

Nationales Referenz-
zentrum für Retroviren
München

Retroviren

BULLETIN 2_2025

MAX VON PETTENKOEFER - INSTITUT · LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

INHALT

IN EIGENER SACHE

- Diagnostik-Neubau
des Max von Pettenkofer-Instituts
auf dem Campus Großhadern:
Neuer Standort für das Nationale
Referenzzentrum für Retroviren

Dr. Natascha Grzimek-Koschewa S. 2

DER KLINISCHE FALL

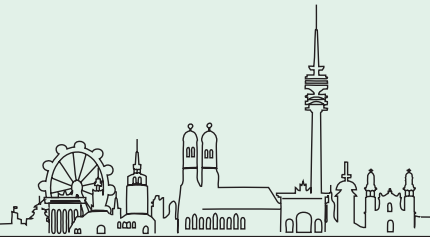
- PrEP-Durchbruchsinfectionen
mit Transmissionscluster-Analysen
– resistente Varianten
oder mangelnde Adhärenz?

Dr. Franziska Arnold,
PD Dr. Maximilian Münchhoff S. 4

FÜR SIE GELESEN

- Kann mRNA-Technologie die HIV-
Latenz in ruhenden T-Zellen aufheben?

Dr. Valeria Hackemann S. 7



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 sehr, Ihnen die zweite Ausgabe des »Retroviren Bulletins« im Jahr 2025 aus dem Max von Pettenkofer-Institut der LMU München präsentieren zu dürfen.

Frau **Dr. Franziska Arnold** und **PD Dr. Maximilian Münchhoff** untersuchten zur Klärung zweier Fälle mit HIV-Durchbruchsinfectionen unter Präexpositionsprophylaxe (PrEP) ein Transmissionscluster. Mithilfe phylogenetischer Analysen wurde evaluiert, ob die beiden Fälle zusammenhängen und möglicherweise die Übertragung einer PrEP-resistenten Variante vorliegt.

In eigener Sache berichtet Frau **Dr. Natascha Grzimek-Koschewa** über den Umzug der diagnostischen Labore des Max von Pettenkofer-Instituts in einen eigens errichteten Neubau auf dem Campus Großhadern in München – ein Meilenstein im Jahr 2025. Durch diesen neuen Standort bieten sich auch für das Nationale Referenzzentrum für Retroviren weitere Synergien durch die Integration virologischer Diagnostik und Forschung.

Frau **Dr. Valeria Hackemann** stellt eine vielversprechende Studie zu neuen Ansätzen für HIV-Heilungsstrategien vor. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass die Transfektion von HIV-tat-mRNA mittels Lipidnanopartikeln eine innovative Methode zur Reversion der HIV-Latenz darstellt.

Mit den besten Wünschen,
Ihr Professor Oliver T. Keppeler

LMU

LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

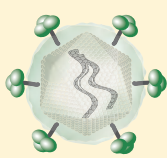


Diagnostik-Neubau des Max von Pettenkofer-Instituts auf dem Campus Großhadern: Neuer Standort für das Nationale Referenzzentrum für Retroviren

Der Sommer 2025 markiert einen bedeutenden Meilenstein für das Max von Pettenkofer-Institut: Die mikrobiologische und virologische Diagnostik ist in einen eigens errichteten Neubau in der Marchioninistraße 54 auf dem Campus Großhadern in München umgezogen. Gleichzeitig hat das Nationale Referenzzentrum für Retroviren (NRZ Retroviren), das seit 2016 am Institut verortet ist, seinen Standort gewechselt. Aus der Bündelung beider diagnostischer Kompetenzen und aus den Synergien, die daraus erwachsen, entstand am Campus Großhadern ein zukunftsfähiger Neubau, der modernste Strukturen integriert und die Diagnostikflächen optimal in die unmittelbar benachbarten Forschungseinrichtungen einbindet.



Neuer Standort der Diagnostik des Max von Pettenkofer-Instituts sowie des NRZ für Retroviren auf dem Campus Großhadern: Marchioninistraße 54 · 81377 München



Synergien und Standortvorteile

- Nähe zu Forschungseinrichtungen und LMU Klinikum: Der Neubau liegt mitten in einem lebendigen Forschungs- und Klinikviertel und ermöglicht schnelle, direkte Abstimmung sowie translativen Wissensaustausch zwischen Diagnostik, klinischer Versorgung und Forschung.
- NRZ Retroviren am neuen Standort: Das bisherige NRZ für Retroviren ist nahtlos integriert und profitiert von der engeren Kooperation mit der virologischen Forschung und Diagnostik.
- Optimierte Infrastruktur: Der Neubau wurde konzipiert, um Diagnostikflächen, Laborräume, IT-gestützte Datenverwaltung und Sicherheitsanforderungen gemäß aktueller Standards in einer zukunftsorientierten Architektur zu vereinen.
- Zukunftsfähige Therapiedurchführung: Die enge Verzahnung von Diagnostik und retroviraler Therapie ermöglicht schnellere Diagnostik-gestützte Therapiestrategien und eine verbesserte Patientenversorgung.

