

## INHALT

### NACHWUCHSGRUPPEN DER HIV-FORSCHUNG STELLEN SICH VOR

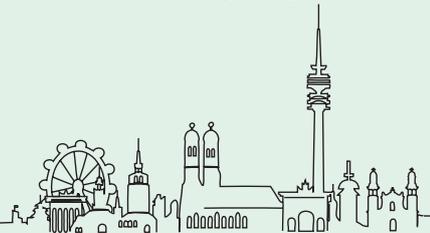
- ▶ Neue Immuntherapien der Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML)  
 Dr. med. Angelique Hölzemer, PhD,  
 Friederike Reinsberg S. 2
- ▶ HIV-Impfstoff-Design – können wir Antikörper auf Regionen viraler Vulnerabilität lenken?  
 Dr. rer. nat. Kathrin Held,  
 PD Dr. rer. nat. Christof Geldmacher,  
 Cand. med. Augusta Horvath S. 4
- ▶ Spezies-spezifische Wechselwirkungen zwischen Wirt und Retroviren  
 PD Dr. rer. nat. habil. med.  
 Hanna-Mari Baldauf S. 10

### FÜR SIE GELESEN

- ▶ Humane Endogene Retroviren – der Feind (und Freund) in uns  
 Dr. rer. nat. Christopher Dächert S. 8

### DER KLINISCHE FALL

- ▶ Trotz allem – leben!  
 Schirin Bogner,  
 PD Dr. Martin Stürmer,  
 Prof. Dr. med. Christoph Stephan S. 12



Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren\* allein verantwortlich.

Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle wissenschaftliche sowie klinische Themen aus dem Bereich der Retroviren zu informieren. Zweimal im Jahr wird in kurzer Form der aktuelle Forschungsstand zu verschiedenen Themen wiedergegeben. Für Verbesserungsvorschläge und Anregungen sind wir sehr dankbar.

\*Aus Gründen guter Lesbarkeit verwenden wir im Text des Bulletins überwiegend das generische Maskulinum, das selbstverständlich und gleichberechtigt alle Geschlechter einbezieht!

Die Redaktion

## EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,  
sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich, Ihnen kurz die zweite Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des Jahres 2021 aus München vorzustellen. Trotz des beginnenden zweiten Winters der Coronavirus-Pandemie konnten wir ein thematisch interessantes und vielfältiges Bulletin zusammenstellen. An dieser Stelle herzlichen Dank an alle Autoren!

In einer neuen Reihe stellen sich Nachwuchsgruppen der Retrovirusforschung in Deutschland vor. Die Arbeitsgruppe »Infektion und Immunregulation« von **Dr. Angelique Hölzemer** am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und am Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie untersucht u.a. neue Immuntherapien bei der durch das JC-Virus ausgelösten Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die nicht nur AIDS-Patienten betreffen kann. Für die PML ist bisher keine kausale Therapie zugelassen. Die Arbeitsgruppe von **PD Dr. Christof Geldmacher** in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin am LMU-Klinikum in München befasst sich mit HIV-Impfstoff-Design und der Suche nach Korrelaten des Impfschutzes. Als dritte Arbeitsgruppe stellt **PD Dr. Hanna-Mari Baldauf** Ihre vielschichtige Forschung am Pettenkofer-Institut zu Spezies-spezifischen Replikationsbarrieren für HIV in Nicht-Primaten-Modellen vor.

In der Sektion »Für Sie gelesen« beleuchtet **Dr. Christopher Dächert** vom Pettenkofer-Institut das wenig in der Öffentlichkeit stehende Thema der endogenen Retroviren im menschlichen Genom. Ein spannender Einblick in die komplexe Koevolution dieser Viren und Viruselemente mit dem Menschen.

Eine im HIV-Feld in den Bereichen Medizin, Diagnostik und Aufklärung hochaktive Gruppe aus Frankfurt a.M. stellt eindrücklich und emotional bewegend den Fall einer vertikal infizierten Patientin dar. Die Herausforderungen in ihrem gesamten Leben – medizinisch, sozial, gesellschaftlich und beruflich –, von ihr selbst auch in einem sehr persönlichen Schreiben dargestellt, zeigen, wo wir Mitte der 1980er Jahre gestartet sind, welche Dinge sich über die Jahrzehnte positiv entwickelt haben, aber auch, wo weiterer Verbesserungsbedarf besteht.

Blieben Sie gesund! Mit allen guten Wünschen,  
Ihr Professor Oliver T. Keppler

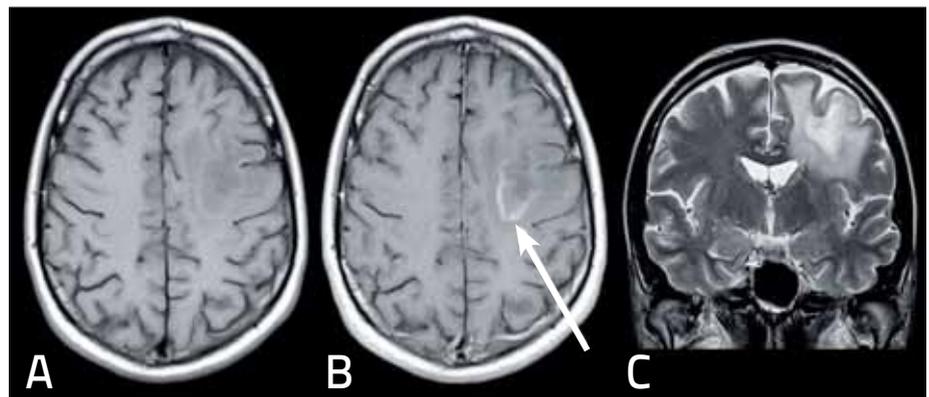
# Neue Immuntherapien der Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML)

Die Nachwuchsforschungsgruppe »Infektion und Immunregulation« beschäftigt sich damit, wie sich chronische Infektionen auf unser Immunsystem auswirken. Die HIV-1-Infektion ist ein besonderer Fall, da die wichtigen T-Helferzellen (CD4<sup>+</sup> T-Zellen) des adaptiven Immunsystems selbst durch das Virus befallen werden. Dadurch können chronische Virusinfektionen, die bei Gesunden dauerhaft durch das Immunsystem kontrolliert werden, ausbrechen und zum Teil schwerwiegende Krankheitsverläufe auslösen. Die **Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)** ist hierfür ein Beispiel.

## PML– Klinik und Epidemiologie

PML ist eine demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die sich klinisch durch Lähmung, Gangstörung, Dysarthrie, kognitive Defizite und Sehstörungen manifestiert [1]. 30% bis 50% der Fälle verlaufen tödlich; bei zwei Dritteln der Langzeitüberlebenden besteht durch eine Progredienz der Symptomatik oder durch neurologische Spätfolgen wie epileptische Anfälle oder das Auftreten einer Demenz eine dauerhafte Beeinträchtigung [2]. Eine gesicherte, kausale Therapie ist bislang nicht zugelassen. Auslöser der PML ist die Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem JC-Polyomavirus (JC-Virus), das zu einer Zerstörung der Oligodendrozyten führt. Als bildmorphologisches Korrelat imponieren in der T2-gewichteten Magnetresonanztomographie fleckige oder konfluierende Areale erhöhter Signalintensität in der subkortikalen weißen Substanz und im Bereich um die Hirnventrikel (**Abb. 1 A, B, C**) [3, 4].

Die Seroprävalenz des JC-Virus beträgt in der Allgemeinbevölkerung bis zu 80%, wobei die Übertragung meist im Kindesalter durch Haushaltskontakte geschieht [5]. Obwohl sporadische Fälle bei Gesunden auftreten können, ist der Hauptrisikofaktor für eine Reaktivierung eine langandauernde Suppression der zellulären Immunität. Daher stieg mit Beginn der HIV/AIDS-Pandemie in den 1980er Jahren die Inzidenz der PML deutlich an [6, 7]. Durch die Entwicklung effektiver Therapien gegen die HIV-1-Infektion und die Zunahme immunsuppressiver Therapien für Tumor- und Autoimmunerkrankungen zeichnet sich aktuell eine Verschiebung des Patientenkollektivs der PML ab, jedoch bleibt die HIV-1-Infektion weiterhin der relevanteste Risikofaktor. In einer im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie zeigte sich in einer Gruppe von insgesamt 37 Patientinnen und Patienten bei 17 eine zugrunde-



**Abb. 1:** Zerebrale Magnetresonanztomographie mit PML-Läsion (Quelle: Graf et al, *Front. Neurol.*, 2021 [4]). PML-Läsion mit im Verhältnis zur Größe typischerweise moderatem Masseneffekt.

T1-gewichtetes Bild: **A** vor und **B** nach Kontrastmittelgabe. Bei **B** zeigt sich eine zentral hypointense Läsion mit leichter, randständiger Kontrastmittelaufnahme (siehe Pfeil).

T2-gewichtete Aufnahme **C**: Die PML-Läsion betrifft typischerweise die subkortikalen U-Fasern.

liegende HIV-1-Infektion. An zweiter Stelle folgten Patienten mit malignen Grunderkrankungen oder solche, die eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern erhielten (jeweils sechs Patienten) [4].

## Pathogenese

Die Primärinfektion mit dem JC-Virus erfolgt über den Oropharynx und führt zu einer subklinischen, persistierenden Infektion des Nierenurothels [8]. Von dort kann das Virus in das Knochenmark, die Lymphknoten und das Gehirn streuen [9]. Langandauernde Suppression der zellulären Immunität führt zu einer Reaktivierung des JC-Virus und begünstigt durch die Virusreplikation die Entstehung neuropathogener Varianten, die im Gehirn eine PML auslösen können [10]. Häufig ist die PML mit einer CD4<sup>+</sup>T-Zell-Defizienz assoziiert, gleichzeitig korreliert die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl positiv mit der Prognose der PML [11]. Etwa 5% der Patienten mit einer unbehandelten AIDS-Erkrankung entwickeln eine PML, insgesamt tritt die PML daher nur bei einem Bruchteil der Patienten mit niedriger CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl

auf. Für die Kontrolle der JC-Virusinfektion sind vor allem JC-Virus-spezifische CD8<sup>+</sup>-T-Zellen entscheidend, deren Aktivität die Entstehung oder den Progress einer PML verhindern kann [12]. Das Vorkommen von JC-Virus-spezifischen Antikörpern kann eine Reaktivierung einer JC-Virusinfektion nicht vermeiden [13].

## Frühere Therapieansätze

Erste Ansätze zur Therapie der PML fokussierten sich auf den Einsatz antiviraler Substanzen. Das Nukleosid Cytarabin [14], das Nukleotidanalogen Cidofovir [15] und der Topoisomerasehemmer Topotecan [16] bewirken *in vitro* eine Hemmung der JC-Virusreplikation. Klinisch zeigte sich jedoch kein Einfluss auf die Letalität bei gleichzeitig relevanter Toxizität der Therapie. Auch das Malariamittel Mefloquin inhibiert *in vitro* die JC-Virusinfektion und -replikation in Astrozyten, eine unverblindete Studie zum Einsatz bei PML wurde jedoch aufgrund fehlender Wirkung vorzeitig abgebrochen [17]. Da der Serotoninrezeptor 5-HT<sub>2A</sub> als Eintrittspforte für das JC-Virus

dient [18], wird Mirtazapin – ein Serotonin-rezeptorantagonist – empirisch zur Therapie der PML eingesetzt, zeigte jedoch in systematischen Metaanalysen keinen Therapievorteil in der nicht-Natalizumab-assoziierten PML [19]. Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen  $\alpha 4$ -Integrin, der zur Therapie der hochaktiven Multiplen Sklerose eingesetzt wird und mit einem erhöhten PML-Risiko assoziiert ist.

Zusammenfassend gibt es bislang keine PML-spezifische, zugelassene Therapie, welche in die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der PML aufgenommen wurde [20]. Die rasche Wiederherstellung des Immunsystems durch Beginn einer antiretroviralen Therapie ist daher weiterhin die einzig wirksame Behandlungsstrategie bei HIV-1-assoziiierter PML [21].

### Neuartige Immuntherapieansätze der PML

Da die PML-Erkrankung in der Regel durch eine insuffiziente JC-Virus-spezifische Immunantwort aufgrund eines Immundefektes bedingt ist, wird zunehmend versucht, durch spezifische Immuntherapien eine antivirale Immunantwort zu induzieren.

Ein früher individueller Heilversuch erfolgte durch eine therapeutische Impfung, um gezielt Virus-spezifische CD4<sup>+</sup>-T-Zellen gegen das JC-Viruskapsidprotein VP1 herzustellen. Diese therapeutische JCV-VP1-Vakzinierung in Kombination mit Interleukin-7 und einem Toll-like-Rezeptor-7-Agonisten als Adjuvanz in zwei Patienten mit seit 12 Monaten bestehender progredienter PML zeigte eine gute Verträglichkeit [22]. Klinisch führte die Vakzinierung zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der Symptomatik; zudem konnten JCV-VP1-spezifische CD4<sup>+</sup>-T-Zellen nachgewiesen werden.

In einer Einzelfallstudie wurde der Einsatz autologer, JC-Virusantigen-spezifischer T-Zellen bei einem 14-jährigen Patienten mit PML nach mehrjähriger immunsuppressiver Therapie bei Graft-Versus-Host-Disease nach allogener Stammzelltherapie untersucht [23]. Diese wurden *ex vivo* durch Stimulation mit Peptiden des JC-Virusproteins VP1 generiert. Immunologisch konnte im Verlauf eine spezifische CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Immunantwort detektiert werden, klinisch zeigte sich eine deutliche Verbesserung der neurologischen Symptomatik.

