

Julia Jehn, Alicia Linnebacher und Carla Eller

Ende des Jahres 2011 lebten allein in Deutschland etwa 73.000 Menschen mit dieser Krankheit. Pro Jahr lautet für 2.700 Deutsche die erschreckende Diagnose „positiv“. Forscher arbeiten schon seit Jahren an einer Lösung für das weltweite Problem: AIDS, das erworbene Immundefektsyndrom. Noch gibt es nur wenige und zumeist teure Behandlungsmöglichkeiten, die den Krankheitsverlauf lediglich verzögern. Dabei steht in den letzten Jahren vor allem die antiretrovirale Therapie im Vordergrund, welche in Deutschland im Jahr 2011 von etwa 52.000 HIV-Infizierten in Anspruch genommen wurde [1]. Bei wenigen Menschen liegt jedoch bereits ein Schutzmechanismus in der DNA versteckt – sind sie infiziert, kontrollieren sie die Krankheit ohne Therapie, allein durch körpereigene Prozesse.

Der Humane Immunschwäche Virus (HIV) stellt das Immunsystem vor eine besonders schwierige Aufgabe. Er greift es direkt an. HIV dockt an CD4-Rezeptoren an, die sich vor allem auf Zellen des Immunsystems, wie zum Beispiel den T-Helferzellen, befinden. Daher werden diese primär befallen und zerstört. Mit der Zeit nimmt die Anzahl dieser Zellen ab, was eine Immunschwäche zur Folge hat. Infektionen mit Keimen, die bei HIV negativen Personen harmlos verlaufen würden, führen dann zu schwerwiegenden Erkrankungen. Diese Krankheitssymptome werden als AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) bezeichnet.

Bei der Immunantwort auf einen viralen Angriff stimulieren T-Helferzellen eine Reihe von Prozessen, die zur Produktion von aktiven zytotoxischen T-Lymphozyten (cytotoxic T lymphocytes - CTL) führen, welche bei den Virus infizierten Zellen den programmierten Zelltod herbeiführen. Die Erkennung befallener Zellen erfolgt durch Teilstücke viraler Proteine, die als Antigene auf deren Oberfläche präsentiert werden. Für diese Antigen-Präsentation spielen bestimmte Rezeptoren eine wichtige Rolle. Diese werden von einer Gruppe von Genen codiert, die zum Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex - MHC), einer hoch variablen Genregion, gehören. Der humane MHC wird auch HLA (human leukocyte antigen) genannt. Dieser Komplex wird in zwei Klassen unterteilt, wobei Klasse 1 HLA-A, -B und -C beinhaltet. Die vom HLA codierten Proteine sind einzigartig für jede Person [2].

Wie bereits erwähnt, kontrollieren wenige Menschen die HIV-Replikation ohne Therapie, das heißt bei ihnen bricht die Krankheit nicht oder viel später aus und sie übertragen sie seltener. Diese Personen werden als *controller* bezeichnet. Menschen ohne natürlich verstärkte HIV-Kontrolle werden dagegen *progressor* genannt, weil bei ihnen die Krankheit uneingeschränkt fortschreitet.

Für die HIV-Kontrolle gibt es mehrere Mechanismen. Zum einen können Chemokinrezeptoren über den Eintritt von HIV in die Zelle entscheiden. Zum anderen ist die Art, wie Antigene präsentiert werden, entscheidend. Außerdem kann die HLA-C-Oberflächenexpression die Immunantwort beeinflussen. Während die Kontrolle durch Chemokinrezeptoren bereits länger bekannt ist, rücken die anderen beiden

Kontrollmechanismen erst vor kurzem in den Fokus der HIV-Forschung. Diese beiden Prozesse werden im Folgenden genauer beleuchtet.