Zukunftsorientierte Strukturen

- Modernste Laborinfrastruktur: Hochmoderne Analysesysteme, sichere Laborumgebungen und erhöhter Kapazitätsrahmen für steigende Fallzahlen.
- Integrative Forschung und Kliniknähe: Direkter Austausch mit Klinik- und Forschungseinrichtungen fördert translativen Forschungsfortschritt und innovative Therapieverfahren.
- Langfristige Versorgungssicherheit: Der Neubau sorgt für effiziente Abläufe, erhöht die Ausfallsicherheit und unterstützt eine kontinuierliche, akkreditierte Diagnostikleistung.

Ausblick

- Der neue Standort steht für einen bedeutenden Schritt in der medizinischen Forschung und Versorgung: Diagnostik und Retroviren-Behandlung gehen zukünftig noch optimaler Hand in Hand, um patientenzentrierte Ergebnisse zu verbessern und die Zukunft der Viruserkrankungsforschung aktiv mitzugestalten.
- Weitere Informationen insbesondere zu unserer umfangreichen retroviralen Spezial-Diagnostik, ärztlichen Beratung und Unterstützung bei der Abklärung unklarer retroviraler Fälle oder einer eventuellen HIV-Transmission sowie der Öffentlichkeitsarbeit und nationalen Qualitätssicherung im Bereich der Diagnostik finden Sie hier:
[▶▶ https://www.mvp.uni-muenchen.de/diagnostik/referenzzentrum-retroviren/](https://www.mvp.uni-muenchen.de/diagnostik/referenzzentrum-retroviren/)
- Einen Überblick zu unseren aktuellen Forschungsprojekten finden Sie hier:
[▶▶ https://www.mvp.uni-muenchen.de/virologie/](https://www.mvp.uni-muenchen.de/virologie/)

Ein Beitrag von
Frau Dr. Natascha Grzimek-Koschewa



PrEP-Durchbruchsinfektionen mit Transmissionscluster-Analysen – resistente Varianten oder mangelnde Adhärenz?

Die medikamentöse Präexpositionsprophylaxe (PrEP) stellt eine effektive Maßnahme zur Reduktion von HIV-Neuinfektionen dar [1]. Allerdings kann es dennoch zu Durchbruchsinfektionen unter PrEP kommen, insbesondere bei suboptimaler Adhärenz oder bei Exposition durch HIV-Stämme mit Resistenzen gegen Komponenten der PrEP [2]. Die vorliegende Arbeit beschreibt zwei seltene Fälle einer HIV-Durchbruchsinfektion unter PrEP, welche innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums in derselben Region Deutschlands auftraten. Mittels genotypischer und phylogenetischer Analysen wurde untersucht, ob diesen Durchbruchsinfektionen möglicherweise eine Exposition gegenüber einem resistenten Stamm zugrunde lag.

PATIENT 1

Kurz nach Einführung der medikamentösen PrEP gegen HIV als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) stellt sich ein junger Mann zur Beratung diesbezüglich vor. Als potenzielles Risiko wurden wechselnde männliche Geschlechtspartner angegeben. Im Verlauf waren bereits verschiedene sexuell übertragbare Infektionen (STI) aufgetreten, u.a. eine Syphilis mit Primäraffekt (Stadium I) sowie eine gonorrhöische Urethritis und eine Chlamydien-Infektion. Ein ausreichender Impfstatus gegen Hepatitis A und B lag vor. Nach Abschluss einer HIV-Infektion und einer akut behandlungsbedürftigen STI wurde eine medikamentöse PrEP mit dem Kombinationspräparat Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat 200/245 mg mit kontinuierlicher Einnahme einmal täglich begonnen. Im Verlauf wurden erneut verschiedene STI diagnostiziert, u.a. eine Reinfektion bzw. Reaktivierung der Syphilis sowie symptomatische Gonorrhöen mit urethritischen und proktitischen Beschwerden (kumulativ vier Episoden) sowie asymptomatische Chlamydien-Infektionen (kumulativ vier Episo-

den). Bei einer Routinekontrolle vier Jahre nach Einleitung der PrEP zeigte sich im HIV-Suchtest ein positives Ergebnis und ein fraglich positiver Immunoblot (**Tabelle 1**). Im Plasma zeigte sich mittels PCR eine Viruslast von 3.000 Kopien/ml HIV-RNA. Die CD4-Zellzahl lag bei 450/µl (36 %) mit einer CD4/CD8-Ratio von 1,5. Somit bestätigte sich eine HIV-Primärinfektion, Stadium IV nach Fiebig, mit CDC-Klassifikation A2. Auf dezidierte Nachfrage gab der **Patient 1** an, die PrEP zuletzt nur unregelmäßig eingenommen zu haben. Zusätzlich bemerkte er ca. vier Wochen vor der Kontrolluntersuchung Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen und LK-Schwellung zervikal, was etwa eine Woche anhielt. Zunächst erfolgte eine antiretrovirale Therapie mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat 200/245 mg plus Dolutegravir 50 mg. Die genotypische Resistenztestung erbrachte den Subtyp A1 sowie den Nachweis folgender Resistenzvermittelnder Mutationen (RAM):

Reverse Transkriptase (RT):

K65R · M184I · M184V · E138A · V179I

Protease: K20R · H69K

Integrase: F121Y (**Tabelle 1**).

Die antiretrovirale Therapie wurde daraufhin auf eine zweifache Kombination mit Tivicay® (Dolutegravir) plus Pifeltro® (Doravirin) umgestellt. Hierunter ist **Patient 1** seitdem unter andauernder Suppression der Viruslast unter der Nachweisgrenze. Im weiteren Verlauf kam es erneut zweimalig zu symptomatischer Gonorrhöe.