Auch das BK-Virus gehört zur Familie der Polyomaviren und exprimiert teils die gleichen immunogenen Proteine wie das JC-Virus, darunter auch das Kapsidprotein VP1. Analog zum Einsatz bei BK-Infektion nach Stammzelltransplantation wurden in einer Phase-II-Studie drei PML-Patienten (darunter ein Fall mit HIV-1-assoziiierter

PML) mit BK-Virus-spezifischen T-Zellen von HLA-kompatiblen Spendern therapiert [24]. Donorspezifische T-Zellen konnten im Liquor innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums (bis zu 250 Tage) nachgewiesen werden. Ein Patient verstarb nach acht Monaten; bei den anderen beiden (darunter auch der HIV-1-assoziierte PML-Fall) zeigte sich eine deutliche Besserung des klinischen und MR-morphologischen Befundes, die JC-Virus-PCR aus dem Liquor blieb im Verlauf negativ. Eine im Juli dieses Jahres publizierte Serie von zwei nicht HIV-assoziierten PML-Fällen an der Medizinischen Hochschule Hannover mit leicht modifiziertem Therapieprotokoll konnte das Konzept der allogenen BK-Virus-spezifischen T-Zell-Therapie bestätigen [25].

Die Expression des Oberflächenproteins *Programmed cell death protein 1* (PD1) auf T-Zellen führt zu einer verminderten Funktion. Eine Hemmung des PD1-Signalweges wird mit großem Erfolg in der Tumorthherapie benutzt, um die Funktion von T-Zellen in der Tumorabwehr zu verbessern. Auch auf T-Zellen von PML-Patienten konnte eine erhöhte PD1-Expression festgestellt werden, insbesondere für zytotoxische T-Zellen [25]. In einer Studie mit dem Einsatz des gegen PD1 gerichteten Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab zeigte sich bei fünf von acht Patienten eine klinische Verbesserung oder Stabilisierung der PML, die mit einer niedrigen JC-Viruslast im Liquor und einer erhöhten JC-Virus-spezifischen CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Aktivität *in vitro* assoziiert war [26]. Von den drei Patienten ohne Therapieansprechen verstarben zwei im Verlauf. Ein weiterer Fallbericht eines Patienten mit PML und Morbus Behçet, der trotz Pembrolizumab-Therapie verstarb, identifizierte die Höhe der JC-Viruslast vor Therapie, den Zeitpunkt des Therapiebeginns und die VP1-gerichtete CD4<sup>+</sup>-Antwort als mögliche

prognosebestimmende Faktoren [27].

### Zusammenfassung

Insgesamt sind die neuartigen Therapieansätze mit Checkpoint-Inhibitoren und virus-spezifischen T-Zellen bei einer Krankheit ohne vormals direkte Therapiemöglichkeit vielversprechend, auch wenn sie bislang auf wenigen Berichten mit kleinen Fallzahlen beruhen. Warum die HIV-1-assoziierte PML nur bei einem Bruchteil der Personen mit niedriger CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl auftritt, ist bislang noch nicht gut verstanden. In der Nachwuchsgruppe am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und am Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie wird unter der Leitung von Angelique Hölzemer erforscht, wie das angeborene Immunsystem durch eine HIV-1-Infektion verändert wird. Wir erhoffen, dadurch die individuellen Unterschiede in der Kontrolle der JC-Virusinfektion durch das Immunsystem bei niedriger CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl im Rahmen einer HIV-1-Infektion besser zu verstehen. Dies ist wichtig, um das unterschiedliche klinische und immunologische Ansprechen auf die Immuntherapieversuche in der PML zu erklären und möglicherweise vorherzusagen.

### Danksagung

Angelique Hölzemer wird gefördert durch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

### Quellen

- 1 Berger, J.R., The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*, 2011. 78 Suppl 2: p. S8-12. [doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03](https://doi.org/10.3949/ccjm.78.s2.03)
- 2 Lima, M.A., et al., Clinical outcome of long-term survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(11): p. 1288-91. [doi: 10.1136/jnnp.2009.179002](https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.179002)

Dr. med. Angelique Hölzemer, PhD  
I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
und Leibniz-Institut für Experimentelle  
Virologie (HPI)  
Martinistraße 52 · 20246 Hamburg  
[a.hoelzemer@uke.de](mailto:a.hoelzemer@uke.de)



Friederike Reinsberg  
I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52 · 20246 Hamburg  
[f.reinsberg@uke.de](mailto:f.reinsberg@uke.de)



- 3 Whiteman, M.L., et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology*, 1993. 187(1): p. 233-40. [▶▶ doi: 10.1148/radiology.187.1.8451420](#)
- 4 Graf, L.M., et al., Clinical Presentation and Disease Course of 37 Consecutive Cases of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) at a German Tertiary-Care Hospital: A Retrospective Observational Study. *Front Neurol*, 2021. 12: p. 632535. [▶▶ doi: 10.3389/fneur.2021.632535](#)
- 5 Elia, F., et al., JC virus infection is acquired very early in life: evidence from a longitudinal serological study. *J Neurovirol*, 2017. 23(1): p. 99-105. [▶▶ doi: 10.1007/s13365-016-0477-9](#)
- 6 Miller, J.R., et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T-cell immune deficiency. *N Engl J Med*, 1982. 307(23): p. 1436-8. [▶▶ doi: 10.1056/nejm198212023072307](#)
- 7 Berger, J.R., et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*, 1998. 4(1): p. 59-68. [▶▶ doi: 10.3109/13550289809113482](#)
- 8 Chesters, P.M., J. Heritage, and D.J. McCance, Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis*, 1983. 147(4): p. 676-84. [▶▶ doi: 10.1093/infdis/147.4.676](#)
- 9 Pavlovic, D., et al., T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology*, 2018. 223(6-7): p. 508-517. [▶▶ doi: 10.1016/j.imbio.2018.01.002](#)
- 10 Gosert, R., et al., Rearranged JC virus noncoding control regions found in progressive multifocal leukoencephalopathy patient samples increase virus early gene expression and replication rate. *J Virol*, 2010. 84(20): p. 10448-56. [▶▶ doi: 10.1128/jvi.00614-10](#)
- 11 Gasnault, J., et al., Critical role of JC virus-specific CD4 T-cell responses in preventing progressive multifocal leukoencephalopathy. *Aids*, 2003. 17(10): p. 1443-9. [▶▶ doi: 10.1097/00002030-200307040-00004](#)
- 12 Du Pasquier, R.A., et al., A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*, 2004. 127(Pt 9): p. 1970-8. [▶▶ doi: 10.1093/brain/awh215](#)
- 13 Tan, C.S. and I.J. Koralnik, 147 - JC, BK, and Other Polyomaviruses: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML), in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition), J.E. Bennett, R. Dolin, and M.J. Blaser, Editors. 2015, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 1807-1814.e3. [▶▶ doi: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00147-8](#)
- 14 Hall, C.D., et al., Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trials Group 243 Team. N Engl J Med*, 1998. 338(19): p. 1345-51. [▶▶ doi: 10.1056/nejm199805073381903](#)
- 15 De Luca, A., et al., Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *Aids*, 2008. 22(14): p. 1759-67. [▶▶ doi: 10.1097/QAD.0b013e32830a5043](#)
- 16 Royal, W., 3rd, et al., Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*, 2003. 9(3): p. 411-9. [▶▶ doi: 10.1080/13550280390201740](#)
- 17 Clifford, D.B., et al., A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol*, 2013. 19(4): p. 351-8. [▶▶ doi: 10.1007/s13365-013-0173-y](#)
- 18 Elphick, G.F., et al., The human polyomavirus, JCv, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*, 2004. 306(5700): p. 1380-3. [▶▶ doi: 10.1126/science.1103492](#)
- 19 Jamilloux, Y., et al., Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. *Clin Drug Investig*, 2016. 36(10): p. 783-9. [▶▶ doi: 10.1007/s40261-016-0433-8](#)
- 20 Meyding-Lamadé, U., et al. Virale Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2018 22.09.2021; Available from: [▶▶ www.dgn.org/leitlinien](#)
- 21 Gasnault, J., et al., Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS one*, 2011. 6(6): p. e20967-e20967. [▶▶ doi: 10.1371/journal.pone.0020967](#)
- 22 Sospedra, M., et al., Treating progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7 and vaccination with JC virus capsid protein VP1. *Clin Infect Dis*, 2014. 59(11): p. 1588-92. [▶▶ doi: 10.1093/cid/ciu682](#)
- 23 Balduzzi, A., et al., Polyomavirus JC-targeted T-cell therapy for progressive multiple leukoencephalopathy in a hematopoietic cell transplantation recipient. *Bone Marrow Transplant*, 2011. 46(7): p. 987-92. [▶▶ doi: 10.1038/bmt.2010.221](#)
- 24 Muftuoglu, M., et al., Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, 2018. 379(15): p. 1443-1451. [▶▶ doi: 10.1056/NEJMoa1801540](#)
- 25 Tan, C.S., et al., Increased program cell death-1 expression on T lymphocytes of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2012. 60(3): p. 244-248. [▶▶ doi: 10.1097/QAI.0b013e31825a313c](#)
- 26 Cortese, I., et al., Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, 2019. 380(17): p. 1597-1605. [▶▶ doi: 10.1056/NEJMoa1815039](#)
- 27 Pawlitzki, M., et al., Ineffective treatment of PML with pembrolizumab: Exhausted memory T-cell subsets as a clue? *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 6(6): p. e627. [▶▶ doi: 10.1212/nxi.0000000000000627](#)

## NACHWUCHSGRUPPEN DER HIV-FORSCHUNG STELLEN SICH VOR

# HIV-Impfstoff-Design – können wir Antikörper auf Regionen viraler Vulnerabilität lenken?

Die Schutzwirkung von Impfstoffen kann durch das Auftreten neuer viraler Varianten signifikant beeinträchtigt werden, da sie der Bindung und Neutralisation durch die impfinduzierte Antikörperantwort entgehen können. Bei einem hohen Anteil bereits Genesener bzw. Geimpfter in einer Bevölkerung können sich vor allem RNA-Viren durch Mutationen an veränderte Vermehrungsbedingungen anpassen. Durch Mutation besonders im Bereich des Hüllproteins, an welches neutralisierende oder bindende Antikörper andocken, wird diese Bindung abgeschwächt und die Antikörper-vermittelte Immunität umgangen. Hiermit erhöhen solche Mutationen die Chance des Virus, sich auch in durchseuchten Populationen mit einer resultierenden Immunität erfolgreich zu replizieren, weitere Zellen und schließlich weitere Individuen zu infizieren. Bei vielen Viren, wie z.B. SARS-CoV-2, laufen solche Mechanismen relativ langsam und vor allem auf Populationsebene ab.

### Sonderfall HIV

Im Gegensatz zu SARS-CoV-2 ist das humane Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) ein schwierigerer Fall. Das HI-Virus und besonders sein einziges Hüllprotein (Env) mutieren in atemberaubender Geschwindigkeit

sogar innerhalb eines chronisch infizierten Wirtes – Evolution im Zeitraffer. HIV-1 ist somit der sich zeitgleich anpassenden neutralisierenden Antikörperantwort immer einen Schritt bzw. eine Fluchtmutation voraus, selbst wenn im Laufe mehrerer Jahre, zumindest in manchen chronisch In-

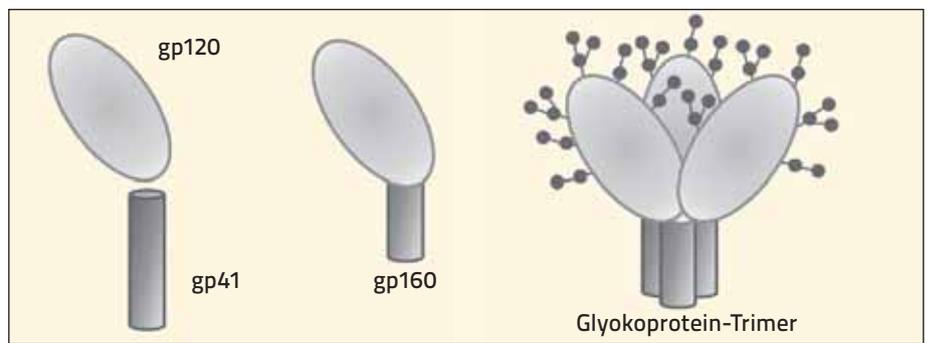
fizierten, sogenannte breit-kreuzneutralisierende Antikörper (bNAbs) durch Antikörperaffinitätsreifung mittels somatischer Hypermutationen gebildet werden. Diese bNAbs des Wirts können zwar eine Vielzahl an verschiedenen Virusvarianten neutralisieren, jedoch nicht die aktuellen eigenen

an diese Antikörper angepassten Varianten. Durch diese Selektionsmechanismen entstand seit der zoonotischen Transmission von HIV-1 auf den Menschen vor etwa 100 Jahren eine Unzahl an Virusvarianten und Subtypen, welche bestmöglich an die humane Immunantwort angepasst sind. Die Sequenzdiversität des HIV-1-Hüllproteins Env beträgt innerhalb der HIV-1-Hauptgruppe M bis zu 35% [1]. Diese extreme Variabilität erschwert die HIV-1-Impfstoffentwicklung ungemein. Weiterhin ist das HIV-1-Hüllprotein (Env), ein Trimer aus jeweils drei gp120-Oberflächenproteinen und drei gp41-Transmembranproteinen, durch ein Schild aus Glykanen vor der Antikörpererkennung geschützt (**Abb. 1**). Dieses lässt nur wenige Stellen des Hüllproteins als Ziele für die Impfstoffentwicklung offen. Daher ist es bisher trotz enormer Anstrengungen leider nicht gelungen, bNAbs gegen HIV-1 durch Impfungen zu induzieren. Ob eine Induktion von breit kreuzreaktiven, neutralisierenden Antikörpern durch eine Impfung alleine ausreichen wird, um eine HIV-1-Infektion zu verhindern, bleibt jedoch fraglich, da selbst die kontinuierliche präventive Gabe eines bNAbs (»VRC01«) HIV-1-Infektionsraten nicht signifikant reduzieren konnte [2]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs gegen HIV-1 durch die hohe Variabilität des HIV-Env sowie durch die Schwierigkeit, breit kreuzreaktive neutralisierende HIV-Env-spezifische Antikörperreaktionen zu induzieren [3, 4], deutlich erschwert wird.