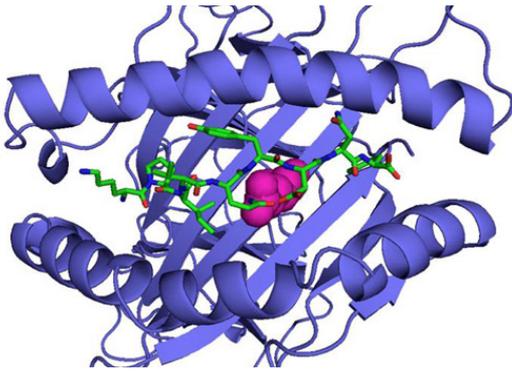


Abbildung 1: Bändermodell der Bindetasche des HLA-B (blau) mit dem für die HIV-Kontrolle wichtigen Arginin in Position 97 (magenta, Kalottenmodell). Der in der Bindetasche präsentierte Teil des viralen Nef-Peptids KPIVQYDNF (grün) ist im Stabmodell gezeigt. Die Kristallstruktur des HLA-B (Protein Data Bank code 1a10) wurde mit PyMOL gezeichnet.

Um die unterschiedliche Antigenpräsentation zu untersuchen, wurde eine genomweite Assoziationsstudie (genome-wide association study – GWAS) bei Europäern, Afroamerikanern und Hispanics durchgeführt. Hierzu wurde ein multinationales Konsortium gegründet, um möglichst viele HIV-positive Personen, die als *controller* in Frage kommen, zu finden. Die Teilnehmer verschiedener ethnischer Gruppen wurden dann im Rahmen der Studie auf Viruslast und CD4+ Zellkonzentration in Blut untersucht. Die Viruslast beschreibt die Menge an viralem Erbmateriale pro Milliliter Plasma. Dabei beträgt der durchschnittliche Wert bei *progressoren* nach Serokonversion 10.000 RNA-Kopien/ml. Patienten, bei denen ohne antiretrovirale Therapie bei drei Messungen während zwölf Monaten jeweils weniger als 2.000 RNA-Kopien/ml nachgewiesen werden konnten, wurden als *controller* eingestuft. Von den Probanden wurden 974 den *controllern* zugeteilt, 2.648 den *progressoren*.

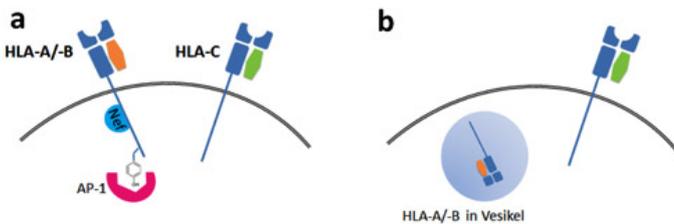


Abbildung 2: Das virale Nef-Protein bewirkt eine Internalisierung von HLA-A und HLA-B und schließlich eine Degradierung in lysosomale Kompartimente. (a) Nef bindet an die cytoplasmatische Domäne von HLA-A bzw. HLA-B. Dies erhöht die Assoziation des C-terminalen Tyrosinrests mit der Bindetasche des Clathrin-Adapter-Proteins 1 (AP-1). Am Schwanz von HLA-C fehlen zwei Aminosäuren, ohne die diese Wechselwirkung nicht möglich ist. (b) Die Bindung an das AP-1 bewirkt die Endozytose von HLA-A bzw. HLA-B in Vesikel im Zellinneren. HLA-C verbleibt auf der Zelloberfläche.