Interpretation der genotypischen Resistenzmuster Patient 1

Aufgrund der gefundenen Resistenzmutationen (**s. Tabelle 1**) wurde von klinischer Seite die Frage aufgeworfen, ob es sich um die Übertragung eines HI-Virus mit präexistenten RAMs handeln könnte. Eine alternative Erklärung für die gefundenen Mutationsmuster könnte eine Selektion dieser resistenten Varianten ausgehend von Wildtyp-Virus innerhalb des Patienten durch unzureichende Medikamentenspiegel von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF/FTC) sein, bedingt durch Einnahmefehler oder Adhärenzprobleme; in der vorliegenden Situation passend zur Anamnese. Einnahmefehler und mangelnde Adhärenz gelten als häufigste Ursachen für das Ver-

Tabelle 1: Übersicht der Labordiagnostik der diskutierten Fälle. **Patient 1** und **2** zeigen ein Versagen der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP). gp = Glycoprotein, p = Protein, Aminosäuren im Ein-Buchstaben-Code. *Alle Zeitangaben in Monaten; Zeitpunkt der HIV-Diagnose = »Monat 0«.

	Zeitpunkt letzter negativer HIV-Suchtest*	Datum HIV-Diagnostik*	Viruslast Kopien/ml	Immunoblot	Resistenztestung viral/proviral	Mutationen/ Polymorphismen Reverse Transkriptase (RT)	Mutationen/ Polymorphismen Protease	Mutationen/ Polymorphismen Integrase
Patient 1	Monat -3	Monat 0	3.000	Monat 0: gp41: 3+ Monat 2: gp41: 2+, p24: 3+	viral	K65R (16 %) M184I (14 %) M184V (60 %) E138A (99 %) V179I (99 %)	K20R (99 %) H69K (99 %)	F121Y (12 %)
Patient 1 Verlauf		Monat 7	unterhalb der Nachweisgrenze	n.d.	proviral	M230I (15 %) E138A (99 %) V179I (99 %) M184I (16 %)	K20R (99 %) H69K (99 %)	keine
Patient 2	Monat -7	Monat 0	3.000.000	Monat 0: »blande« Monat 7: gp41: 1+	viral	V179I (99 %)	H69K (99 %)	keine

sagen der Präexpositionsprophylaxe. Ein Versagen der PrEP aufgrund einer Infektion mit bzw. Exposition gegenüber einem TDF/FTC-resistenten Virus tritt deutlich seltener auf [2].

Das Auftreten der F121Y-Mutation im Integrase-Gen war überraschend. Diese Mutation tritt selten auf und wird meist unter dem Einfluss von Raltegravir selektiert. Ohne Selektionsdruck durch Medikamente revertiert diese Mutation aufgrund eines Fitness-Verlustes für das Virus in der Regel schnell wieder zurück zur Wildtyp-Variante 3. Somit deutet das Vorliegen dieser Mutation eine vorherige Exposition des HIV-Isolates gegenüber eines Raltegravir-enthaltenden Regimes mit möglichem virologischem Versagen an. Auch wenn der Nachweis von F121Y somit zunächst den Verdacht auf eine Übertragung eines möglicherweise auch gegen TDF/FTC resistenten Virus nahelegt, sprechen andere Fakten dagegen.

Ein Virus mit den Mutationen K65R und M184V/I im Reverse-Transkriptase-Gen ist stark in seiner Fitness eingeschränkt [4]. Solche Varianten setzen sich nur bei hohen Wirkstoffspiegeln durch. In unserem Fall war der Anteil dieser Mutationen in der initialen Resistenztestung jedoch eher gering – bei einer Übertragung dieser Varianten unter anhaltendem Selektionsdruck durch TDF/FTC aufgrund der Einnahme von PrEP wäre eine umfangreiche Reversion zum Wildtyp nicht zu erwarten.

Die Mutationen K20R und H69K im Protease-Gen treten hingegen häufig als natürliche Polymorphismen in HIV-1-Subtyp A1 auf und sind somit nicht unmittelbar ein Hinweis auf Exposition gegenüber Protease-Inhibitoren [5].

Zur weiteren Differenzierung wurde sechs Monate nach Therapiebeginn eine provirale Resistenztestung beim gleichen Patienten durchgeführt. In dieser Testung (vgl. Tabelle 1, Verlauf Patient 1) wurde die F121Y-Mutation nicht nachgewiesen, die anderen Mutationen im Reverse-Transkriptase-Gen teilweise als minoritäre Varianten ähnlich zur initialen Testung. Bei den Mutationen M184I und M120I handelt es sich vermutlich um APOBEC-induzierte Mutationen.

Die eindeutige Klärung der Frage, ob eine resistente Virusvariante übertragen wurde, erscheint auf Basis dieser molekularvirologischen Analysen limitiert und möglicherweise nicht abschließend möglich bei Betrachtung dieses Einzelfalles ohne Analyse des Indexpatienten. Die Gesamtheit der Befunde spricht mit höherer Wahrscheinlichkeit für ein Versagen der PrEP, bedingt durch unzureichende Wirkstoffspiegel infolge inkonsistenter Einnahme.