Als Modellorganismus ist HIV-1 jedoch dadurch besonders interessant, da in der HIV-1-Impfstoffforschung moderne Impfstoffstrategien und Immunogenkonzepte erdacht und weiterentwickelt werden, welche sich auch auf andere, weniger variable Viren, wie zum Beispiel SARS-CoV-2 übertragen lassen sollten. So hat die HIV-Impfstoffforschung substantiell zur Entwicklung von viralen Vektor- und DNA-Impfstoffen beigetragen [Kimpel & Geldmacher, 2019/3, Geldmacher 2021, DAZ]. Die HIV-1-Impfstoffforschung schlägt auch derzeit noch neue innovative Wege in der Optimierung des Impfstoffdesigns ein, um möglichst robuste, kreuzneutralisierende und langanhaltende Antikörperantworten, aber gleichzeitig auch eine breite T-Zellerkennung des Virus zu induzieren.

### Neue Ansätze im Impfstoffdesign

Modernes Impfstoffdesign hat das Ziel, Sequenz, Struktur und Auswahl der Immunogene zu optimieren sowie geeignete und zum jeweiligen Immunogen passende Impfstoffe zu finden. Hier stehen inzwi-



**Abb. 1:** Struktur des HIV-1-Env-Glykoproteins.

Das HIV-1-Hüllprotein (Envelope) ist ein Trimer aus gp160-Dimeren, welche jeweils aus einem gp120-Oberflächenprotein und einem gp41-Transmembranprotein zusammengesetzt sind. Das HIV-Env-Protein wird posttranslational noch durch Glykosylierung verändert. Die meisten Glykosylierungsstellen sitzen im gp120-Oberflächenprotein. Das gp120-Protein bindet an den CD4-Rezeptor auf T-Helferzellen, was eine Konformationsänderung im Protein auslöst und schlussendlich in einer Fusion mit der Wirtszelle endet.

schen neben den klassischen Lebend- und Totimpfstoffen neue Plattformen wie Nucleinsäure-basierte Impfstoffe (RNA oder DNA) oder virale Vektorimpfstoffe zur *in vivo*-Expression von viralen Proteinen zur Verfügung. Ein besseres Verständnis der Parameter, welche die impfstoffinduzierte Antikörper-Erkennung einzelner antigenen Regionen und ihrer Varianten innerhalb des HIV-Env beeinflussen, ist hierbei unerlässlich und kann dazu beitragen, die Immunreaktion auf vulnerable Virionregionen zu lenken, um somit präventive HIV-Impfstoffe zu entwickeln. So werden Impfstoffkandidaten für HIV-Env in der Regel daraufhin getestet, ob – oder wie stark – diese Strukturen gut charakterisierte monoklonale, kreuzneutralisierende Antikörper (z.B. VRC01) binden, um so herauszuarbeiten, ob diese Zielstruktur auf dem Immunogen vorhanden ist [5]. Dies ist mit der begründeten Hoffnung verbunden, dass diese Immunogenstrukturen geeignet sind, Antikörper zu induzieren, die in ihren Antigenbindungseigenschaften z.B. dem bNAb VRC01 ähneln.

Ein Ansatz hierbei ist es auch, sogenannte Keimbahn-kodierte Antikörper – noch ohne somatische Hypermutationen, also die Vorläufer der bNAbs – zu induzieren, welche dann mit weiteren Auffrischungsimpfungen mit leicht verändertem Immunogen (boosts) *in vivo* durch weitere Antikörperaffinitätsreifung zu bNAbs entwickelt werden sollen. Das Ziel dieser Forschungen ist die Antikörperantwort und die sogenannte Antikörperaffinitätsreifung (durch somatische Hypermutation) so zu lenken und gezielt zu modifizieren, dass schlussendlich kreuzneutralisierende Antikörper induziert werden. Dieser »Heilige Gral« der gegenwärtigen HIV-Impfstoffforschung ist jedoch leider bisher unerreicht. Jedoch kann diese im Prinzip vielversprechende Strategie auch auf andere, weniger variable Viren angewendet werden.

### Suche nach schützenden Immunkorrelaten

In der systematischen Aufarbeitung der bisher einzigen, zumindest teilweise erfolgreichen HIV-1-Phase 3-Impfstoff-Studie RV144 – dem sogenannten »Thai trial« – konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Impfschutz vor einer HIV-Infektion auch ohne breit kreuzneutralisierende HIV-Antikörper erreicht werden kann [6]. In dieser Studie wurden ein monomeres HIV-1-Env-gp120-Protein sowie gp120-Monomer kodierende virale Vektorimpfstoffe als Immunogene verwendet. Hohe Titer von impfinduzierten IgG-Antikörpern, welche spezifisch die hypervariablen Regionen 1 und 2 (V1V2) des HIV-Env binden, korrelierten mit dem Schutz vor einer HIV-Infektion [6]. In anschließenden Studien wurde diese V1V2-spezifische IgG-Reaktion auf ein lineares 15mer Peptid in der V2-Proteinregion kartiert, das sich in unmittelbarer Nähe des  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-Integrinbindenden Motivs befindet [7, 8].  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-Integrin ist ein zellulärer Rezeptor, an den HIV bindet und so die Interaktion mit den zellulären Hauptrezeptoren CD4 vermittelt und somit schließlich den Eintritt in die Wirtszelle erleichtert. In derselben Studie waren IgG-Antikörper gegen lineare Peptide in der hoch immunogenen V3-Region des HIV-Env ebenfalls invers mit dem Infektionsrisiko bei RV144 korreliert [7]. Die Erkennung von anderen, konservierteren Env-Regionen zeigte jedoch keinerlei Korrelation mit dem Infektionsrisiko in RV144 [7]. Auch wenn der Schutzmechanismus dieser V1V2- und V3-spezifischen Antikörper noch unvollständig geklärt ist, sind spezifische Punktmutationen in den V2- und V3-Epitopen in den HIV-Sequenzen von Durchbruchinfektionen in RV144-Impfstoffempfängern im Vergleich zu Placebo-Empfängern [8, 9] ein solider Beweis für die schützende Wirkung dieser

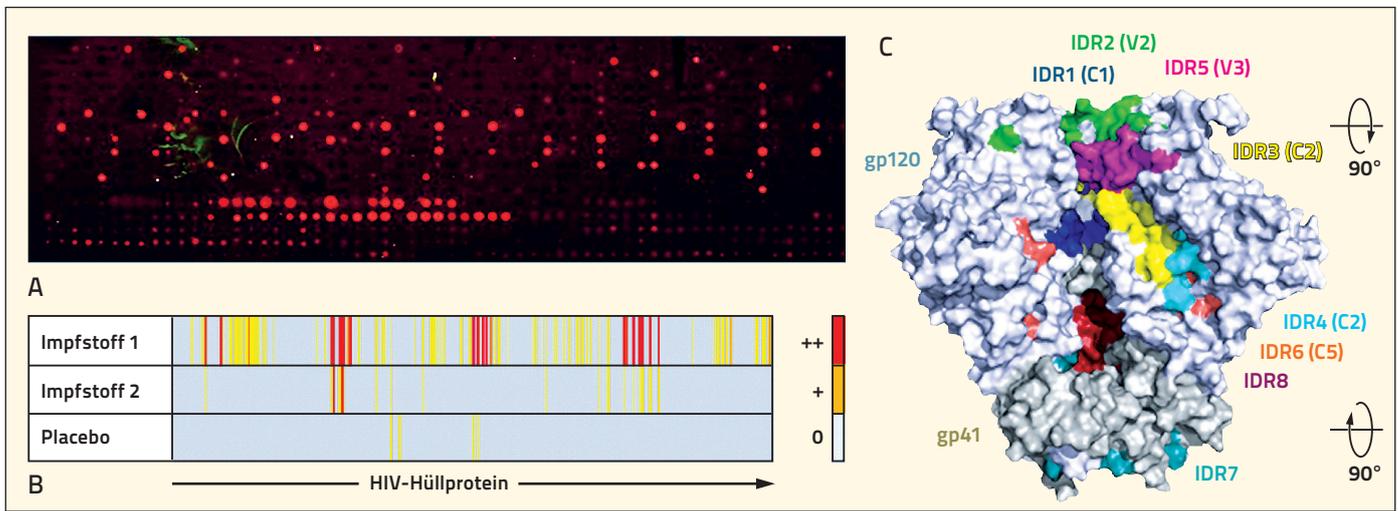


Abb. 2 A u. B: Analysen der Impfstoff-induzierten Immunantwort gegen das HIV-1-Hüllprotein.

**A:** Tausende synthetische Proteinfragmente des HIV-1-Hüllproteins werden auf einem Objektträger immobilisiert und mit Plasma bzw. Serum von Impfstoffrezipienten inkubiert. An eben diese Env-Proteinfragmente gebundenes IgG wird mit Fluoreszenz-markierten Antikörpern detektiert und das Fluoreszenz-Signal ausgelesen.

**B:** Die Stärke des Fluoreszenzsignals einzelner Peptide wird auf die Position des Peptids im Hüllprotein projiziert und in einer *Heatmap* aufgetragen. So können weniger oder stärker erkannte Stellen des HIV-1-Envelope-Proteins bestimmt werden.

**C:** 3D-Projektion eines HIV-1-Hüllproteintrimers, in dem einzelne, von der Impfstoff-induzierten Antikörperantwort gut erkannte Bereiche (IDR = Immunodominant region) farblich hervorgehoben sind [11]. Hier sind auch die Positionen der hypervariablen Regionen V2 (grün) und V3 (lila) im Env-Protein ersichtlich.

Antikörperantworten. Derselbe Effekt, dass hohe Werte von impfstoffinduzierten Env-bindenden Antikörpern gegen die V2-Env-Region mit einem Schutz vor Infektion mit dem AIDS-Virus korrelieren, konnte auch in einer gut kontrollierten Studie mit nicht-menschlichen Primaten gezeigt werden [10]. Zusammengefasst unterstreichen diese Ergebnisse, dass nicht-neutralisierende Antikörperantworten, die bestimmte »vulnerable« Regionen des Env-Proteins binden, eine impfstoffinduzierte Immunität vermitteln können.

### HIV-1-Env-Epitop-Kartierung

Welche immunogenen Strukturen und Sequenzen starke, kreuzreaktive V2- und V3-Env-Hüllprotein-spezifische Antikörperantworten induzieren und welche Hüllproteinregionen darüber hinaus weitere »Schwachpunkte« darstellen könnten, untersuchen wir deshalb innerhalb der European HIV Vaccine Alliance (EHVA):

» <https://www.ehv-a.eu>

Das geschieht im Rahmen mehrerer klinischer Impfstoffstudien Phase 1 bis 3 mit nationalen und internationalen Partnern (USMHRP, AFRIMS, UKHVC) sowie in verschiedenen Tiermodellen mittels der Peptide-Microarray-Technologie. Hier wird Plasma bzw. Serum von Impfstoffrezipienten auf IgG-Reaktivität simultan gegen tausende synthetische Proteinfragmente getestet (Abb. 2 A, B). Diese werden, in Zusammenarbeit mit Kollegen der Universität Liverpool, gezielt so konzipiert, dass sie glo-

bale HIV-1-Varianten und -Subtypen möglichst gut repräsentieren sowie relevante Impfstoff-Immunogenesequenzen beinhalten [11]. Verschiedene in der Klinik erprobte Impfstoffstrategien unterscheiden sich zum Teil abhängig von Immunogenesequenz und Struktur stark in dem Antikörperbindungsmuster der linearen HIV-1-Hüllproteinregionen [5, 11-15]. Die Erkennung der Env-V3-Region ist hier bei allen bisher getesteten Impfstoffen sowie in HIV-1-infizierten Individuen immundominant, seien es Menschen, Hasen, Mäuse oder Makaken. Dies ist unabhängig davon, ob nun Immunogene aus gp120-Monomeren oder ganzen Trimervarianten des HIV-1-Env verwendet wurden. Besonders stark war die Erkennung der V3-Region im UKHVC\_Spoke\_03-Trial [11, 13]. In dieser Studie wurde ein Impfstoffcocktail aus verschiedenen HIV-1-Immunogenen in einem DNA-Impfstoff, ein in einem viralen Vektor kodiertes gp120-Protein (Modified-Vaccinia-Ankara-Virus = MVA, ein attenuiertes Kuhpockenvirus) und ein von der Struktur her eher offenes trimeres HIV-1-Hüllprotein verimpft. Überraschenderweise verbesserte der im TaMoVac01-Trial getestete Impfstoff, welcher Immunogenesequenzen mehrerer verschiedener Envelope-Varianten (multivariant) enthielt, die Kreuzerkennung der immundominanten Peptidvarianten in der V3-Region nicht [11]. Im Gegenteil, die Kreuzreaktivität der gegen V3 gerichteten Antikörper war im UKHVC\_Spoke\_03-Trial am ausgeprägtesten, obwohl in dieser Studie Immunogene verwendet wurden, die

in allen verwendeten Vakzinkomponenten dieselbe Proteinsequenz des HIV-Subtyp C-Isolats CN54 enthielten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass so die Stimulierung von spezifischen B-Zellen und die anschließende Antikörperproduktion stärker ist, als wenn sehr verschiedene Epitopvarianten in entsprechend geringerer Konzentration verimpft werden. Interessanterweise induzierte die Impfung mit HIV-Subtyp C-CN54-basierten Immunogenesequenzen (egal, ob als offeneres Trimerprotein oder gp120-Monomer) keinerlei messbare anti-V2-IgG-Antwort. Stattdessen konnten wir beobachten, dass eine IgG-Antwort gegen V2 vor allem von Immunogenen induziert wurde, welche dieselbe Subtyp E-basierte Sequenz wie in der RV144-Studie enthielten. Diese Immunogene aus den TaMoVac- und HIVIS-Studien wurden als ein dem natürlich vorkommenden Env-Protein ähnlichen (*native-like*) membranständigen Protein in einem MVA-Vektor kodiert. Die Erkennung war jedoch etwas schwächer als in der RV144-Studie, in der gp120-basierte Antigene und sequenzhomologe Antigene als Prime-Boosts verimpft wurden [11 und: Horvath et al. – Manuskript in Vorbereitung]. Die Kreuzerkennung von verschiedenen Sequenzvarianten der extrem variablen V2-Region war generell gering und auf Sequenzvarianten beschränkt, welche nah mit der Immunogenesequenz verwandt waren. Allgemein zeigen diese Studien, dass sowohl V2 als auch V3 reaktive IgG-Antikörper von gp120-Monomeren als auch trimersierten Immunogenstrukturen induziert

werden können. In einer weiteren klinischen HIV-1-Impfstoff-Studie konnten wir zeigen, dass eine spätere Auffrischungsimpfung nach etwa drei Jahren die Antikörperantworten gegen die identischen linearen antigenen Regionen und auch Varianten des HIV-1-Env-Proteins induzieren, wie die Erstimpfung [12]. Eine Verstärkung der ansonsten schwindenden Immunität ließe sich so mit einer einzelnen Auffrischungsimpfung erreichen.

