13. bis 15. März 2015 München

6. Münchner AIDS- und Hepatitis-Werkstatt

Konferenzbericht

the paideia group

2-2015

connexi

Conferences | Education | Industry

Funktionale Heilung, Remission, Post-Treatment-Kontrolle

Die zelluläre Immunantwort bei HIV-Infektion – ein diagnostischer Ansatzpunkt für die Identifikation von PTC?

Wolfgang Mayer, München

Nach Jahren einer Fokussierung der HIV-Diagnostik auf die CD4-Zellzahl und die Viruslastbestimmung stellen sich heute Fragen, die mit diesen beiden Parametern nicht ausreichend beantwortet werden können. Es geht z. B. um die Identifikation von Patienten, die nach Absetzten der HAART keinen Anstieg der Viruslast zeigen, demnach die HIV-Infektion endogen kontrollieren können, sogenannte Post-Treatment Controller (PTC).

Die antivirale Immunantwort ist in der Initialphase durch viral-inhibitorische und inflammatorische Botenstoffe (Zytokine) wie Interferone, TNF und Interleukin 12 geprägt. Im weiteren zeitlichen Verlauf treten zytolytische Mechanismen der unspezifischen Immunabwehr (NK-Zellen: NK-Zytotoxizität) und dann auch der spezifischen T-zellulären Immunabwehr (zytotoxische T-Zellen) auf. Diese zytotoxische zelluläre Antwort dient der Elimination intrazellulär vorkommender Viren, während die in der Spätphase der Infektion gebildeten und persistierenden Antikörper für die Abwehr extrazellulär auftretender Viren benötigt werden und damit idealerweise auch einen Schutz vor Reinfektion bieten. Insbesondere die zelluläre zytotoxische Antwort auf NK- und T-Zell-Ebene realisiert also die Kontrolle einer bestehenden Virusinfektion und könnte deshalb als mögliches diagnostisches Target zur Identifikation von PTCs interessant sein.

Die T-Zell-Immunantwort wird heute – ausgehend von dem 1989 erstmals publizierten TH1/TH2 Modell [1] – in mehrere Effektorebenen unterteilt. Die TH1-Antwort repräsentiert die zytotoxische T-Zell-Funktion mit den Leitbotenstoffen IL2, IL12 und IFN gamma, während die TH2-Helferzellen über die Botenstoffe IL4, IL5 und IL13 die Antikörperbildung anregen, also die spezifische humorale Immunantwort triggern. Die Regulation und Kontrolle der Effektorfunktionen und die Gewährleistung der Immunhomöostase erfolgt über die regulativen T-Helferzellen (Treg/TH3-Zellen) mittels der antiinflammatorischen Botenstoffe Interleukin 10 und TGFβ. In den letzten Jahren zunehmend

Dipl. Biol. Wolfgang Mayer
wm@immumed.de

an Bedeutung gewinnt auch die TH17-Funktionsebene mit den Leitbotenstoffen IL17, IL22 und IL23, deren Überregulation bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen (Autoimmunerkrankungen, CED, RA) gefunden wird. TH17-Zellen sind aber auch physiologisch im darmassoziierten Immunsystem (GALT) zahlreich vorhanden und dort primär über IL22 maßgeblich an der Aufrechterhaltung der Schleimhautintegrität der Darmmukosa beteiligt (Bildung antimikrobieller Peptide, Schleimhautrepair). Die Bedeutung weiterer eigenständiger T-Helferzellsubpopulationen (follikuläre T-Helferzellen/TfH-Zellen und Th9-Zellen) wird noch kontrovers diskutiert.

Insbesondere die Veränderungen bei Treg und TH17 Zellen sind bei HIV-Infektionen markant und interessant, in der Regel findet man nach Infektion eine Reduktion der TH17-Zellen; diese scheinen

selektiv durch die Infektion zerstört zu werden [2]. Der damit verbundene Verlust der funktionellen Integrität der Darmmukosa und unphysiologische Kontakt der Immunabwehr mit bakteriellen PAMPS (Pathogen Associated Molecular Pattern) triggert die chronische Entzündung und trägt dadurch vermutlich wesentlich zur Progression der Erkrankung und zum funktionellen „Immun-Burn-Out" bei. Der Anteil an Tregs an der CD4-Population steigt dagegen im Laufe der Infektion an [3], die antivirale TH1-Funktion wird zunehmend reduziert. Unter HAART ist eine Rekonstitution des TH17-Pools zu beobachten [4, 5].