1A

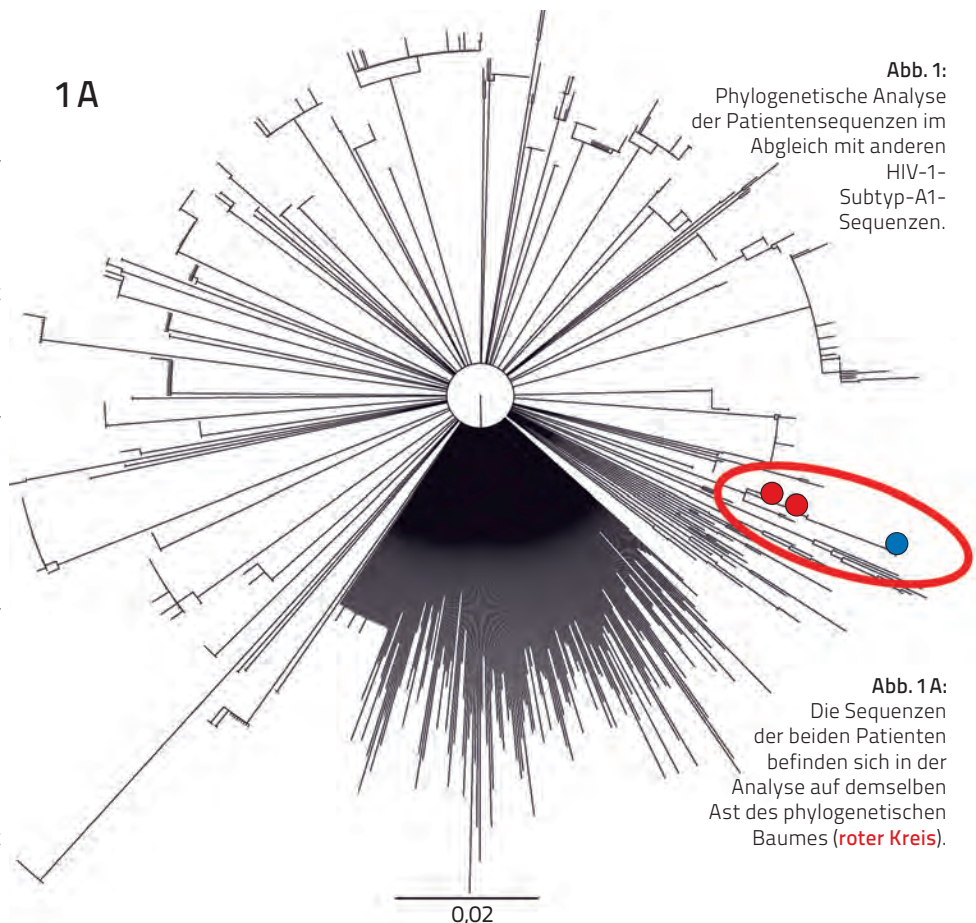


Abb. 1: Phylogenetische Analyse der Patientensequenzen im Abgleich mit anderen HIV-1-Subtyp-A1-Sequenzen.

Abb. 1A: Die Sequenzen der beiden Patienten befinden sich in der Analyse auf demselben Ast des phylogenetischen Baumes (roter Kreis).

1B

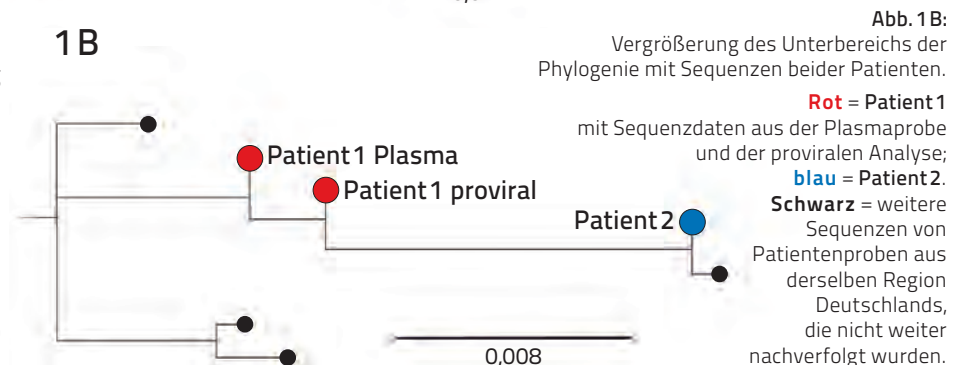


Abb. 1B: Vergrößerung des Unterbereichs der Phylogenie mit Sequenzen beider Patienten.

Rot = Patient 1
mit Sequenzdaten aus der Plasmaprobe und der proviralen Analyse;
blau = Patient 2.
Schwarz = weitere Sequenzen von Patientenproben aus derselben Region Deutschlands, die nicht weiter nachverfolgt wurden.

PATIENT 2

In derselben Region Deutschlands stellte sich ein anderer junger Mann zur Beratung in der Sprechstunde für eine medikamentöse PrEP vor. Als potenzielles Risiko wurden ebenfalls wechselnde männliche Geschlechtspartner angegeben. Im Vorfeld war bereits eine Syphilis mit Primäraffekt (Stadium I) und eine asymptomatische Chlamydien-Infektion behandelt worden. Ein ausreichender Impfstatus gegen Hepatitis A und B lag vor. Nach Ausschluss einer HIV-Infektion und einer akut behandlungsbedürftigen STI wurde eine medikamentöse PrEP mit dem Kombinationspräparat Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat 200/245 mg mit kontinuierlicher Einnahme einmal täglich empfohlen. Eine Vorstellung erfolgte in den Folgejahren jedoch nur unregelmäßig. Die medikamentöse PrEP wurde nicht dauerhaft eingenommen.