Mit Sicht auf die verwendeten Immunogenstrukturen konnten wir zeigen, dass durch gp120-Monomere hervorgerufene Antikörperantworten, abgesehen von den V2- oder V3-Regionen, sich vor allem gegen evolutionär konservierte Bereiche des HIV-1-Hüllproteins richteten. Diese Bereiche liegen allerdings, wie in der 3D-Rekonstruktion ersichtlich, in den inneren Bereichen des Env-Trimers und sind daher in einer natürlichen Infektion für Antikörper möglicherweise nicht erreichbar (Abb. 2 C) [11]. Vermutlich korrelierten solche Antworten im RV144-Trial auch deshalb nicht mit einem Schutz vor einer HIV-1-Infektion [7].

Mit diesen Analysen der Impfstoff-induzierten Immunantwort gegen das HIV-Hüllprotein konnten wir zur Auswahl der Immunogene und Impfstoff-Kombinationen beitragen, welche in der HIV-Präventionsstudie PrEPVacc getestet werden. In dieser Phase-2b-Studie wurden Impfstoffkombinationen ausgewählt, welche eine möglichst starke und kreuzreaktive V2- und V3-Erkennung induzieren. Die Effizienz dieser Impfstoffe wird im Moment in Kombination mit Präexpositionsprophylaxe im südlichen und östlichen Afrika getestet.

Die HIV-Impfstoffforschung hat in den letzten vier Dekaden maßgeblich zu neuen Konzepten und zur Verbesserung von Impfstoffen beigetragen. Dies umfasst die Verwendung viraler Vektoren, das *Engineering* von Immunogenproteinen, die Verwendung verschiedener Variantensequenzen oder einer Konsensussequenz und Strategien zu einer möglichst starken Induktion von T-Zellantworten gegen konservierte Bereiche des HIV-Virions. Auch wenn diese Forschungen bei HIV aufgrund der extremen Variabilität noch nicht zum Erfolg geführt haben, so bilden sie doch eine wichtige Grundlage zur Entwicklung von Impfstoffen gegen deutlich weniger variable Viren, wie z.B. SARS-CoV-2.

## Quellen

- 1 Gaschen B, Taylor J, Yusim K, Foley B, Gao F, Lang D, et al. Diversity Considerations in HIV-1 Vaccine Selection. *Science*. 2002;296(5577): 2354-60. [doi: 10.1126/science.1070441](https://doi.org/10.1126/science.1070441)
- 2 Corey L, Gilbert PB, Juraska M, Montefiori DC, Morris L, Karuna ST, et al. Two Randomized Trials of

Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):1003-14. PubMed PMID: 33730454.

[doi: 10.1056/NEJMoa2031738](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031738)

3 Klein F, Mouquet H, Dosenovic P, Scheid JF, Scharf L, Nussenzweig MC. Antibodies in HIV-1 vaccine development and therapy. *Science*. 2013;341(6151):1199-204. Epub 2013/09/14. PubMed PMID: 24031012; PubMed Central PMCID: PMC3970325.

[doi: 10.1126/science.1241144](https://doi.org/10.1126/science.1241144)

4 Haynes BF, Mascola JR. The quest for an antibody-based HIV vaccine. *Immunol Rev*. 2017;275(1):5-10. Epub 2017/01/31. PubMed PMID: 28133795; PubMed Central PMCID: PMC5384259.

[doi: 10.1111/immr.12517](https://doi.org/10.1111/immr.12517)

5 Hauser A, Carnell G, Held K, Sulbaran G, Tischbirek N, Rogers L, et al. Stepwise Conformational Stabilization of a HIV-1 Clade C Consensus Envelope Trimer Immunogen Impacts the Profile of Vaccine-Induced Antibody Responses. *Vaccines*. 2021;9(7):750. PubMed PMID: [doi: 10.3390/vaccines9070750](https://doi.org/10.3390/vaccines9070750)

6 Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, Zolla-Pazner S, Tomaras GD, Alam SM, et al. Immune-Correlates Analysis of an HIV-1 Vaccine Efficacy Trial. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(14):1275-86. PubMed PMID: 22475592.

[doi: 10.1056/NEJMoa1113425](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113425)

7 Gottardo R, Bailer RT, Korber BT, Gnanakaran S, Phillips J, Shen X, et al. Plasma IgG to linear epitopes in the V2 and V3 regions of HIV-1 gp120 correlate with a reduced risk of infection in the RV144 vaccine efficacy trial. *PLoS one*. 2013;8(9):e75665. Epub 2013/10/03. PubMed PMID: 24086607; PubMed Central PMCID: PMC3784573.

[doi: 10.1371/journal.pone.0075665](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075665)

8 Zolla-Pazner S, Edlefsen PT, Rolland M, Kong X-P, deCamp A, Gottardo R, et al. Vaccine-induced Human Antibodies Specific for the Third Variable Region of HIV-1 gp120 Impose Immune Pressure on Infecting Viruses. *EBioMedicine*. 2014;1(1):37-45.

[doi: 10.1016/j.ebiom.2014.10.022](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.10.022)

9 Rolland M, Edlefsen PT, Larsen BB, Tovanabutra S, Sanders-Buell E, Hertz T, et al. Increased HIV-1 vaccine efficacy against viruses with genetic signa-

tures in Env V2. *Nature*. 2012;490(7420):417-20. PubMed PMID: 22960785; PubMed Central PMCID: PMC3551291. [doi: 10.1038/nature11519](https://doi.org/10.1038/nature11519)

10 Barouch DH, Liu J, Li H, Maxfield LF, Abbink P, Lynch DM, et al. Vaccine protection against acquisition of neutralization-resistant SIV challenges in rhesus monkeys. *Nature*. 2012;482(7383):89-93. Epub 2012/01/06. PubMed PMID: 2217938; PubMed Central PMCID: PMC3271177.

[doi: 10.1038/nature10766](https://doi.org/10.1038/nature10766)

11 Nadai Y, Held K, Joseph S, Ahmed MIM, Hoffmann VS, Peterhoff D, et al. Envelope-Specific Recognition Patterns of HIV Vaccine-Induced IgG Antibodies Are Linked to Immunogen Structure and Sequence. *Front Immunol*. 2019;10(717).

[doi: 10.3389/fimmu.2019.00717](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00717)

12 Joachim A, Ahmed MIM, Pollakis G, Rogers L, Hoffmann VS, Munseri P, et al. Induction of Identical IgG HIV-1 Envelope Epitope Recognition Patterns After Initial HIV/S-DNA/MVA-CMDR Immunization and a Late MVA-CMDR Boost. *Front Immunol*. 2020; 11:719. Epub 2020/05/16. PubMed PMID: 3241138; PubMed Central PMCID: PMC7198863.

[doi: 10.3389/fimmu.2020.00719](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00719)

13 Joseph S, Quinn K, Greenwood A, Cope AV, McKay PF, Hayes PJ, et al. A Comparative Phase I Study of Combination, Homologous Subtype-C DNA, MVA, and Env gp140 Protein/Adjuvant HIV Vaccines in Two Immunization Regimes. *Front Immunol*. 2017;8(149).

[doi: 10.3389/fimmu.2017.00149](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00149)

14 Kratochvil S, McKay PF, Kopycinski JT, Bishop C, Hayes PJ, Muir L, et al. A Phase 1 Human Immunodeficiency Virus Vaccine Trial for Cross-Profiling the Kinetics of Serum and Mucosal Antibody Responses to CN54gp140 Modulated by Two Homologous Prime-Boost Vaccine Regimens. *Front Immunol*. 2017;8(595).

[doi: 10.3389/fimmu.2017.00595](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00595)

15 Msafiri F, Joachim A, Held K, Nadai Y, Chisumba RM, Geldmacher C, et al. Frequent Anti-V1V2 Responses Induced by HIV-DNA Followed by HIV-MVA with or without CN54gp140/GLA-AF in Healthy African Volunteers. *Microorganisms*. 2020;8(11). Epub 2020/11/08. PubMed PMID: 33158007.

[doi: 10.3390/microorganisms8111722](https://doi.org/10.3390/microorganisms8111722)

Dr. rer. nat. Kathrin Held

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin LMU Klinikum

Leopoldstr. 5 · 80802 München

[kathrin.held@med.uni-muenchen.de](mailto:kathrin.held@med.uni-muenchen.de)



PD Dr. rer. nat. Christof Geldmacher

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin LMU Klinikum

Leopoldstr. 5 · 80802 München

[geldmacher@lrz.uni-muenchen.de](mailto:geldmacher@lrz.uni-muenchen.de)



Cand. med. Augusta Horvath

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin LMU Klinikum

Leopoldstr. 5 · 80802 München

[augusta.horvath@campus.lmu.de](mailto:augusta.horvath@campus.lmu.de)



# Humane Endogene Retroviren – der Feind (und Freund) in uns

Humane Endogene Retroviren (HERVs) sind ehemals exogene Retroviren (wie z.B. HIV) die vor Jahrmillionen als Proviren in die DNA der Keimzellen unserer Vorfahren integrierten und nun Teil der von Generation zu Generation weitergegebenen genetischen Information sind (Abb. 1). Sie sind aufgrund von Mutationen, Rekombinationen und epigenetischen Modifikationen nicht mehr replikationsfähig. In den meisten Fällen fehlen die charakteristischen Gene, welche für das Hüllprotein (*env*), Gag-Protein (*gag*), die Protease (*pro*) und die Polymerase (*pol*) kodieren, und nur noch die genomflankierenden *long terminal repeats* (LTRs) sind verblieben [2]. HERVs machen nichtsdestotrotz mindestens 8% unseres Genoms aus [4] und tragen zur genetischen Plastizität und Regulation der Genexpression bei [5]. Es gibt zahlreiche HERVs, welche in drei Klassen (Class I, Class II, Class III) und weiter in Gruppen, z.B. HERV-W (Class I), HERV-K (Class II) oder HERV-L (Class III), unterteilt werden [5].

## Unsichtbar, doch unersetzlich

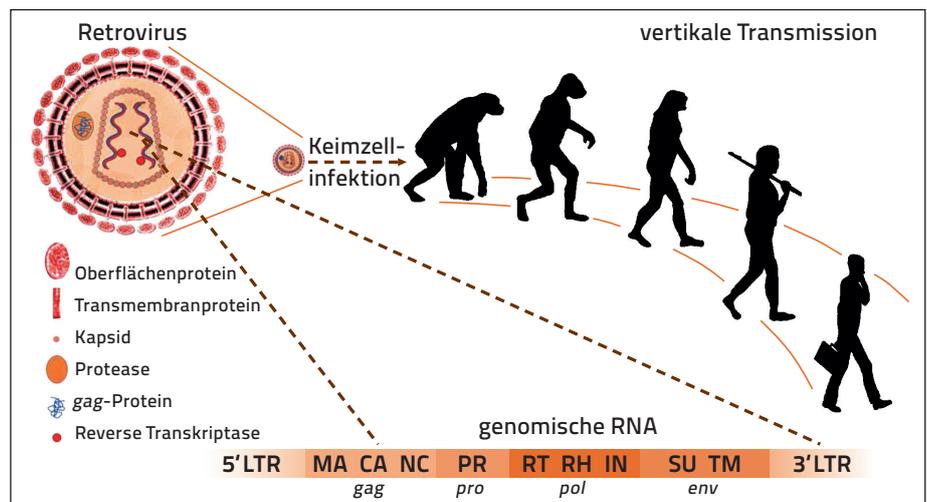
HERVs sind essentiell für verschiedene biologische Funktionen und Prozesse. Sie regulieren die Expression von Genen auf dem (post-)transkriptionalen und epigenetischen Level durch ihre Genprodukte (z.B. das *env*-Protein), die Transkripte ihrer genomischen Information (RNA) oder das bloße Vorhandensein ihrer Sequenz und die damit verbundene Rekrutierung von Proteinen oder Enzymen an die entsprechende Stelle im Genom [2]. Zwei der wohl prominentesten Beispiele sind **A)** die Amylase in unserem Speichel und **B)** die Entwicklung der Plazenta.

**A)** Das Amylase-Gencluster besteht aus den fünf Amylase-Genen *AMY1A*, -B und -C sowie *AMY2A* und -B. Während die *AMY2*-Gene im Pankreas exprimiert werden, erfolgt die von den *AMY1*-Genen ausgehende Amylase-Produktion ausschließlich in den Speicheldrüsen [6, 7]. Diese Gewebsspezifität geht auf die Insertion eines HERV in der Promotorregion der Amylase-Gene zurück und hat sich evolutionär erst vor relativ kurzer Zeit ereignet [6-8].