Bei der Studie wurden 1.384.048 SNPs (single nucleotide polymorphisms) entdeckt. SNP bezeichnet eine Variation eines DNA-Abschnitts, die durch den Austausch eines einzigen Nukleotids hervorgerufen wird und sich zu einem gewissen Prozentsatz in der Bevölkerung durchgesetzt hat. In der europäischen Kohorte stehen davon vier SNPs, die alle innerhalb der HLA-Klasse-1-Gene lokalisiert sind, unabhängig voneinander in direktem Zusammenhang mit der HIV-Kontrolle. Sie werden als Assoziationsmarker bezeichnet und erklären 19% der HLA-vermittelten Kontrolle durch den Wirt. Ähnliche Ergebnisse waren für die beiden anderen ethnischen Gruppen zu beobachten. Die Ergebnisse der GWAS legen nahe, dass bestimmte Aminosäuren in den HLA-Proteinen Einfluss auf die Wirtskontrolle haben. Hierbei

kommt HLA-B die größte Bedeutung zu. In der Bindungstasche wird ein 8-10 Aminosäuren langes virales Peptid über seinen Carboxyterminus und seine Seitenkette an Position 2 verankert. Verschiedene Aminosäuren in der Zentralregion der Bindungstasche führen zu unterschiedlichen Konformationen bei der Präsentation des Peptids. Diese veränderte räumliche Orientierung kann über eine bessere oder schlechtere Kontrolle der HIV-Erkrankung entscheiden. [3]

Weiterführende Untersuchungen identifizierten vier wichtige Positionen im HLA-B-Protein, an denen jeweils 2-6 verschiedene der 20 proteinogenen Aminosäuren vorkommen können. Diese befinden sich in der Aminosäuresequenz an den Positionen 62, 63, 67 und 97 und liegen alle in der Bindungstasche. Am häufigsten treten Gly⁶², Glu⁶³, Cys⁶⁷ und

Arg⁹⁷ auf. Position 97 ist die für die Peptidbindung einflussreichste Aminosäureposition. Sie ist am Boden der Bindungstasche lokalisiert und entscheidet durch ihre räumliche Orientierung, nahezu unabhängig vom Rest des Moleküls, über die räumliche Ausrichtung des gebundenen viralen Peptids. Hier befindet sich mit 51% am häufigsten Arginin, welches das Risiko für einen unkontrollierten Verlauf der Krankheit erhöht. Dies ist durch eine Wechselwirkung von Arg⁹⁷ mit Ser¹¹⁶ und einer daraus folgenden höheren Flexibilität des Argininrestes gegeben. Dadurch kann die Bindetasche eine breitere Auswahl an Peptiden binden. In solch einem Fall wird von einem Risiko-HLA-Typ gesprochen [4].

Im Gegensatz dazu stellen Proteine mit Val⁹⁷, Asn⁹⁷ oder Trp⁹⁷ protektive HLA-Typen dar. Sie können nur eine geringere Diversität an Peptiden binden, sind also spezifischer. Diese Bindeeigenschaft spielt bei der Reifung von T-Zellen, welche im Thymus stattfindet, eine wichtige Rolle. Hier werden mittels HLA-Proteinen körpereigene Antigene präsentiert, um den T-Zellen den Unterschied zwischen körpereigenen und -fremden Epitopen zu vermitteln. Die dort gereiften T-Zellen bekämpfen alle Zellen, die Antigene auf ihrer Oberfläche vorweisen, die ihnen im Thymus nicht präsentiert wurden. Werden bei der Reifung nur wenige verschiedene körpereigene Peptide präsentiert, so können mehr sogenannte autoreaktive T-Zellen entstehen, die körpereigene Epitope nicht als solche erkennen. Diese sind in ihrer Erkennungsfähigkeit weniger limitiert und können somit virusbefallene Zellen trotz Mutationen identifizieren und bekämpfen. [5]