Nach mehreren STI, u.a. Reinfektion einer Syphilis mit typischem Exanthem des Oberkörpers (Stadium II) sowie symptomatischer Gonorrhoe und Chlamydien-Infektionen, entschloss sich **Patient 2** nun doch, mit der PrEP zu beginnen. Aufgrund des hohen Risikoprofils wurde eine kontinuierliche Einnahme empfohlen. Entsprechende Kontrolltermine wurden jedoch erneut nicht wahrgenommen, zusätzlich auch der Gebrauch von Amphetaminen angegeben.

Ein Urethralabstrich bei einer erneuten Kontrolluntersuchung ergab den Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae* – und nun zeigte sich auch ein reaktiver HIV-Suchtest bei negativem Immunoblot. Im Plasma konnte HIV-RNA mit einer Viruslast von 3.000.000 Kopien/ml nachgewiesen werden. Die CD4-Zellzahl war leicht erniedrigt mit 400 Zellen/ μ l (35 %), die CD4/CD8-Ratio bei 1,0 noch im Referenzbereich. Die Zusammenschau der Befunde bestätigte somit eine akute HIV-

Infektion, Fiebig-Stadium II-III CDC A2. Die zuvor verordnete PrEP wurde nur sehr unregelmäßig und anlassbezogen eingenommen.

Eine antiretrovirale Therapie erfolgte zunächst mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat plus Tivicay® (Dolutegravir) und im Verlauf mit Biktarvy® (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Hierunter zeigte sich eine stabile Kontrolle der HI-Virusreplikation.

Interpretation der genotypischen Resistenzmuster Patient 2

Die genotypische Resistenztestung ergab für **Patient 2** – im Gegensatz zu **Patient 1** – keine hochgradigen resistenzassoziierten Mutationen, sondern lediglich den Nachweis der häufigen Polymorphismen V179I (RT) und H69K (Protease) (Tabelle 1). Jedoch zeigte die Untersuchung ebenfalls das Vorliegen von HIV-1-Subtyp A1. Beim Vergleich weiterer spezifischer Polymorphismen (basierend auf laborinternen Daten, nicht dargestellt) zeigte sich eine hohe Sequenzhomologie zur Virusvariante von **Patient 1**. Da beide Patienten zudem in derselben Region Deutschlands leben, stellte sich die Frage, ob die beiden Neuinfektionen möglicherweise durch ein Transmissionscluster zusammenhängen. Die akute HIV-Infektion bei **Patient 2** ereignete sich etwa 10 Monate nach der Erstdiagnose der HIV-Durchbruchsinfektion bei **Patient 1**. Seitdem war dieser unter einer kontinuierlichen antiretroviralen Therapie mit HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze. Es lag eine hohe Therapieadhärenz vor, so dass eine Transmission des Virus von **Patient 1** auf **Patient 2** mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Dafür sprechen auch die Ergebnisse der HIV-Resistenztestung, da die Mutationen, die bei **Patient 1** in-

itial gefunden werden konnten, bei der Probe von **Patient 2** nicht vorlagen.

Um abzuklären, ob die beiden Fälle in einem epidemiologischen Zusammenhang stehen und für den Ausschluss einer zirkulierenden PrEP-resistenten HIV-Variante, wurden die entsprechenden Sequenzierdaten zur weiterführenden Analyse an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Retroviren übermittelt.

Phylogenetische Transmissionscluster-Analysen

Für eine phylogenetische Analyse dieser zwei Patientensequenzen wurde als Referenz eine Sammlung von insgesamt 950 Sequenzen der HIV-1-Gruppe M, Subtyp A1 ausgewählt. Diese Sequenzen stammen zum Teil aus der Datenbank des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren – von Patienten aus ganz Deutschland (n = 8) – sowie aus der Datenbank des einsendenden Labors – von Patienten aus derselben Region wie **Patient 1** und **2** (n = 15). Als Hintergrund wurden HIV-1-Subtyp A1 aus der ganzen Welt von der Los Alamos-Datenbank verwendet (n = 927). Für die Analysen wurden die Sequenzen aus der genotypischen Resistenztestung für die Genomabschnitte des pol-Gens für den Bereich der Integrase und Protease/Reversen Integrase (RT) ausgewertet.

In **Abbildung 1 (S. 5)** wird die phylogenetische Analyse als *neighbour-joining tree* nach der Tamura-Nei-Methode für den Integrase-Bereich gezeigt. Die Sequenzen der **Patienten 1** und **2** befinden sich in dieser Analyse auf demselben Ast des phylogenetischen Baumes (**Abb. 1A, roter Kreis**). Dahingegen verteilen sich die Sequenzen anderer Patienten aus Deutschland auf unterschiedliche Äste des Baumes. Dies bestätigt die große Ähnlichkeit der beiden

Isolate von **Patient 1** und **Patient 2**. Somit besteht bei beiden mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein epidemiologischer Zusammenhang, womit eine Übertragung aus demselben Transmissionscluster – also entweder direkt untereinander (unwahrscheinlich aufgrund der frühen und erfolgreichen Therapie von **Patient 1**) oder über weitere Personen – nahe liegt. Außerdem ergab die Analyse, dass weitere Isolate von Patienten aus derselben Region Deutschlands ebenfalls eine hohe Sequenzhomologie aufweisen (**Abb. 1B**) und möglicherweise demselben Transmissionscluster entstammen. Die Auswertung für den Bereich der Protease/Reversen Transkriptase ergab weitgehend identische Konstellationen als weitere Bestätigung (Daten nicht gezeigt).