**B)** Die Funktion des Envelope (*env*)-Proteins von HERV-W (*ERVW-1* oder Syncytin-1) hingegen wurde gänzlich gekapert – es spielt nun eine entscheidende Rolle in der Ausbildung der Plazenta durch die Aktivierung von speziellen Zell-Zell-Fusionen [9, 10].

## Schlafende Ungeheuer in unseren Genen

Die Rolle von HERVs bei verschiedenen Erkrankungen des menschlichen Organismus ist mittlerweile unumstritten und anhand zahlreicher Publikationen belegt [11-13]. HERVs tragen beispielsweise zu Krebsentstehung und Metastasierung [14, 15] oder



**Abb. 1:** Entstehung Humaner Endogener Retroviren (HERVs). Nach Infektion von Keimzellen unserer Vorfahren und Integration der Proviren in unser Genom werden HERVs von Generation zu Generation über vertikale Transmission, also von Vorfahre auf Nachkomme, weitergegeben. (Abbildung aus [3] mit freundlicher Genehmigung von Spandidos Publications).

Diabetes Typ-1 [16] bei und sind bei der Entstehung und im Verlauf verschiedener neurologischer oder Autoimmunerkrankungen [17, 18] involviert. In der Pathogenität von COVID-19-Erkrankungen, ausgelöst durch SARS-CoV-2, spielen HERVs ebenfalls eine Rolle [19, 20]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl das *HERV-W-env*-Gen als auch das entsprechende Protein positiv mit der Schwere des Krankheitsverlaufs korrelieren [19]. Eine verstärkte Expression verschiedener *HERV-pol*-Gene zeigte sich dagegen nur bei milden Verläufen; bei schweren Verläufen verringerten sich die *HERV-pol*-Level [20]. Letztlich sind die molekularen Mechanismen solcher *HERV*-Einflüsse oft noch ungeklärt. Klar ist jedoch, dass die (Re)aktivierung von HERVs und somit deren verstärkte Expression eine maßgebliche Rolle spielt. Diese kann verschiedene endo- als auch exogene Ursachen haben, wie z.B. eine Immunschwäche oder eine Virusinfektion [21, 22].

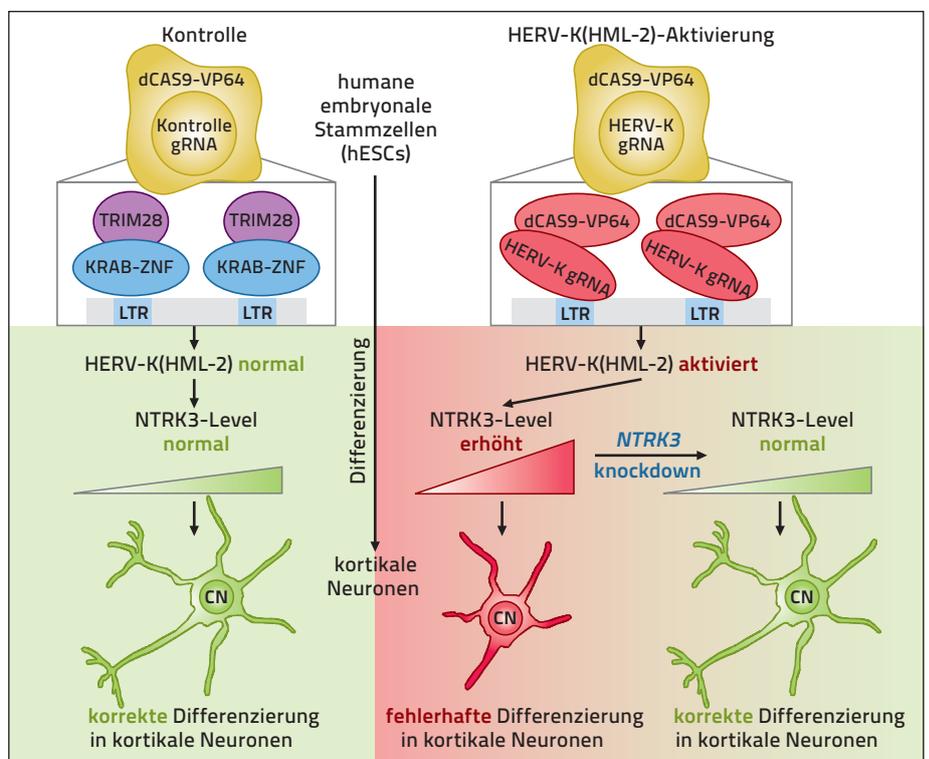
## Neuronale Defekte durch HERVs

Kolleginnen und Kollegen um Dr. Michelle Vincendeau und Vidya Padmanabhan Nair vom Helmholtz Zentrum München konnten nun in einer kürzlich veröffentlichten Studie etwas Licht in das molekulare Dunkel bringen [1]. Sie nutzten ein CRISPR/Cas9-Aktivierungssystem (*dCas9-VP64*) [23], um der bereits bekannten Rolle von *HERV-K(HML2)* in neuronalen Erkrankungen auf die Spur zu gehen. In humanen embryonalen Stammzellen (hESCs) konnten so nach Differenzierung in kortikale Neuronen bei erhöhter *HERV-K(HML2)*-Expression reduzierte Level verschiedener Marker funktioneller Neuronen, wie *MAP2* oder *Synapsin-1*, sowie morphologische Veränderungen, wie z.B. eine reduzierte Anzahl und Länge an »Neuriten« (Fortsätzen) in den *HERV-K(HML2)*-exprimierenden Zellen beobachtet werden. Des Weiteren waren Hirn-Organoiden mit erhöhter *HERV-K(HML2)*-Aktivität in ihrem

Wachstum eingeschränkt und wiesen ein gestörtes Muster der unterschiedlichen Zellschichten und ihrer Genexpression auf. Eine Transkriptom-Analyse brachte vier Gene ans Licht, welche aufgrund der erhöhten HERV-K(HML-2)-Aktivität in kortikalen Neuronen verstärkt exprimiert waren und somit vielversprechende Kandidaten für die Ursache der fehlerhaften Differenzierung in kortikalen Neuronen darstellten. Und tatsächlich: Einer der Kandidaten, *neurotrophic tyrosine receptor kinase 3* (NTRK3), scheint für die beobachteten Effekte verantwortlich zu sein. Erhöhten die Autoren nämlich lediglich die Expression von NTRK3, konnten sie die HERV-K(HML-2)-Effekte, also die Fehlentwicklung der Neuronen, reproduzieren. Zudem konnten sie die Entwicklungsdefizite der Zellen mit erhöhter HERV-K(HML-2)-Aktivität durch Verringerung der NTRK3-Level verhindern (Abb. 2). Dies ist somit eines der wenigen Beispiele, in denen ein Effektor-Gen, in diesem Fall NTRK3, für die beobachteten Auswirkungen einer HERV-Dysregulation ausgemacht werden konnte. In Zukunft werden weitere neue HERV-vermittelte Effekte identifiziert werden müssen, um schließlich die Grundlage für die Entwicklung besserer Therapien neurologischer, aber auch anderer Erkrankungen zu ermöglichen.

## Quellen

- 1 Padmanabhan Nair, V., et al., Activation of HERV-K(HML-2) disrupts cortical patterning and neuronal differentiation by increasing NTRK3. *Cell Stem Cell*, 2021. 28(9): p. 1566-1581.e8. [doi: 10.1016/j.stem.2021.04.009](https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.04.009)
- 2 Thompson, Peter J., Todd S. Macfarlan, and Matthew C. Lorincz, Long Terminal Repeats: From Parasitic Elements to Building Blocks of the Transcriptional Regulatory Repertoire. *Molecular Cell*, 2016. 62(5): p. 766-776. [doi: 10.1016/j.molcel.2016.03.029](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.03.029)
- 3 Gao, Y., X.-F. Yu, and T. Chen, Human endogenous retroviruses in cancer: Expression, regulation and function (Review). *Oncol Lett*, 2021. 21(2): p. 121. [doi: 10.3892/ol.2020.12382](https://doi.org/10.3892/ol.2020.12382)
- 4 Lander, E.S., et al., Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001. 409(6822): p. 860-921. [doi: 10.1038/35057062](https://doi.org/10.1038/35057062)
- 5 Mager, D.L., et al., Mammalian Endogenous Retroviruses. *Microbiology Spectrum*, 2015. 3(1): p. 3.1.09. [doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0009-2014](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MDNA3-0009-2014)
- 6 Samuelson, L.C., et al., Expression of the human amylase genes: recent origin of a salivary amylase promoter from an actin pseudogene. *Nucleic Acids Res*, 1988. 16(17): p. 8261-76. [doi: 10.1093/nar/16.17.8261](https://doi.org/10.1093/nar/16.17.8261)
- 7 Emi, M., et al., Overlapping two genes in human DNA: a salivary amylase gene overlaps with a gamma-actin pseudogene that carries an integrated human endogenous retroviral DNA. *Gene*, 1988. 62(2): p. 229-35. [doi: 10.1016/0378-1119\(88\)90561-6](https://doi.org/10.1016/0378-1119(88)90561-6)
- 8 Samuelson, L.C., R.S. Phillips, and L.J. Swanberg, Amylase gene structures in primates: retroposon insertions and promoter evolution. *Mol Biol Evol*, 1996. 13(6): p. 767-79. [doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a025637](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a025637)
- 9 Mi, S., et al., Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature*, 2000. 403(6771): p. 785-9. [doi: 10.1038/35001608](https://doi.org/10.1038/35001608)



**Abb. 2:** Die Aktivierung von HERV-K(HML-2) beeinträchtigt durch erhöhte NTRK3-Level die Entwicklung und korrekte Ausbildung kortikaler Neuronen. (Abbildung aus [1] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

- 10 Blond, J.L., et al., An envelope glycoprotein of the human endogenous retrovirus HERV-W is expressed in the human placenta and fuses cells expressing the type D mammalian retrovirus receptor. *J Virol*, 2000. 74(7): p. 3321-9. [doi: 10.1128/jvi.74.7.3321-3329.2000](https://doi.org/10.1128/jvi.74.7.3321-3329.2000)
- 11 Köks, S. and G. Köks, Chapter 22 - The Role of Human Endogenous Retroviruses (HERVs) in the Pathologies of the Nervous System, in *Molecular-Genetic and Statistical Techniques for Behavioral and Neural Research*, R.T. Gerlai, Editor. 2018, Academic Press: San Diego. p. 519-533.
- 12 Grandi, N. and E. Tramontano, Human Endogenous Retroviruses Are Ancient Acquired Elements Still Shaping Innate Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, 2018. 9(2039). [doi: 10.3389/fimmu.2018.02039](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02039)
- 13 Wang, J., et al., Primate-specific endogenous retrovirus-driven transcription defines naive-like stem cells. *Nature*, 2014. 516(7531): p. 405-9. [doi: 10.1038/nature13804](https://doi.org/10.1038/nature13804)
- 14 Ishak, C.A. and D.D.D. Carvalho, Reactivation of Endogenous Retroelements in Cancer Development and Therapy. *Annual Review of Cancer Biology*, 2020. 4(1): p. 159-176. [doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030419-033525](https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030419-033525)
- 15 Salavatih, Z., R. Soleimani-Jelodar, and S. Jalilvand, The role of endogenous retroviruses-K in human cancer. *Rev Med Virol*, 2020. 30(6): p. 1-13. [doi: 10.1002/rmv.2142](https://doi.org/10.1002/rmv.2142)
- 16 Levet, S., et al., Human Endogenous Retroviruses and Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*, 2019. 19(12): p. 141.

- [doi: 10.1007/s11892-019-1256-9](https://doi.org/10.1007/s11892-019-1256-9)
- 17 Küry, P., et al., Human Endogenous Retroviruses in Neurological Diseases. *Trends in molecular medicine*, 2018. 24(4): p. 379-394. [doi: 10.1016/j.molmed.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.02.007)
  - 18 Jones, A.R., et al., A HML6 endogenous retrovirus on chromosome 3 is upregulated in amyotrophic lateral sclerosis motor cortex. *Scientific Reports*, 2021. 11(1): p. 14283. [doi: 10.1038/s41598-021-93742-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93742-3)
  - 19 Balestrieri, E., et al., Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients. *EBioMedicine*, 2021. 66: p. 103341. [doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103341](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103341)
  - 20 Tovo, P.A., et al., COVID-19 in Children: Expressions of Type I/II/III Interferons, TRIM28, SETDB1, and Endogenous Retroviruses in Mild and Severe Cases. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(14). [doi: 10.3390/ijms22147481](https://doi.org/10.3390/ijms22147481)
  - 21 Matteucci, C., et al., Human endogenous retroviruses role in cancer cell stemness. *Semin Cancer Biol*, 2018. 53: p. 17-30. [doi: 10.1016/j.semcancer.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.10.001)
  - 22 Chen, J., M. Foroozesh, and Z. Qin, Transactivation of human endogenous retroviruses by tumor viruses and their functions in virus-associated malignancies. *Oncogenesis*, 2019. 8(1): p. 6. [doi: 10.1038/s41389-018-0114-y](https://doi.org/10.1038/s41389-018-0114-y)
  - 23 Kearns, N.A., et al., Cas9 effector-mediated regulation of transcription and differentiation in human pluripotent stem cells. *Development*, 2014. 141(1): p. 219-223. [doi: 10.1242/dev.103341](https://doi.org/10.1242/dev.103341)

Dr. rer. nat. Christopher Dächert  
 Klinische Virologie, NRZ für Retroviren  
 am Max von Pettenkofer-Institut  
 der Universität München (LMU)  
 Pettenkoferstraße 9a · 80336 München  
[daechert@mvp.lmu.de](mailto:daechert@mvp.lmu.de)



# Spezies-spezifische Wechselwirkungen zwischen Wirt und Retroviren

Trotz der Möglichkeit einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) für HIV-Patienten infizieren sich jährlich immer noch ca. 1,5 Millionen Menschen mit dem Virus. Aufgrund der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie schätzt UNAIDS sogar mit einem Rückschlag in Bezug auf die Bekämpfung von HIV. Daher ist es notwendig, weiterhin neue Erkenntnisse bezüglich der HIV-Replikation zu gewinnen, die eventuell auch zu neuen Therapieansätzen führen können. Die VIIRAL-Arbeitsgruppe beschäftigt sich unter anderem mit der Wechselwirkung zwischen Wirtszellen und Retroviren. Dabei versuchen wir herauszufinden, welche spezies-spezifischen Charakteristika vorherrschen – insbesondere in Bezug auf die spezies-spezifische, angeborene Immunität – und wie Retroviren diese Replikationsbarrieren überwinden. Darauf aufbauend ermöglicht die Etablierung eines permissiven, immunkompetenten Kleintiermodells ein besseres Verständnis für Pathogenese- und vor allem Vakzinstudien.

