

CD32a: Ein Marker für das HIV-Reservoir

Durch eine antiretrovirale Therapie (ART) wird die Replikation des HI-Virus gehemmt und eine Ausbreitung auf nicht-infizierte Zellen verhindert. Wird diese Therapie unterbrochen, kommt es jedoch bei nahezu allen HIV-infizierten Patienten zu einem Wiederanstieg der im Blut messbaren Viruslast. Ursächlich hierfür ist das Vorhandensein eines Reservoirs an latent HIV-infizierten Zellen. Dieses Reservoir bildet sich rasch nach der Infektion und persistiert selbst bei jahre- bzw. jahrzehntelanger antiretroviraler Behandlung. Es umfasst vor allem infizierte, jedoch ruhende CD4⁺ T-Gedächtniszellen.

Ansätze zur Heilung einer HIV-Infektion erfordern eine signifikante Reduktion oder Elimination solcher latent infizierter Zellen. Erschwert wird dieses jedoch durch das Fehlen eines einfach zugänglichen und spezifischen Markers. In einer kürzlich in *Nature* veröffentlichten Arbeit gelang es nun der Arbeitsgruppe um Moncef Benkirane, ein Oberflächenprotein nachzuweisen, das sich auf latent HIV-infizierten CD4⁺ T-Zellen befindet. Hierbei handelt es sich um CD32a, einen Fc γ -Rezeptor, der regulär nicht auf Lymphozyten exprimiert wird (1).

Um latent HIV-infizierte Zellen zu generieren, inaktivierten die Wissenschaftler den zellulären Restriktionsfaktor SAMHD1 und infizierten die Zellen mit einem HIV-GFP Konstrukt. In einer RNA-seq-Analyse konnten im Vergleich zu nicht-infizierten CD4⁺ T-Zellen über 100 Gene mit einer erhöhten Expression identifiziert werden. Von diesen kodierten 16 für Transmembranproteine. Die stärkste Zunahme der Oberflächenexpression konnte für den Fc γ -Rezeptor IIA (CD32a) nachgewiesen werden. Diese Zunahme war spezifisch auf latent infizierten CD4⁺ T-Zellen zu beobachten.

Zur Validierung dieses Ergebnisses isolierte die Gruppe aus Montpellier CD4⁺ T-Zellen aus antiretroviral behandelten Patienten. Eine hohe Expression von CD32a konnte auf 0.01% aller CD4⁺ T-Zellen nachgewiesen werden und die Expressionsstärke korrelierte mit der proviralen HIV-DNA. Um zu untersuchen, ob CD32a auch Zellen des replikationskompetenten Reservoirs kennzeichnet, wurden T-Zellen HIV-infizierter Patienten in einem *Viral Outgrowth Assay (VOA)* analysiert. Im Vergleich mit der Gesamtpopulation von CD4⁺ T-Zellen zeigten aufgereinigte CD32a⁺ CD4⁺ T-Zellen in der Tat eine über 1.000-fache Anreicherung infektiöser Einheiten. Zudem resultierte die Depletion von CD32a⁺ CD4⁺ T-Zellen in einer Verzögerung der p24 Produktion.

Inwiefern die Resultate für eine gezielte Elimination des HIV-Reservoirs genutzt werden können bleibt abzuwarten. So findet sich CD32a physiologisch auf Thrombozyten und Zellen des angeborenen Immunsystems. Eine antikörpervermittelte Depletion von CD32a⁺-Zellen könnte daher mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Des Weiteren zeigen die Kulturergebnisse, dass sich das Virus-Reservoir nicht ausschließlich auf CD32a⁺-Zellen beschränkt. Zudem wurden die aktuellen Untersuchungen an CD4⁺ T-Zellen des peripheren Blutes durchgeführt, so dass die Ergebnisse nicht zwingend für HIV-Reservoir in anatomischen Nischen (z.B. lymphatischen Geweben) gelten.

CD32a interagiert mit dem Fc-Teil von Antikörpern und kann somit eine antikörpervermittelte Aktivierung von Immunzellen induzieren. Warum latent HIV-infizierte CD4⁺ T-Zellen eine Expression von CD32a aufweisen und welche Bedeutung dies für neuartige Therapiekonzepte, z.B. mittels breit-neutralisierender HIV-1 Antikörper, hat, muss im Weiteren untersucht werden. Dennoch haben die Ergebnisse von Descours und

Petitjean *et al.* einen hohen und unmittelbaren Stellenwert. So scheint es nun möglich, dass wir latent HIV-infizierte Zellen besser identifizieren können und dadurch in der Lage sind, das HIV-Reservoir besser verstehen und möglicherweise gezielt reduzieren zu können.

Henning Gruell und Florian Klein

Institut für Virologie
Universität zu Köln
Fürst-Pückler-Str. 56
50935 Köln
email: florian.klein@uk-koeln.de, henning.gruell@uk-koeln.de
website: <http://virologie.uk-koeln.de/>; <https://klein-lab.de>
phone: +49 221 478-85800

Referenz

1. **Descours B, Petitjean G, Lopez-Zaragoza JL, Bruel T, Raffel R, Psomas C, Reynes J, Lacabaratz C, Levy Y, Schwartz O, Lelievre JD, Benkirane M.** 2017. CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent proviruses. *Nature* **543**:564-567.