Bei den anderen Isolaten aus diesem Transmissionscluster lagen keine der bei **Patient 1** detektierten RAMs im Bereich der RT vor (abgesehen von V179I). Dies ist eine weitere Bestätigung dafür, dass die RT-RAMs bei **Patient 1** (K65R, M184I) am ehesten unter subtherapeutischen Wirkstoffkonzentrationen der sporadisch eingenommenen PrEP als *de novo*-Mutationen selektiert wurden.

Fazit

Zusammengefasst konnten diese Untersuchungen bestätigen, dass es sich bei den HIV-Infektionen dieser beiden **Patienten 1** und **2** mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein zusammenhängendes Transmissioncluster handelt. Ein PrEP-Versagen durch eine zirkulierende Variante mit bereits bestehenden RAMs konnte mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Durchbruchsinfektionen sind am ehesten auf die suboptimale PrEP-Adhärenz zurückzuführen.

Quellen

- 1 Murchu EO et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open* 12, e048478 (2022).
» <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048478>
- 2 Gibas KM, van den Berg P, Powel VE & Krakower DS. Drug Resistance During HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Drugs* 79, 609–619 (2019).
» <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01108-x>
- 3 Souza Cavalcanti J et al. *In-vivo* selection of the mutation F121Y in a patient failing raltegravir containing salvage regimen. *Antiviral Res* 95, 9–11 (2012).
» <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.04.007>
- 4 Wertheim JO et al. Transmission fitness of drug-resistant HIV revealed in a surveillance system transmission network. *Virus Evol* 3, vex008 (2017).
» <https://doi.org/10.1093/ve/vex008>
- 5 Santos AF & Soares MA. HIV Genetic Diversity and Drug Resistance. *Viruses* 2, 503–531 (2010).
» <https://doi.org/10.3390/v2020503>

Dr. rer. nat. Franziska Arnold
Molekularmedizinerin

Abteilung Virologie, Medicovert
Diagnostics, MVZ Martinsried

Lochhamer Str. 29 · 82152 Martinsried
franziska.arnold@medicover.com



PD Dr. med. Maximilian Münchhoff
FA für Medizinische Mikrobiologie, Virologie
und Infektionsepidemiologie

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

Marchioninistraße 54 · 81377 München
muenchhoff@mvp.lmu.de



Kann mRNA-Technologie die HIV-Latenz in ruhenden T-Zellen aufheben?

Trotz jahrzehntelanger Forschung stellt die Heilung von HIV weiterhin eine erhebliche Herausforderung dar. Moderne anti-retrovirale Therapien (ART) können die Virusreplikation effektiv unterdrücken und die Lebenserwartung von Menschen mit HIV deutlich verlängern. Eine vollständige Elimination des Virus ist jedoch bislang nicht möglich, da HIV in sogenannten latenten Reservoirs persistiert. Dabei handelt es sich vor allem um ruhende CD4⁺-T-Zellen, in deren Genom das HIV-Provirus integriert ist. Diese Zellen entziehen sich sowohl der Immunüberwachung als auch der Wirkung von ART. Bei Unterbrechung der Therapie kann das Virus aus diesen Reservoirs reaktiviert werden und eine erneute Virusvermehrung auslösen.

HIV-1-Tat-mRNA-Lipid-Nanopartikel – ein neuer Ansatz zur Überwindung der HIV-Latenz?

Latente HIV-Reservoirs sind besonders langlebig und zeichnen sich durch eine geringe Immunogenität aus. Bisherige Strategien zur Reaktivierung dieser Reservoirs – sogenannte *Latency Reversing Agents* (LRAs) – beruhen meist auf kleinen Molekülen, die verschiedene zelluläre Signalwege modulieren. Diese Substanzen können zwar die HIV-Transkription in ruhenden T-Zellen teilweise anstoßen, sind jedoch häufig unspezifisch, mit potenziellen Nebenwirkungen assoziiert und in ihrer Wirksamkeit begrenzt. Zudem besteht das Risiko, dass sie immunmodulatorische Effekte auslösen, die die Elimination der infizierten Zellen durch das Immunsystem beeinträchtigen. Ein Hauptproblem von bisher untersuchten LRAs besteht darin, dass nur ein kleiner Anteil der latent HIV-infizierten Zellen aktiviert werden kann [1].