## HIV-Replikationsbarrieren in Nagern und Kaninchen

Seit den 1990er Jahren beschäftigen sich Wissenschaftler mit der Frage, wieso sich HIV nicht in Art-fremden Zellen vermehren kann. Dieses kann zwei Gründe haben: Einerseits kann ein essentieller, zellulärer Faktor fehlen bzw. inkompatibel sein – diese Proteine sind sogenannte zelluläre Kofaktoren und werden für die Replikation benötigt –, andererseits kann auch ein zellulärer Faktor dauerhaft exprimiert oder aufgrund der Infektion hochreguliert werden und so eine Replikation aktiv unterdrücken – sogenannte Restriktionsfaktoren oder Proteine der angeborenen Immunität. Allen nicht-humanen Zellen ist gemein, dass deren CD4-Rezeptoren und Chemokinrezeptoren CCR5 bzw. CXCR4 nicht identisch mit den humanen Orthologen sind und somit keine Aufnahme des Virus in die Wirtszelle zulassen [1-4]. Folglich ermöglicht die Expression des humanen Rezeptorkomplexes auf den Zielzellen den Viruseintritt *in vitro* und *in vivo* [1, 3-11].

Im Gegensatz zur Situation in Nagerzellen wird das HIV-Kapsid nach Viruseintritt in Kaninchen-/Hasenzellen durch TRIM5-Proteine (*tripartite motif 5*) erkannt und somit eine weitere Replikation gestört [12, 13]. Dieser Vorgang kann jedoch durch Modifikationen des HIV-Kapsids umgangen werden [11, 12]. Im weiteren Replikationsverlauf wird der nukleäre Import bzw. die Integration der HI-Proviren in Mauszellen nicht unterstützt, wohingegen dieser Schritt in Rattenzellen nicht gestört ist [7, 8].

Die Transkription der multiplen gespleißten Nef-mRNA ist unabhängig von bestimmten zellulären Kofaktoren. Interessanterweise sind bereits bekannte Funktionen von Nef in Nager-, als auch Kanin-

chenzellen sehr konserviert [17, 18]. Kürzlich wurde eine neue Funktion von Nef beschrieben, welche die Inkorporation von SERINC5 (*serine incorporator 5*) während der Assemblierung der HI-Viren verhindert. Durch diese Aktion bleiben die freigesetzten Viren weiterhin infektiös, da SERINC5 ansonsten die Fusion mit der neuen Zielzelle stört [19]. Wider Erwarten wird die antivirale Aktivität der Nager- und Kaninchen-Orthologe auch durch HIV-Nef überwunden [20, 21].

Die Transkription und der nukleäre Export wenig gespleißter viraler mRNAs sind abhängig von der Interaktion mit den zellulären Proteinen CyclinT1 und CRM1 (*chromosomal region maintenance 1*) [22, 23]. Nager-Orthologe sind nicht in der Lage, diesen Prozess zu unterstützen, im Gegensatz zu Kaninchen [1-3, 8, 9, 11, 24, 25].

Für den weiteren Verlauf des Replikationsweges wurde beschrieben, dass die Expression des Strukturpolyproteins Gag, dessen Prozessierung, die Assemblierung von Viruspartikeln bzw. deren Freisetzung und Infektivität in Nagerzellen erheblich gestört ist [2, 9, 24-27]. Ein hierfür verantwortlicher Faktor wurde bereits identifiziert [4, 26]. APOBEC-Proteine (*apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 3*) werden hierbei während der Assemblierung der HI-Viren eingebaut und führen in der neuen Zielzelle zum Abbruch der Reversen Transkription durch Hypermutation [19]. Im Gegensatz zu Nef, im Kontext mit SERINC5, ist HIV-Vif nicht in der Lage, murines APOBEC3 durch proteasomale Degradation zu antagonisieren [28].

Primäre Kaninchen-T-Zellen und -Makrophagen hingegen unterstützen eine HIV-Replikation genauso gut wie primäre humane Zellen. Lediglich aus primären Kaninchen-Makrophagen freigesetzte HI-Viren weisen einen Infektivitätsverlust auf

[11]. Neben APOBEC-Proteinen können auch weitere Restriktionsfaktoren die Infektivität von HI-Viren reduzieren [19]. Während die Rolle von Nager- und Kaninchen-GBP (*guanylate binding protein*), MARCH (*membrane-associated RING-CH-type finger*) und 90K-Orthologen weniger bekannt sind, wurde kürzlich beschrieben, dass Kaninchen-IFITM1/3 im Gegensatz zu Nager-Orthologen die Infektivität von HI-Viren vermindern [29].

## HIV-Kleintiermodelle

Spezies-übergreifende Untersuchungen des HIV-Replikationszyklus ermöglichen die Herstellung von permissiven, immunkompetenten HIV-Kleintiermodellen. Mit der Expression des humanen Rezeptorkomplexes sowie den humanen Orthologen von CyclinT1 und CRM1 waren Mäuse und Ratten suszeptibel für eine HIV-Infektion [6-9, 24]. Allerdings konnten mit diesen Maßnahmen bisher nicht die Replikationsbarrieren im späteren Verlauf überwunden werden. Immerhin diente das transgene Rattenmodell erfolgreich der Evaluation von antiviralen Medikamenten und Vakzin-Kandidaten [30-32]. Im Vergleich zu Labornagern weisen Spitzhörnchen und Baumwollratten deutlich weniger Barrieren auf [4, 10]. Sie benötigen aber anspruchsvollere Laborbedingungen zur Haltung. Transgene, immunkompetente Kaninchen weisen hier also deutliche Vorteile gegenüber den Nagermodellen auf, da *ex vivo* nur wenige Barrieren gefunden wurden und diese zum größten Teil überwindbar sind (**Abb. 1**) [11].

Die Herstellung von sogenannten humanisierten Mäusen ist hier aktuell eine bessere und vielversprechende Alternative, jedoch hat jedes dieser Modelle seine Vor- und Nachteile [33-35]. Daher wä-

ren komplementierende Untersuchungen in immunkompetenten, permissiven HIV-Kleintiermodellen in Zukunft erstrebenswert, um neue Therapieoptionen bzw. Heilungsmöglichkeiten zu entwickeln und austesten zu können.

## Zusammenfassung

Eine HIV-Infektion ist kein Todesurteil mehr im Vergleich zu den 1980er und 90er Jahren. Dennoch ist die Erforschung neuer Möglichkeiten essentiell, um die HIV-Epidemie besser in den Griff zu bekommen. Wir in der VIIRAL-Arbeitsgruppe beschäftigen uns daher mit Virus-Wirt-Interaktionen im Spezies-Vergleich, um so diesbezüglich mehr Wissen zu sammeln und in die Herstellung eines transgenen, immunkompetenten Kaninchenmodells einfließen zu lassen.

## Quellen

- Speck RF, Penn ML, Wimmer J, Esser U, Hague BF, Kindt TJ, Atchison RE, Goldsmith MA. 1998. Rabbit cells expressing human CD4 and human CCR5 are highly permissive for human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 72:5728-34. [doi: 10.1128/JVI.72.7.5728-5734.1998](https://doi.org/10.1128/JVI.72.7.5728-5734.1998)
- Bieniasz PD, Cullen BR. 2000. Multiple Blocks to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication in Rodent Cells. *Journal of Virology* 74:9868-9877. [doi: 10.1128/jvi.74.21.9868-9877.2000](https://doi.org/10.1128/jvi.74.21.9868-9877.2000)
- Keppler OT, Yonemoto W, Welte FJ, Patton KS, Iacovides D, Atchison RE, Ngo T, Hirschberg DL, Speck RF, Goldsmith MA. 2001. Susceptibility of rat-derived cells to replication by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 75:8063-73. [doi: 10.1128/jvi.75.17.8063-8073.2001](https://doi.org/10.1128/jvi.75.17.8063-8073.2001)
- Luo MT, Mu D, Yang X, Luo RH, Zheng HY, Chen M, Guo YQ, Zheng YT. 2021. Tree Shrew Cells Transduced with Human CD4 and CCR5 Support Early Steps of HIV-1 Replication, but Viral Infectivity Is Restricted by APOBEC3. *J Virol* 95:e0002021. [doi: 10.1128/JVI.00020-21](https://doi.org/10.1128/JVI.00020-21)
- McKnight A, Clapham PR, Weiss RA. 1994. HIV-2 and SIV infection of nonprimate cell lines expressing human CD4: restrictions to replication at distinct stages. *Virology* 201:8-18. [doi: 10.1006/viro.1994.1260](https://doi.org/10.1006/viro.1994.1260)
- Browning J, Horner JW, Pettoello-Mantovani M, Raker C, Yurasov S, DePinho RA, Goldstein H. 1997. Mice transgenic for human CD4 and CCR5 are susceptible to HIV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14637-41. [doi: 10.1073/pnas.94.26.14637](https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14637)
- Keppler OT, Welte FJ, Ngo TA, Chin PS, Patton KS, Tsou CL, Abbey NW, Sharkey ME, Grant RM, You Y, Scarborough JD, Ellmeier W, Littman DR, Stevenson M, Charo IF, Herndier BG, Speck RF, Goldsmith MA. 2002. Progress toward a human CD4/CCR5 transgenic rat model for de novo infection by human immunodeficiency virus type 1. *J Exp Med* 195:719-36. [doi: 10.1084/jem.20011549](https://doi.org/10.1084/jem.20011549)
- Goffinet C, Michel N, Allespach I, Tervo H-M, Hermann V, Kräusslich H-G, Greene WC, Keppler OT. 2007. Primary T-cells from human CD4/CCR5-transgenic rats support all early steps of HIV-1 replication including integration, but display impaired viral gene expression. *Retrovirology* 4:53-53. [doi: 10.1186/1742-4690-4-53](https://doi.org/10.1186/1742-4690-4-53)
- Zhang JX, Diehl GE, Littman DR. 2008. Relief of preintegration inhibition and characterization of additional blocks for HIV replication in primary mouse T cells. *PLoS One* 3:e2035. [doi: 10.1371/journal.pone.0002035](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002035)
- Blanco JC, Pletneva LM, Wieczorek L, Khetawat D, Stantchev TS, Broder CC, Polonis VR, Prince GA. 2009.

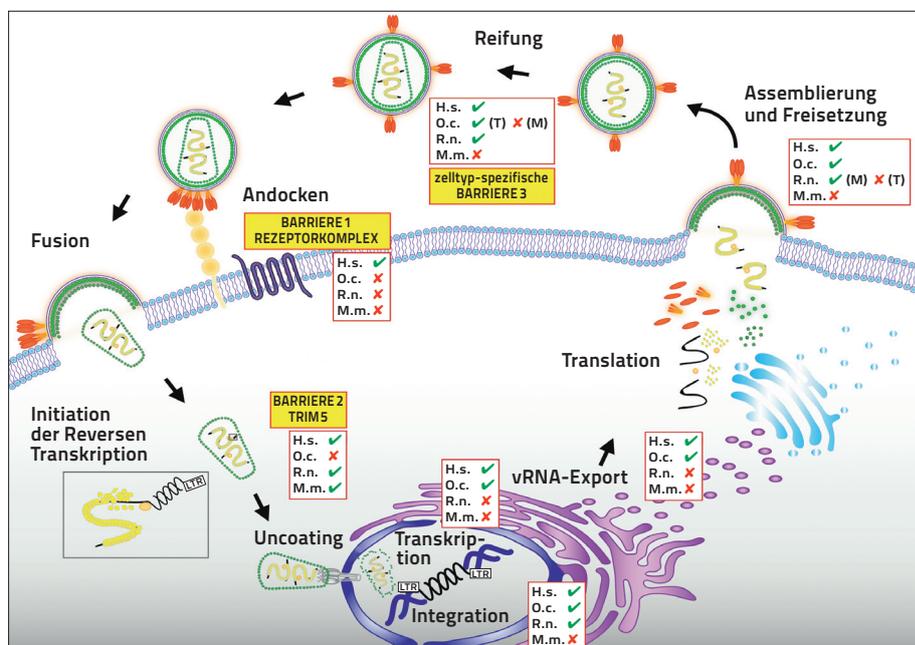


Abb. 1: Schematische Darstellung der HIV-Replikation (adaptiert von [11]).

Nach dem Andocken der HI-Viren und der Fusion mit den Zielzellen findet die Replikation von der Reversen Transkription, dem sog. Uncoating, bis zur Integration statt. Anschließend werden die viralen mRNAs transkribiert und aus dem Zellkern exportiert. Nach Translation der viralen Proteine finden die Assemblierung und Freisetzung an der Zellmembran und abschließend noch eine Reifung der freigesetzten HI-Viren statt.

