

Defekte HIV-Überreste sind nicht stumm

Eine antiretrovirale Therapie kann die Vermehrung von HIV wirksam unterdrücken. Doch das Virus hinterlässt sein genetisches Material im Körper. Eine Studie des Leibniz-Instituts für Virologie zeigt, dass defekte HIV-Proviren, die sich in das Genom von T-Zellen integriert haben, beispielsweise im Bereich des Masterregulators BACH2, nicht passive Überbleibsel sind, sondern aktiv die Biologie der betroffenen Zellen verändern können: Sie fördern deren langfristiges Überleben, vermehrte Teilung und eine veränderte Immunfunktion. Dies könnte erklären, warum HIV trotz wirksamer Therapie über Jahrzehnte im Körper bestehen bleiben kann. Die Studienergebnisse wurden in PLOS Pathogens veröffentlicht.

Obwohl antiretrovirale Therapien (ART) heutzutage die Vermehrung von HIV effektiv unterdrücken und die Erkrankung so langfristig kontrolliert werden kann, bleibt das Virus-Erbgut in infizierten Immunzellen erhalten. Bei Menschen, die bereits seit Jahren mit einer HIV-Infektion leben, sind diese sogenannten Proviren in der Regel defekt und können keine neuen Viren produzieren. Ein großer Teil der defekten Proviren produzieren dennoch weiterhin virale RNA und Proteine. Eine neue Studie der BMFTR-Nachwuchsgruppe „Genomik Retroviraler Infektionen“ unter Leitung von PD Dr. Dr. Ulrike Lange am LIV in Hamburg, zeigt nun, dass diese defekten Proviren nicht nur „Störgeräusche“ erzeugen, sondern auch die Biologie der infizierten Zellen verändern können.

Bereits bekannt ist, dass sich Proviren bei Menschen unter langjähriger ART gehäuft an bestimmten Stellen im Erbgut befinden. BACH2, ein zentraler Regulator der Immunzell-Entwicklung, zählt zu diesen Hotspots; Integrationen in diesem Gen wurden bei bis zu 40 % der Menschen mit HIV nachgewiesen. „Wir wollten verstehen, und welche biologischen Konsequenzen dies für die betroffenen Zellen hat“, so Lange.

Um diese Frage zu beantworten, simulierten die Forschenden mithilfe der Genom-Editierungstechnik CRISPR-Cas9 eine HIV-Integrationsstelle im BACH2-Gen von CD4-T-ähnlichen Zellen.

Defekte HIV-DNA verändert die Eigenschaften von T-Zellen

Die Untersuchungen zeigten, dass die integrierte HIV-Sequenz die Aktivität des BACH2-Gens beeinflusste. Normalerweise wird die Aktivität von BACH2 über verschiedene Rückkopplungsmechanismen sehr genau kontrolliert. Durch die integrierte HIV-Sequenz wurden diese Kontrollmechanismen jedoch umgangen. Dadurch blieben die BACH2-Spiegel ungewöhnlich hoch und lösten Veränderungen in der Aktivität weiterer Gene aus.

„In primären T-Zellen konnten wir zeigen, dass Gene, die an der Immunaktivierung und Entzündungsreaktion beteiligt sind, in den betroffenen Zellen weniger aktiv waren. Gleichzeitig nahm die Aktivität von Genen zu, die für das langfristige Überleben und die Stabilität von T-Zellen entscheidend sind. Zudem teilten sich die Zellen deutlich häufiger“, so Lisa Brauckmann, Erstautorin der Studie und Doktorandin am Leibniz-Institut für Virologie. Das entstandene Genmuster entsprach weitgehend dem Muster, das bereits bei stark vermehrten Klonen HIV-infizierter Zellen beobachtet wurde.

„Es ist, als würde die integrierte HIV-Sequenz die normale Regulation von BACH2 stören und die Zelle in einen Zustand langfristigen Überlebens und fortgesetzter Zellteilung treiben“, sagt Dr.

Martin Hamann, Erstautor der Studie und Postdoktorand am Leibniz-Institut für Virologie. „Interessanterweise war auch der Immunzustand der Zellen verändert, und wir fanden Hinweise darauf, dass diese Zellen möglicherweise natürliche Abwehrmechanismen hemmen, die normalerweise das HIV-Reservoir unter Kontrolle halten. Unsere Ergebnisse liefern daher nicht nur eine Erklärung dafür, wie defekte virale Sequenzen über Jahre hinweg bestehen können, sondern zeigen auch, wie diese Sequenzen möglicherweise zu einer veränderten Immunheilung beitragen, die die Langzeit-Persistenz von HIV begünstigen könnte“, so Lange.

Ansatzpunkt für neue Strategien gegen HIV?

Die Forschenden gingen anschließend der Frage nach, ob sich die beobachteten Veränderungen rückgängig machen ließen. Dabei zeigte sich: Wurde die Transkription der integrierten HIV-Sequenz reduziert, gingen auch die Veränderungen zurück, die mit ihrer Integration in das BACH2-Gen verbunden waren. Die Ergebnisse könnten daher langfristig für neue Ansätze zur HIV-Therapie von Bedeutung sein. Eine mögliche Strategie ist das sogenannte „Block-and-Lock“-Konzept. Dabei soll die Aktivität des im Körper verbleibenden HIV-Erbguts dauerhaft unterdrückt werden, sodass es keine viralen RNA- und Proteinprodukte mehr hervorbringt.

Originalpublikation:

Hamann MV, Brauckmann L, Schwarz C, Spohn M, Stoeck R, Leddy SM, et al. (2026) Selective persistence of HIV-1-infected T cell clones can occur through immune reprogramming driven by defective, transcriptionally active proviruses. PLoS Pathog 22(10): e1014618. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1014618>