Ein australisches Forschungsteam um Michael Roche hat nun einen neuen Ansatz entwickelt, bei dem mRNA, welche für das HIV-Protein *Trans-activator of Transcription* (Tat) kodiert, mithilfe von Lipid-Nanopartikeln (LNP) gezielt in ruhende CD4⁺-T-Zellen eingebracht wird [1]. LNPs sind nanoskalige Partikel, die Nukleinsäuren wie mRNA vor dem Abbau schützen und einen effizienten Transport in Zielzellen ermöglichen. Die Formulierung besteht typischerweise aus ionisierbaren Lipiden, Phospholipiden, Cholesterin und PEGylierten Lipiden, die gemeinsam für Stabilität, Biokompatibilität und eine effiziente Aufnahme durch die Zellmembran sorgen (Abb. 1). Die verabreichte mRNA kodiert für das HIV-Protein Tat, einen essenziellen viralen Transkriptionsfaktor, der über die Bindung an das *Trans-activation response element* (TAR) die Expression des integrierten HIV-Ge-

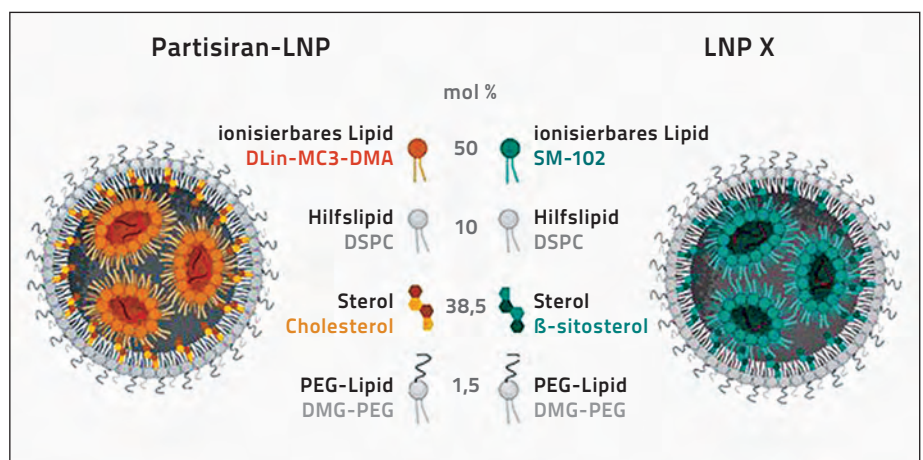


Abb. 1: Schematische Darstellung der Formulierung von Partisiran-LNP im Vergleich zum neu formulierten LNP X mit hoher Effizienz und Potenz in ruhenden T-Zellen. Modifiziert nach [1].

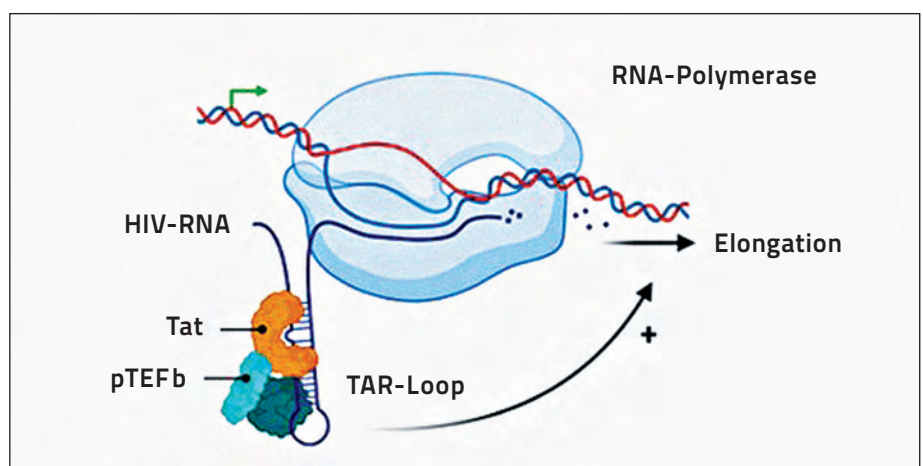


Abb. 2: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von HIV-Tat bei der Förderung der Transkriptionselongation. Modifiziert nach [1].

noms stimuliert und so die Reaktivierung latenter Viren ermöglicht.

Das Team entwickelte eine spezielle Lipid-Nanopartikel-Formulierung (LNP X), die eine besonders effiziente Transfektion von mRNA in ruhende CD4⁺-T-Zellen ermöglicht, ohne dabei Zellaktivierung oder

Toxizität zu verursachen, und zwar ohne vorherige T-Zell-Stimulation. Die genaue Zusammensetzung und Optimierung der Lipidkomponenten wurde so gewählt, dass die Aufnahme und anschließende Freisetzung der mRNA in diesen schwer zugänglichen Zellen maximiert wird. Die Aufnahme

der LNPs erfolgt über Endozytose. Nach Freisetzung der mRNA im Zytoplasma wird diese von den zellulären Ribosomen translatiert, so dass Tat-Protein gebildet wird. Ein wesentlicher Latenzmechanismus von HIV liegt darin, dass die Transkription des HIV-Genoms über den sogenannten TAR-Loop im Anfangsbereich des HIV-Genoms hinaus nur in Anwesenheit des Tat-Proteins effizient stattfinden kann. Das Tat-Protein fördert also die Transkription des HIV-Provirus, wodurch das Virus in zuvor latenten Zellen aktiviert und für das Immunsystem oder weitere therapeutische Maßnahmen angreifbar gemacht wird (Abb. 2, S. 7).

Darüber hinaus konnte mit derselben LNP X-Technologie auch ein CRISPRa-System (CRISPR activation) in ruhende T-Zellen eingebracht werden. Das CRISPRa-System besteht aus einer katalytisch inaktiven Cas9-Variante (dCas9), die mit Transkriptionsaktivator-Domänen fusioniert ist, sowie einer guide-RNA (gRNA), welche gezielt an spezifische DNA-Sequenzen des HIV-Genoms bindet. Im Gegensatz zum klassischen CRISPR/Cas9-System, das DNA schneidet, ermöglicht CRISPRa die gezielte Aktivierung der HIV-Genexpression, ohne das Genom zu verändern [2].