Im Speziesvergleich ist die erste Barriere in Kaninchen der Viruseintritt wegen eines inkompatiblen Rezeptorkomplexes (**Barriere 1**). Die nächste Replikationsbarriere in Kaninchenzellen wird durch TRIM5-Proteine gewährleistet (**Barriere 2**). Im Vergleich zu den Nagerzellen sind die freigesetzten HI-Viren aus primären Kaninchenmakrophagen nicht bzw. kaum infektiös (**Barriere 3**).

**H.s.** = Homo sapiens (Mensch) · **O.c.** = *Oryctolagus cuniculus* (Kaninchen) · **R.n.** = *Rattus norvegicus* (Ratte) · **M.m.** = *Mus musculus* (Maus)

✓ = Replikation wird an dieser Stelle unterstützt · ✗ = Replikation ist an dieser Stelle verhindert · **T** = T-Zelle · **M** = Makrophage.

Expression of Human CD4 and chemokine receptors in cotton rat cells confers permissiveness for productive HIV infection. *Virology* 361:657.

[doi: 10.1186/1743-422X-6-57](https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-57)

11 Tervo HM, Keppler OT. 2010. High natural permissiveness of primary rabbit cells for HIV-1, with a virion infectivity defect in macrophages as the final replication barrier. *J Virol* 84:12300-14.

[doi: 10.1128/JVI.01607-10](https://doi.org/10.1128/JVI.01607-10)

12 Schaller T, Hué S, Towers GJ. 2007. An active TRIM5 protein in rabbits indicates a common antiviral ancestor for mammalian TRIM5 proteins. *J Virol* 81:11713-21.

[doi: 10.1128/JVI.01468-07](https://doi.org/10.1128/JVI.01468-07)

13 Fletcher AJ, Hué S, Schaller T, Pillay D, Towers GJ. 2010. Hare TRIM5 restricts divergent retroviruses and exhibits significant sequence variation from closely related lagomorpha TRIM5 genes. *J Virol* 84: 12463-8.

[doi: 10.1128/JVI.01514-10](https://doi.org/10.1128/JVI.01514-10)

14 Baumann JG, Unutmaz D, Miller MD, Breun SK, Grill SM, Mirro J, Littman DR, Rein A, KewalRamani VN. 2004. Murine T cells potently restrict human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 78:12537-47.

[doi: 10.1128/JVI.78.22.12537-12547.2004](https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12537-12547.2004)

15 Tsurutani N, Yasuda J, Yamamoto N, Choi BI, Kadoki M, Iwakura Y. 2007. Nuclear import of the preintegration complex is blocked upon infection by

human immunodeficiency virus type 1 in mouse cells. *J Virol* 81:677-88.

[doi: 10.1128/JVI.00870-06](https://doi.org/10.1128/JVI.00870-06)

16 Tervo HM, Goffinet C, Keppler OT. 2008. Mouse T-cells restrict replication of human immunodeficiency virus at the level of integration. *Retrovirology* 5:58.

[doi: 10.1186/1742-4690-5-58](https://doi.org/10.1186/1742-4690-5-58)

17 Keppler OT, Allespach I, Schüller L, Fenard D, Greene WC, Fackler OT. 2005. Rodent cells support key functions of the human immunodeficiency virus type 1 pathogenicity factor Nef. *J Virol* 79:1655-65.

[doi: 10.1128/JVI.79.3.1655-1665.2005](https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1655-1665.2005)

18 Tervo HM, Allespach I, Keppler OT. 2008. High-level transfection of primary rabbit T lymphocytes. *J Immunol Methods* 336:85-9.

[doi: 10.1016/j.jim.2008.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jim.2008.03.006)

19 Kriesel F, Schelle L, Baldauf HM. 2020. Same same but different - Antiviral factors interfering with the infectivity of HIV particles. *Microbes Infect* 22:416-422.

[doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.009)

20 Heigle A, Kmiec D, Regensburger K, Langer S, Peiffer L, Stürzel CM, Sauter D, Peeters M, Pizzato M, Learn GH, Hahn BH, Kirchhoff F. 2016. The Potency of Nef-Mediated SERINC5 Antagonism Correlates with the Prevalence of Primate Lentiviruses in the Wild. *Cell Host Microbe* 20:381-391.

[doi: 10.1016/j.chom.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.08.004)

PD Dr. rer. nat. habil. med.  
Hanna-Mari Baldauf

Virologie, NRZ für Retroviren  
am Max von Pettenkofer-Institut  
der Universität München (LMU)

Feodor-Lynen-Straße 23 · 81377 München

[baldauf@mvp.lmu.de](mailto:baldauf@mvp.lmu.de)



- 21 de Sousa-Pereira P, Abrantes J, Bauernfried S, Pierini V, Esteves PJ, Keppler OT, Pizzato M, Hornung V, Fackler OT, Baldauf HM. 2019. The antiviral activity of rodent and lagomorph SERINC3 and SERINC5 is counteracted by known viral antagonists. *J Gen Virol* 100:278-288. ► doi: [10.1099/jgv.0.001201](https://doi.org/10.1099/jgv.0.001201)
- 22 Hammarskjöld ML. 1997. Regulation of retroviral RNA export. *Semin Cell Dev Biol* 8:83-90. ► doi: [10.1006/scdb.1996.0127](https://doi.org/10.1006/scdb.1996.0127)
- 23 Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. 1998. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 92:451-62. ► doi: [10.1016/s0092-8674\(00\)80939-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80939-3)
- 24 Michel N, Goffinet C, Ganter K, Allespach I, Kewalramani VN, Saifuddin M, Littman DR, Greene WC, Goldsmith MA, Keppler OT. 2009. Human cyclin T1 expression ameliorates a T-cell-specific transcriptional limitation for HIV in transgenic rats, but is not sufficient for a spreading infection of prototypic R5 HIV-1 strains *in vivo*. *Retrovirology* 6:2. ► doi: [10.1186/1742-4690-6-2](https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-2)
- 25 Okada H, Zhang X, Ben Fofana I, Nagai M, Suzuki H, Ohashi T, Shida H. 2009. Synergistic effect of human CycT1 and CRM1 on HIV-1 propagation in rat T cells and macrophages. *Retrovirology* 6:43. ► doi: [10.1186/1742-4690-6-43](https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-43)
- 26 Mariani R, Rutter G, Harris ME, Hope TJ, Kräusslich HG, Landau NR. 2000. A block to human immunodeficiency virus type 1 assembly in murine cells. *J Virol* 74:3859-70. ► doi: [10.1128/jvi.74.8.3859-3870.2000](https://doi.org/10.1128/jvi.74.8.3859-3870.2000)
- 27 Koito A, Shigekane H, Matsushita S. 2003. Ability of small animal cells to support the postintegration phase of human immunodeficiency virus type-1 replication. *Virology* 305:181-91. ► doi: [10.1006/viro.2002.1755](https://doi.org/10.1006/viro.2002.1755)
- 28 Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B, Navarro F, König R, Bollman B, Münk C, Nymark-McMahon H, Landau NR. 2003. Species-specific exclusion of APO-BEC3G from HIV-1 virions by Vif. *Cell* 114:21-31. ► doi: [10.1016/s0092-8674\(03\)00515-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00515-4)
- 29 Marziali F, Delpeuch M, Kumar A, Appourchaux R, Dufloo J, Tartour K, Etienne L, Cimarelli A. 2021. Functional Heterogeneity of Mammalian IFITM Proteins against HIV-1. *J Virol* 95:e0043921. ► doi: [10.1128/JVI.00439-21](https://doi.org/10.1128/JVI.00439-21)
- 30 Goffinet C, Allespach I, Keppler OT. 2007. HIV-susceptible transgenic rats allow rapid preclinical testing of antiviral compounds targeting viral entry or reverse transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:1015-20. ► doi: [10.1073/pnas.0607414104](https://doi.org/10.1073/pnas.0607414104)
- 31 Bosch V, Pfeiffer T, Devitt G, Allespach I, Ebensen T, Emerson V, Guzman CA, Keppler OT. 2009. HIV pseudovirion vaccine exposing Env „fusion intermediates“-response to immunisation in human CD4/CCR5-transgenic rats. *Vaccine* 27:2202-12. ► doi: [10.1016/j.vaccine.2009.02.014](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.014)
- 32 Goffinet C, Allespach I, Oberbremer L, Golden PL, Foster SA, Johns BA, Weatherhead JG, Novick SJ, Chiswell KE, Garvey EP, Keppler OT. 2009. Pharmacovirological impact of an integrase inhibitor on human immunodeficiency virus type 1 cDNA species *in vivo*. *J Virol* 83:7706-17. ► doi: [10.1128/JVI.00683-09](https://doi.org/10.1128/JVI.00683-09)
- 33 Marsden MD. 2020. Benefits and limitations of humanized mice in HIV persistence studies. *Retrovirology* 17:7. ► doi: [10.1186/s12977-020-00516-2](https://doi.org/10.1186/s12977-020-00516-2)
- 34 Abeynaike S, Paust S. 2021. Humanized Mice for the Evaluation of Novel HIV-1 Therapies. *Front Immunol* 12:636775. ► doi: [10.3389/fimmu.2021.636775](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636775)
- 35 Terahara K, Iwabuchi R, Tsunetsugu-Yokota Y. 2021. Perspectives on Non-BLT Humanized Mouse Models for Studying HIV Pathogenesis and Therapy. *Viruses* 13. ► doi: [10.3390/v13050776](https://doi.org/10.3390/v13050776)

## DER KLINISCHE FALL

# Trotz allem – leben!

Offenbar vertikal mit HIV infiziert (1985), erreichte die Patientin T.S. das Erwachsenenalter. Im Verlauf der Kindheit erlebte sie die schrittweise Entwicklung der antiretroviralen Therapie »am eigenen Leib« und hautnah. Im Laufe ihrer Adoleszenz wurde sie im Zuge der sich entwickelnden antiretroviralen Pharmaka-Geschichte mit nahezu allen jeweils verfügbaren Substanzen und Therapiestrategien behandelt, u.a. mit verschiedenen Mono-, Dual- und Kombi-Therapien. Sie erfuhr relevante Medikamenten-Interaktionen und durchlitt untragbare Toxizitäten. Als Ergebnis waren schließlich multiple Resistenzmutationen in den Genen der HIV-Protease und Reversen Transkriptase nachweisbar. Die Integrase-Inhibitoren stellten ab 2008 für sie den Durchbruch im Therapieerfolg dar, erstmals mit der Möglichkeit, eine verträgliche und doch wirksame Medikamentenkombination zusammenzustellen. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich aufgrund bestehender HIV-Mehrfachresistenz und der Erstmanifestation einer cerebralen Toxoplasmose-Erkrankung der Gesundheitszustand der Patientin T.S. dramatisch zugespitzt.

### Kasuistik

Die antiretrovirale Therapiegeschichte begann 1993 mit sequenziellen Monotherapien der NRTI-Klasse (nucleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), die übrigen Medikamentenklassen wurden nacheinander in die Therapie eingeführt, sobald diese verfügbar waren und sich als verträglich erwiesen (Tabelle 1). Bis Juni 2009 war die Patientin exponiert gegen sieben NRTI, sieben Protease-Inhibitoren, drei nicht-nucleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren – einschließlich des Entry-Inhibitors Enfuvirtid ab 2003 –, insgesamt in > 25 verschiedenen Kombinations-Therapieregimen unterschiedlicher Dauer. Trotzdem war eine Krankheitsprogression in Richtung der Entwicklung immer neuer AIDS-Manifestationen kaum zu verhindern (Tabelle 2).

Alle zeitgemäßen Therapiestrategien wurden versucht, z.B. Einsatz der Protease-Inhibitoren mit Booster, Re-Induktion von empfindlichem HIV-Wildtyp durch strukturierte Therapie-Pausen, nachfolgend strategisches Recycling bereits verbrauchter ART-Klassen, »Mega-HAART«-Regime, Einsatz neuer, unverbrauchter Substanzen (u.a. Darunavir, Tipranavir) und Substanzklassen (T20). Bis 2008 scheiterten alle Therapieansätze aufgrund des (Wieder-) Auftretens erheblicher HIV-Resistenz aufgrund archivierter Resistenzmutationen.

► Die genotypische Sequenzierung des HIV-1-Genoms erbrachte den **Nachweis mehrerer primärer bzw. in der Summe relevanter, Resistenz-assoziiierter Mutationen** (Abb. 1, S. 14)

#### ► im Reverse Transcriptase-Gen:

- 41L, 67N, 210W, 215Y (=Thymidin-assoziierte Mutationen / TAM),
- 44D, 74V (=non-TAM) und
- 101P, 179L, 181C, 221Y (NNRTI-Mutationen) sowie

#### ► im Protease-Gen:

- 10I/V, 11V/I, 33F, 47V, 48V, 54M, 82S, 84V.

#### ► Keine Resistenz-assoziierte Mutationen wurden nachgewiesen

- in der HR2-Region (= kodiert für Resistenz gegen Enfuvirtid, trotz Therapie-regime-Versagen);
- im Integrase-Gen.

#### ► In der Korezeptor-Tropismusanalyse wurde ein dual-mixed Befund erhoben.

Tabelle 1: Dokumentierte antiretrovirale Therapien: Kombinationen, Daten und HIV-Befundergebnisse.

