten von CD4+-T-Zellen wesentlich. Bereits 1997 konnte ROSENBERG zeigen, dass HIV-Patienten mit günstigem Langzeitverlauf HIV-spezifische CD4+-T-Zellen aufweisen. Die Identifikation protektiver bzw. ungünstiger HLA Klasse II ist noch weniger gut charakterisiert. An Kohorten von vertikal infizierten Kindern und HIV-infizierten Erwachsenen (KEET et al. 1999) zeigte sich ein protektiver Effekt von HLA DR13. MALHOTRA konnte vor wenigen Monaten bei HAART behandelten Serokonvertern gag Peptide identifizieren, die an HLA DR13 binden.

Polymorphismen von Chemokinen (SDF-1) und ihrer Rezeptoren wurden bereits vor einigen Jahren als wesentliche Determinanten des Krankheitsverlaufes identifiziert. Chemokinrezeptoren sind ihrerseits an G-Proteine gekoppelt, die die intrazelluläre Signaltransduktion vermitteln. Dabei wurde eine Mutation der $\beta 3$ Untereinheit der G-Proteine identifiziert, die sich insbesondere bei Patienten mit raschem Progress der Erkrankung nachweisen lässt (SIFPERT et al. 2001).

Neben den Chemokinen beeinflussen wahrscheinlich auch Zytokine die endogene HIV-Replikation. Dabei können proinflammatorische Zytokine wie TNF, IL-6, IL-2, IL-4, IL-1 oder GM-CSF die Virusreplikation stimulieren, andere Zytokine wie IL-10, IFN- α und - β sowie IL-16 die Virusreplikation inhibieren. Patienten, die genetisch be-

dingt wenig IL-10 produzieren, zeigen einen ungünstigen Verlauf der HIV-Infektion (SHIN et al. 2000), ebenso wie Patienten mit genetisch bedingt erhöhter Produktion von IL-6 (FOSTER et al. 2000). Zwischenzeitlich wurden daher auch zahlreiche Polymorphismen von anderen Zytokinen mit möglichem Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion identifiziert.

Interessanterweise scheinen Gene auch die Manifestation HAART-assoziiertes Nebenwirkungen zu bestimmen. So konnte MISEREZ (2001) zeigen, dass eine Mutation in einem Gen, welches für einen Cholesterol-/Triglyceridregulator kodiert, mit einer HAART-induzierten Hyperlipoproteinämie korreliert.

Die bislang identifizierten genetischen Faktoren sind so zahlreich, dass es schon aus statistischen Gründen unwahrscheinlich erscheint, dass es jemals gelingt, den Einfluss und Stellenwert aller Gene in einer Kohorte zu untersuchen. Der praktische Wert einer entsprechenden genetischen Testung ist daher aktuell noch unklar und im Einzelfall auch nur bedingt hilfreich. Die Weiterentwicklung der Chip-Technologie lässt jedoch an die Möglichkeit denken, per Chip ein individuelles und für die HIV-Infektion relevantes Genmuster zu erstellen.

Zytotoxische CD8⁺-T-Zellen erkennen und eliminieren virusinfizierte Zellen. Nicht nur bei der HIV-Infektion, sondern auch bei zahlreichen anderen Virusinfektionen ist ihr protektiver Stellenwert daher etabliert. Sowohl Langzeitüberlebende mit HIV wie auch HIV-exponierte, aber nicht infizierte Personen zeigen eine ausgeprägte CTL-Antwort. Der Nachweis einer CTL-Antwort korreliert mit der Suppression der Plasmavirämie nicht nur im Rahmen der initialen Serokonversion, sondern auch in Therapiepausen.

Unklar ist, warum diese zumindest temporär effektive CTL-Antwort im Verlauf der Erkrankung nachlässt. Einerseits ist das Auftreten von „escape“ Mutanten beschrieben, die durch Mutationen eine Erkennung durch CTL nicht mehr ermöglichen. Das nef-Protein kann seinerseits HLA Klasse I-Antigene herunterregulieren und ein Erkennen via CD8⁺-T-Zellen verhindern. Interessanterweise zeigen CTL einen Mangel an Perforin trotz erhaltener Chemokin- und Zytokinsekretion sowie einen unreifen Phänotyp (CD27 Expression) (CHAMPAGNE et al. 2001). CD8⁺-T-Zellen können ihrerseits auch von HIV infiziert werden

(SAHA et al. 2001), was eventuell einige dieser Beobachtungen erklären könnte. Unklar ist dabei, ob CD8⁺-Zellen eventuell temporär CD4 exprimieren können und welche Corezeptoren die Infektion von CD8⁺-T-Zellen vermitteln. Eigene Untersuchungen mit Hilfe der UFISH Methode (bei der intrazellulär HIV RNA nachgewiesen werden kann) konnten zeigen, dass infizierte CD8⁺-T-Zellen bei den meisten HIV-infizierten Patienten sowohl im peripheren Blut wie auch im lymphatischen Gewebe nachgewiesen werden können. Es bleibt abzuwarten, ob CD8⁺-T-Zellen als neu identifizierte Targetzellen potentielle Reservoirzellen unter HAART darstellen können.

Literatur

- CARRINGTON M, NELSON GW, MARTIN MP et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999; 28: 1748–1752
- CHAMPAGNE P, OGG GS, KING AS et al. Skewed maturation of memory HIV-specific CD8 T lymphocytes. *Nature* 2001; 410: 106–111
- FOSTER CB, LEHRNBECHER T, SAMUELS S et al. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. *Blood* 2000; 96: 2562–7
- KASLOW RA, CARRINGTON M, APPLE R et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2: 405–411
- KAUL R, ROWLAND-JONES SL, KIMANI J et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. *Immunol Lett* 2001; 79: 3–13
- KEET IP, TANG J, KLEIN MR et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999; 180: 299–309
- LOCKETT SF, ROBERTSON JR, BRETTLE RP et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 277–80
- MISEREZ AR, MULLER PY, BARELLA L et al. A single nucleotide polymorphism in the sterol-regulatory element-binding protein 1c gene is predictive of HIV related hyperlipoproteinemia. *AIDS* 2001; 15: 2045–2049
- ROSENBERG ES, BILLINGSLEY JM, CALIENDO AM, BOSWELL SL, SAX PE, KALAMS SA, WALKER BD. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278: 1447–50
- SAHA K, ZHANG J, GUPTA A et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8⁺ T lymphocytes using CD8 as a receptor. *Nat Med* 2001; 7: 65–72
- SHIN HD, WINKLER C, STEPHENS JC et al. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:14467–14472
- SIFFERT W, ESSER S, BROMEN K et al. G protein β3 subunit 825 T allele is strongly predictive for accelerated progression to AIDS. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001; Abstract 208