Ein wesentlicher Vorteil dieser neuen LNP X-Technologie ist die effiziente Transfektion ruhender CD4⁺-T-Zellen, was mit bisherigen LNPs nicht möglich war. Die Technologie führt weder zu einer unspezifischen Aktivierung noch zu einer Schädigung der Zellen, und somit ist eine Beeinträchtigung des Immunsystems nicht zu erwarten.

Die Bedeutung von Lipid-Nanopartikeln für die gezielte mRNA-Übertragung wurde bereits während der COVID-19-Pandemie eindrucksvoll unter Beweis gestellt: Die erfolgreichen mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna basieren auf dieser Technologie, bei der die mRNA, welche in diesem Fall das SARS-CoV-2-Spike-Protein kodiert, durch LNPs geschützt und effizient in Körperzellen eingeschleust wird, um eine gezielte Immunantwort gegen das Virus zu erzeugen [3].

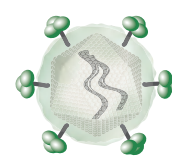
In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die LNP X-Formulierung sowohl Tat-mRNA als auch CRISPRa-Komponenten effizient in ruhende CD4⁺-T-Zellen

eingeschleusen und dort eine zuverlässige Reaktivierung des latenten HIV bewirken kann. Die infizierten Zellen werden dadurch für das Immunsystem oder für nachgeschaltete therapeutische Interventionen zugänglich. Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend, müssen jedoch noch in Tiermodellen und klinischen Studien hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit weiter untersucht werden.

Dieser Ansatz stellt einen bedeutenden Fortschritt in der HIV-Forschung dar, da gezeigt wurde, dass LNP möglicherweise ein Werkzeug darstellen, welches die Transfektion auch von ruhenden T-Zellen erlaubt und somit eine gezielte und effiziente Reaktivierung latenter HIV-Reservoirs in diesen Zellen ermöglichen. Die Technologie könnte somit einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung kurativer Therapien leisten. Zukünftige Herausforderungen liegen in der präzisen Steuerung solcher LNPs zur Aufnahme in relevanten Zellpopulationen im Organismus und der Kombination mit Strategien zur gezielten Elimination der aktivierten Zellen, um das HIV-Reservoir nachhaltig zu reduzieren.

Quellen

- 1 Ceva PM, Kan S, Fisher BM, Moso MA, Tan A, Liu H, Ali A, Tanaka K, Shepherd RA, Kim Y, Ong J, Furtado DL, Holz M, Purcell DFJ, Casan JML, Payne T, Zhao W, Fareh M, McMahon JH, Deeks SG, Hoh R, Telwate S, Pouton CW, Johnston APR, Caruso F, Symons J, Lewin SR, Roche M (2025). Efficient mRNA delivery to resting T cells to reverse HIV latency. Nat Commun 16: 4979.
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-60001-2>
- 2 Patel S, Ashwanikumar N, Robinson E, Xia Y, Mihai C, Griffith JP, Hou S, Esposito AA, Ketova T, Welsher K, Joyal JL, Almarsson Ö, Sahay G (2020). Naturally-occurring cholesterol analogues in lipid nanoparticles induce polymorphic shape and enhance intracellular delivery of mRNA. Nat Commun 11: 983.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-14527-2>
- 3 Polack Fernando P, Thomas Stephen J, Kitchin Nicholas, Absalon Judith, Gurtman Alejandra, Lockhart Stephen, Perez John L, Pérez Marc Gonzalo, Moreira Edson D, Zerbini Cristiano, Bailey Ruth, Swanson Kena A, Roychoudhury Satrajit, Koury Kenneth, Li Ping, Kalina Warren V, Cooper David, Frenck Robert W, Hammitt Laura L, Türeci Özlem, Nell Haylene, Schaefer Axel, Ünal Serhat, Tresnan Dina B, Mather Susan, Dormitzer Philip R, Şahin Uğur, Jansen Kathrin U, Gruber William C (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 383: 2603–2615.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>



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:

PD Dr. med. Maximilian Münchhoff
FA für Medizinische Mikrobiologie, Virologie
und Infektionsepidemiologie

Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
PD Dr. med. Maximilian Münchhoff

Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. rer. nat. Natascha Grzimek-Koschewa

Kontakt:

Max von Pettenkofer-Institut
Marchioninistr. 54 · 81377 München

Tel.: +49 89 / 21 80 - 7 28 08

E-Mail: nrzretroviren@mvp.lmu.de

► <https://www.mvp.uni-muenchen.de/diagnostik/referenzzentrum-retroviren/>

Grafische Gestaltung:

www.grafikstudio-hoffmann.de

Druck: www.stoba-druck.de

THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE*

- 25 Jahre HIV und Schwangerschaft – Rückblick und up date
- Kasuistik

* 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



EUROIMMUN
Medizinische Labordiagnostika AG



Gilead Sciences GmbH



Diasorin Deutschland GmbH

Dr. med. Valeria Hackemann, M.Sc.
Assistenzärztin

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

Marchioninistraße 54 · 81377 München

hackemann@mvp.lmu.de