Februar 1993 bis November 2001:			
diverse Substanzen in Mono-, Dual- und Kombitherapien, enthalten u.a.:			
<b>AZT DDI DDC D4t ABC 3TC FOV RTV NFV APV LPV</b>			
Die CD4-Zellzahl ist nicht dokumentiert.			
Kombinationen von November 2001 bis November 2018:			
Start/Ende	Substanzen	CD4-Zellzahl minimal	HIV-RNA maximal
02.11.01 bis 17.01.02	strukt. Therapie-Unterbrechung	nicht dokumentiert	nicht dokumentiert
17.01.02 bis 02.06.03	<b>D4t TDF EFV APV RTV</b>	322	207457
02.06.03 bis 27.02.07	<b>D4t DDI TDF RTV TPV T20</b>	444	4375
27.02.07 bis 24.07.08	<b>D4t TDF ETV DRV RTV T20</b>	140	28900
24.07.08 bis 25.07.08	<b>3TC ABC AZT FTC TDF T20</b>	177	32100
16.08.08 bis 25.11.08	strukt. Therapie-Unterbrechung	124	30400
25.11.08 bis 05.02.09	<b>3TC ABC AZT TDF T20</b>	80	11600
05.02.09 bis 17.06.09	<b>3TC ABC AZT TDF</b>	51	46700
17.06.09 bis 09.07.09	strukt. Therapie-Unterbrechung	123	10700
09.07.09 bis 01.09.13	<b>ATV DRV RTV T20 MRV RGV</b>	83	390
01.09.13 bis 19.02.16	<b>ATV DRV RTV MRV RGV</b>	452	1290
19.02.16 bis 16.05.16	<b>ATV DRV RTV MRV DTG</b>	613	460
16.05.16 bis 20.09.16	<b>ATV DRV RTV MRV RGV</b>	624	2760
20.09.16 bis 05.10.16	<b>ATV DRV RTV MRV DTG</b>	nicht dokumentiert	nicht dokumentiert
05.10.16 bis 12.10.16	<b>FTC TAF ATV DRV RTV DTG</b>	nicht dokumentiert	nicht dokumentiert
12.10.16 bis 05.11.18	<b>ATV DRV RTV DTG</b>	723	<20
05.11.18 bis ... fortlaufend	<b>FTC TAF BIC</b>	693	<20
<b>Medikamente:</b>			
<b>AZT</b> = Azidothymidin · <b>DDI</b> = Didanosin · <b>DDC</b> = Zalcitabin · <b>FOV</b> = Saquinavir-Weichgelkapsel · <b>3TC</b> = Lamivudin · <b>RTV</b> = Ritonavir (bis 1997 in therapeutischer Hochdosis eingesetzt) · <b>d4T</b> = Stavudin · <b>NFV</b> = Nelfinavir · <b>NVP</b> = Nevirapin · <b>EFV</b> = Efavirenz <b>APV</b> = Amprenavir · <b>LPV</b> = Lopinavir · <b>STI</b> = strukturierte (vom Therapeuten initiierte) Therapie-Unterbrechung · <b>TDF</b> = Tenofovir Disoproxil Fumarat · <b>TPV</b> = Tipranavir · <b>T20</b> = Enfuvirtid · <b>ETV</b> = Etravirin · <b>DRV</b> = Darunavir · <b>ABC</b> = Abacavir · <b>FTC</b> = Emtricitabin <b>ATV</b> = Atazanavir · <b>MRV</b> = Maraviroc · <b>RGV</b> = Raltegravir · <b>DGT</b> = Dolutegravir · <b>TAF</b> = Tenofovir Alefenamid · <b>BIC</b> = Bictegravir			
<b>Medikamentenklassen:</b>			
<b>schwarz</b> = Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) · <b>blau</b> = Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) · <b>rot</b> = Protease-Inhibitoren (PI) · <b>grün</b> = Integrase-Inhibitoren (INSTI) · <b>violett</b> = Entry-Inhibitoren (EI)			

Tabelle 2: Dokumentierte opportunistische Infektionen – Diagnosenliste 2021.

Zeitpunkt	Erstdiagnose
Ende 1985	HIV-Infektion als Säugling
1995	Kryptosporidienenteritis (= AIDS-Manifestation)
1995	Soor-Ösophagitis (= AIDS-Manifestation)
2001	Appendektomie
2003	HIV-Kachexie (= AIDS-Manifestation) – Anlage einer parenteralen Ernährungssonde (PEG)
2003	Salmonellen-Sepsis (= AIDS-Manifestation)
2007	Ovarialzystenresektion
Juni 2009	cerebrale Toxoplasmose (= AIDS-Manifestation)
2015	Uterus myomatosus (Hysterektomie) ...
	... sowie diverse Antibiotika-Allergien: Ceftriaxon, Levofloxacin, Daraprim, jodhaltige Kontrastmittel.





*Mein Name ist T.S., ich wurde 1985 in einem kleinen Dorf geboren. Derzeit studiere ich an einer Fernuniversität und mache daneben eine Ausbildung zur Systemischen Therapeutin. Um hier anzukommen, war es für mich ein langer Weg, denn bei meiner Geburt wurde ich mit dem damals neuartigen HI-Virus infiziert. Meine Eltern erfuhren erst etwa acht Monate nach meiner Geburt von ihrer eigenen Infektion. Meine damalige Lebenserwartung schätzten die Fachleute auf höchstens vier Jahre, und leider stimmte die Einschätzung auch für viele Kinder, die in den 1980er Jahren infiziert geboren wurden.*

*Ich überlebte dank und teilweise »trotz« zahlreicher Therapieversuche mit Immunglobulinen, AZT, DDI, Norvir (flüssig), Fuzeon (gespritzt) u.v.m. Laborwerte mit über einer Million Viruspartikeln pro Milliliter Blut und kaum messbarer CD4-Zellzahl begleiteten meine Jugend. Ich hatte diverse Entzündungen, opportunistische und bakterielle Infektionen, Toxoplasmose usw. ... Aber trotzdem haben mich die Ärztinnen und Ärzte, die Wissenschaft und meine eigene Resilienz immer wieder über den Berg gerettet.*

*Die größte Belastung – auch heute noch – ist für viele der Betroffenen allerdings nicht mehr die Krankheit selbst, sondern in dieser Gesellschaft mit dieser Krankheit zu leben. Ausgrenzung habe ich schon früh erfahren: Im Alter von drei Jahren durfte ich nicht in den Kindergarten, weil das aufgrund eines Volksentscheids mit 80%iger Mehrheit im Dorf beschlossen wurde. Die Schule durfte ich in den 1990er Jahren besuchen, wurde jedoch ab der zweiten Klasse zu krank, um am Unterricht teilnehmen zu können.*

*Ausbildung und Arbeit waren immer mit dem Druck verbunden, nicht kränker sein zu wollen als »normale« Menschen. Eine Beziehung oder gar das Ziel, eine Familie zu gründen – all das war verbunden mit der Hürde, »nicht gesund« zu sein und die Vorurteile, die an HIV haften, mit mir herumzutragen.*

*Offen mit meiner Erkrankung umzugehen, das war mir aber immer wichtig, und schnell habe ich gemerkt, dass sich das Bild von HIV in der Gesellschaft verändert. Es hat sich mittlerweile herumgesprochen, dass die Krankheit nicht mehr zwangsläufig tödlich ist und einige haben auch gehört, dass eine Ansteckung durch Menschen, die erfolgreich gegen HIV therapiert sind, nicht möglich ist. Weniger bekannt ist, dass die Lebenserwartung mit HIV heute kaum geringer ist als bei Personen ohne HIV. Ich kann jetzt das erste Mal in meinem Leben wirklich in die weitere Zukunft schauen und für länger als ein bis zwei Jahre planen und mein Leben genießen.*

*Ich gehöre zu den immer weniger werdenden »Langzeitinfizierten«, die noch schlimme Nebenwirkungen und das wiederholte Therapieversagen erlebt haben, stigmatisiert von der HIV-Infektion und ständig den Tod vor Augen. Glücklicherweise ist HIV inzwischen zu einer gut behandelbaren, chronischen Krankheit geworden, und wenn wir alle es schaffen, die Infizierten weltweit mit einer funktionierenden, finanzierbaren Therapie zu versorgen und unsinnige Diskriminierung durch Vorurteile und fehlendes Wissen abzubauen, verbessert sich die Situation für alle. Wir als HIV-positive Menschen wollen offen und selbstbewusst in die Gesellschaft gehen und können anderen Menschen somit die Angst vor einem HIV-Test nehmen. Wenn daneben die Infektionsprävention durch Aufklärung, Kondome, TasP, PrEP und PEP genutzt wird, dann hat sich das HI-Virus in wenigen Generationen erledigt – ganz ohne Heilmittel und ganz ohne Impfung.*

*Wir brauchen dafür das Vertrauen in die Menschen, dass sie selbst entscheiden können, wie und wovor sie sich schützen wollen, und für Nichtexperten verständliche Informationen, die das ermöglichen. Dazu sind Beispiele von Betroffenen wichtig, die gut mit ihrer Erkrankung leben und die erklären können, warum es sich lohnt, die Unannehmlichkeiten des eigenen Schutzes in Kauf zu nehmen, um sich nicht zu infizieren.*

*Ich lebe heute in einer glücklichen Beziehung und plane, wie mein Leben in 30 Jahren aussehen soll – das hätte ich vor 10 Jahren noch nicht vermutet, aber die Hoffnung darauf habe ich immer gehabt.*

Ein unvermittelter Anstieg der HI-Viruslast im Februar 2016 auf einen relativen Viruslast-Zwischenhöchststand von 2.760 Kopien/ml führte zur Umstellung des Integrase-Inhibitors (INSTIs) von Raltegravir auf das hinsichtlich Resistenzentstehung robustere Dolutegravir. Resistenzmutationen waren zu diesem Zeitpunkt im Integrase-Gen nicht nachweisbar. Die im Hinblick auf zentralnervöse Nebenwirkungen sensible Patientin T.S. tolerierte dann über zwei Jahre dieses Regime, bevor im Jahr 2018 schließlich versuchsweise und erstmalig in ihrem Leben ein wirksames »Single-Tablet-Regime« mit der fix-dosierten Medikamentenkombination – bestehend aus Tenofovir Alafenamid, Emtricitabin und Bictegravir – begonnen wurde.

### Mutationsanalyse und Resistenzbewertung aufgrund der vorliegenden HIV-Sequenzierungen

1. Für Bictegravir liegt laut Mutationsanalyse kein Hinweis auf herabgesetzte Aktivität vor.
2. Für Tenofovir Alafenamid ist die Bewertung komplizierter: Die Signatur-Resistenzmutation (K65R) ist nicht nachweisbar, aber aufgrund Mehrfachmutationen im RT-Gen mit Nachweis mehrerer Thymidin-assoziierten Mutationen (TAMs, u.a. M41L, L210W) ist

eine eingeschränkte Wirksamkeit bei möglicher Restaktivität anzunehmen.

3. Für Emtricitabine liegt trotz extensiver Therapievorgeschichte mit Lamivudin mit klinischem Therapieversagen interessanterweise kein Hinweis auf höhergradige Resistenz vor.

In der Summe lag als mögliche Option die nun eingesetzte Kombination vor bei sonst uneingeschränkten Organfunktionen. Der weitere Therapieverlauf bestätigte das Wagnis der hier eingesetzten Therapie: In der Folge zeigten sich bis Oktober 2021 erfreulicherweise in den Kontrollen bei hinreichend guter Verträglichkeit kein Virusrebound und keine weiteren opportunistischen Infektionen.

Bemerkenswert erscheint in der Schilderung der Patientin als »größte Belastung« in der persönlich erfahrenen HIV-Therapiegeschichte

**»nicht mehr die Krankheit selbst, sondern in dieser Gesellschaft mit dieser Krankheit zu leben«,**

was im Behandlungsalltag die Bedeutung dieses Stigmas noch über die Therapie-Bemühungen stellt. Schließlich ist im Vergleich und Kontrast zu anderen chronischen Krankheiten HIV heute gut behandelbar und bei rechtzeitigem Therapiebeginn ein Leben ohne wesentliche, alltagsbedeutende Einschränkungen möglich.

Schirin Bogner, HIV-Aktivistin

c/o Infektiologie/Universitätsklinikum Frankfurt a.M. (Haus 68)

Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a.M.



PD Dr. Martin Stürmer

IMD-Labor Frankfurt a.M.

Heidelberger Str. 13  
60327 Frankfurt a.M.

mstuermer@labffm.de

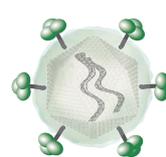


Prof. Dr. med. Christoph Stephan

Infektiologie – Zentrum Innere Medizin  
am Universitätsklinikum  
der Goethe-Universität Frankfurt a.M.

Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt a.M.

c.stephan@em.uni-frankfurt.de



**NRZ Retroviren**  
München



Nationales Referenzzentrum für Retroviren

### IMPRESSUM

#### Herausgeber:

Nationales Referenzzentrum für Retroviren  
Max von Pettenkofer-Institut  
Ludwig-Maximilians-Universität München

#### Leitung:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler  
FA für Medizinische Mikrobiologie, Virologie  
und Infektionsepidemiologie

#### Koordinator Diagnostik:

Prof. Dr. med. Josef Eberle

#### Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler  
Prof. Dr. med. Josef Eberle

#### Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. rer. nat. Natascha Grzimek-Koschewa

#### Kontakt:

Max von Pettenkofer-Institut · Hauptgebäude  
Pettenkoferstr. 9a · 80336 München

Tel.: +49 89 / 21 80 - 7 28 35

E-Mail: nrzretroviren@mvp.lmu.de

» <http://www.mvp.uni-muenchen.de/nationales-referenzzentrum-fuer-retroviren/>

#### Grafische Gestaltung:

[www.grafikstudio-hoffmann.de](http://www.grafikstudio-hoffmann.de)

Druck: [www.stoba-druck.de](http://www.stoba-druck.de)

### THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE\*

► HIV und Impfungen  
gegen SARS-CoV-2

► HIV in Afrika

\* Änderungen vorbehalten

### WIR DANKEN



dem Robert Koch-Institut,  
dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG)  
und dem Förderverein Infektionsmedizin  
München e.V., die die Arbeit des NRZ fördern,

sowie folgenden Firmen  
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics  
Deutschland GmbH



Abbott  
GmbH & Co. KG



Gilead Sciences  
GmbH



EUROIMMUN  
Medizinische Labor-  
diagnostika AG



Cepheid  
GmbH



DiaSorin  
Deutschland GmbH