Bei HIV-Controllern (Elite Controllern/EC und Long-Term-Non Progressoren/LTNP) findet man dagegen eine starke TH1-Antwort, keine Verminderung von TH17-Zellen und keinen Anstieg der regulativen T-Zellen [6].

NK-Zellen zeigen bei Patientengruppen mit Kontrolle der HIV-Infektion eine bessere Funktionalität [7, 8] im Sinne einer besseren zytolytischen Aktivität in vitro, einer gesteigerten Interferon gamma-Produktion und einer stärkeren NKp44-abhängige Aktivierung. Ebenso findet man eine stärkere Antikörper-abhängige Zytotoxizität (ADCC) sowie einen charakteristischen Phänotyp (NKG2D high, HLADR high, NKp46 low).

Fazit

- HIV-Controller zeigen eine signifikant stärkere zytotoxische Immunantwort (TH1-Antwort) als Progressoren, sowohl auf NK- als auch auf T-Zell-Ebene.
- HIV-Controller zeigen einen geringeren Abfall der TH17-Kapazität und einen geringeren Anstieg des Treg-Pools.
- HIV-Controller zeigen einen charakteristischen NK-Phänotyp.

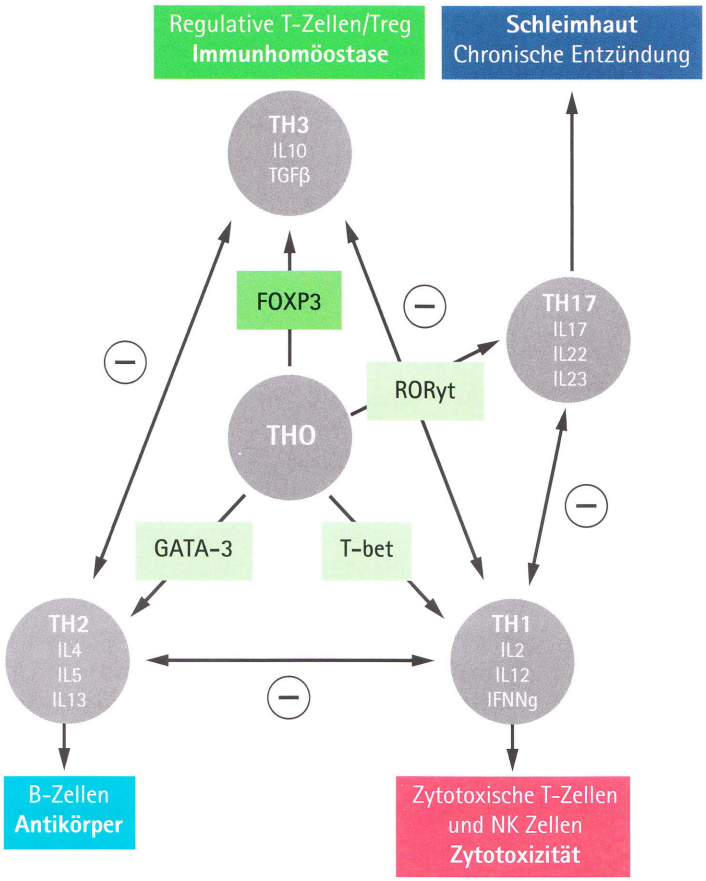

Abbildung 1: Effektorebenen der T-Zellen-Immunantwort.

Möglicherweise bieten sich deshalb u.a. folgende *Ansatzpunkte für ein Labormarker-Panel* (Score) zur Identifikation von potenziellen PTC aus dem HAART-Patientenpool:

- NK-Zytotoxizität in vitro
- Phänotypisierung der NK-Zell-Population (NKp46, HLADR, NKG2A...)
- TH1-/Treg/TH17-Zytokinproduktion in-vitro
- Phänotypische Quantifizierung von Tregs und TH17 Zellen.

Literatur beim Verfasser