Um der antiviralen Antwort der T-Zellen zu entgehen, minimiert der Virus die Peptidpräsentation von infizierten Zellen durch Expression des sogenannten Nef-Proteins (Negative Regulatory Factor-Protein). Dieses unterbindet die Antigenpräsentation von HLA-A bzw. HLA-B, indem es diese von der Oberfläche in lysosomale Kompartimente internalisiert. Dazu bindet das Nef-Protein an die cytoplasmatische Schwanzdomäne der HLA-Proteine und bewirkt somit eine Assoziation des Tyrosinrestes am HLA-Schwanz mit der Tyrosin-Bindetasche des Clathrin-Adaptorproteins 1 (AP-1). AP-1 bewirkt die Abschnürung endozytotischer Vesikel, sodass HLA-A und HLA-B ins Zellinnere befördert werden. Bezeichnenderweise fehlen am HLA-C-Schwanz zwei Aminosäuren, wodurch die Interaktion mit AP-1 verhindert wird. HLA-C kann daher nicht vom Nef-Protein herunterreguliert werden und spielt somit eine wichtige Rolle in der Virusabwehr. Eine vermehrte HLA-C Oberflächenexpression kann damit bei einer infizierten Person zu einer verbesserten HIV-Kontrolle führen. [6]

Im Allgemeinen kann HIV im Körper durch ein effektives Zusammenspiel von immunoregulatorischen Faktoren und T-Zell-vermittelten Effekten bekämpft werden. Für die natürliche HIV-Kontrolle ist vor allem der MHC von großer Bedeutung. Die Studie führt die verbesserte Kontrolle bei Trägern bestimmter SNPs auf veränderte Aminosäuren in der Bindetasche des HLA zurück. Dieses Ergebnis impliziert, dass die HLA-vermittelte Peptidpräsentation das wichtigste Element der HIV-Kontrolle darstellt. Dies stellt eine Basis für weitere Studien bezüglich des Einflusses der Präsentation von viralen Peptiden durch MHC-Proteine auf Induktion von Immunzellen und Funktion dar. Über die beschriebenen Effekte der Peptidpräsentation hinaus gibt es noch weitere den MHC betreffende Faktoren, welche zur verbesserten Kontrolle des HI-Virus beitragen. Dazu gehören beispielsweise die Regulation der HLA-Expression durch microRNAs und die Rolle von HLA-C als Inhibitor des KIRs (killer cell immunoglobulin-like receptor) von gereiften T-Zellen.

Eins bleibt jedoch für die Zukunft noch offen: Kann aus dem Verständnis dieser naturgegebenen Schutzmechanismen ein neuer Therapieansatz entwickelt werden? Oder bleibt die körpereigene HIV-Kontrolle das Privileg weniger Träger der passenden SNPs?

Kontakt:



Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt verfasst (s. [Woche 2](#)).

Die Autorinnen, Julia Jehn, Alicia Limbacher und Carla Eller, waren zum Zeitpunkt der Projektarbeit Studierende im Bachelorstudiengang Biomolecular Engineering an der TU Darmstadt

(E-Mail: juliajehn@t-online.de, alica102@hotmail.de und carla.eller@gmx.de.)



Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Katja Schmitz (E-Mail: schmitz@biochemie-tud.de).



Schlauer Fuchs

Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:

Nennen Sie - kurz und knapp - einen Mechanismus für die körpereigene HIV-Kontrolle.

Literatur:

[1] Robert-Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2011; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf?jsessionid=1CAEF7CF083B00B2125418B0D636EE76.2_cid241?__blob=publicationFile.

[2] Zipeto, D. and A. Beretta, *HLA-C and HIV-1: friends or foes? Retrovirology*, 2012. **9**: p. 39.

[3] Pereyra, F., et al., *The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation*. *Science*, 2010. **330**(6010): p. 1551-7.

[4] McMichael, A.J. and E.Y. Jones, Genetics. *First-class control of HIV-1*. *Science*, 2010. **330**(6010): p. 1488-90.

[5] Kosmrlj, A., et al., *Effects of thymic selection of the T-cell repertoire on HLA class I-associated control of HIV infection*. *Nature*, 2010. **465**(7296): p. 350-4.

[6] Kulpa, D.A. and K.L. Collins, *The emerging role of HLA-C in HIV-1 infection*. *Immunology*, 2011. **134**(2): p. 116-22.