

# Die LILRA3-Deletion als Risikofaktor für Transmission und Progression der HIV-Infektion

Gerrit Ahrenstorf<sup>1</sup>, Hui Zhi Low<sup>1</sup>, Katja Kniesch<sup>1</sup>, Dirk Meyer-Olson<sup>1</sup>, Matthias Stoll<sup>1</sup>, Torsten Matthias<sup>2</sup>, Reinhold E. Schmidt<sup>1</sup> und Torsten Witte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover <sup>2</sup>AESKU Diagnostics, Wendelsheim

## Hintergrund:

Die individuelle Suszeptibilität für eine HIV-Infektion, sowie der Krankheitsverlauf sind sowohl von viralen Einflüssen, als auch von genetischen Faktoren des Wirtes abhängig. LILRA3 ist ein Protein aus der Familie der Leukocyte immunoglobulin-like receptors (LILR), das von Monozyten und Makrophagen als lösliches Protein sezerniert wird. Es gibt eine natürlich vorkommende Deletion von 6,7 kbp im LILRA3-Gen, die zu einem Nullallel führt und homozygot bei etwa 3% der gesunden kaukasischen Bevölkerung nachgewiesen werden kann. In unseren Voruntersuchungen wurde gezeigt, dass LILRA3 NK- und zytotoxische T-Zellen aktiviert. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der LILRA3-Deletion auf Transmission und Verlauf der HIV-Infektion untersucht.

## Patienten und Methoden:

Die Prävalenz der LILRA3-Deletion wurde an einer Kohorte von 415 HIV-Patienten und 621 HIV-negativen Kontrollen mittels PCR untersucht. Weiter wurden die Patienten nach dem klinischen Krankheitsverlauf unterteilt. Short-term progressor: AIDS-definierende Erkrankungen, Abfall der CD4-Zellen < 200/μl, Tod durch HIV-assoziierte Komplikationen oder sonstige Therapieindikationen innerhalb von 2 Jahren nach ED. Normal progressor: Auftreten der o.a. Komplikationen >2 bis <10 Jahre nach ED. Long-term non-progressor: keine Komplikationen >10 Jahre nach ED. Es folgte eine Analyse der Genregulation mittels Real-time PCR, sowie Untersuchungen der Oberflächenexpression von LILRA3 im intrazellulären FACS.

## Ergebnisse:

Die homozygote LILRA3-Deletion liegt bei HIV-Patienten signifikant häufiger vor als bei den Kontrollen ( $p=0,02$ ). Dies ist ein Hinweis auf eine erhöhte Suszeptibilität von homozygot deletierten Individuen für HIV. Es ergab sich auch eine Assoziation der LILRA3-Deletion mit einem schnelleren Krankheitsprogress. Eine homozygote LILRA3-Deletion war in der Gruppe der Short-term progressor signifikant häufiger als in der Gruppe der Long-term non-progressor ( $p=0,03$ ) und der der Normal progressor ( $p=0,03$ ) (Abb.1). Das relative Risiko für einen Verlauf als Short-term progressor war bei Heterozygotie um das 1,5-fache, bei homozygoter Deletion um das 3-fache gegenüber homozygot positiven Patienten erhöht. Weiter zeigte sich ein rascherer Abfall der CD4-Zellen bei HIV-Patienten mit Heterozygotie und homozygoter LILRA3-Deletion im Vergleich zu homozygot positiven Patienten ( $p=0,019$  Logrank-Test). Die Analyse der Genregulation von LILRA3 zeigte eine signifikant gesteigerte Genaktivität in der Gruppe der antiretroviral behandelten HIV-Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten ( $p=0,007$ ) und Kontrollen ( $p=0,02$ ) (Abb.2). Als Bestätigung konnte auch mittels FACS-Analyse in den CD4- und den CD14-positiven Monozyten intrazellulär eine erhöhte Produktion von LILRA3 in der Patientengruppe nachgewiesen werden, wobei die LILRA3-Produktion bei den behandelten Patienten höher war als bei den unbehandelten ( $p=0,008$ ) (Abb.3).

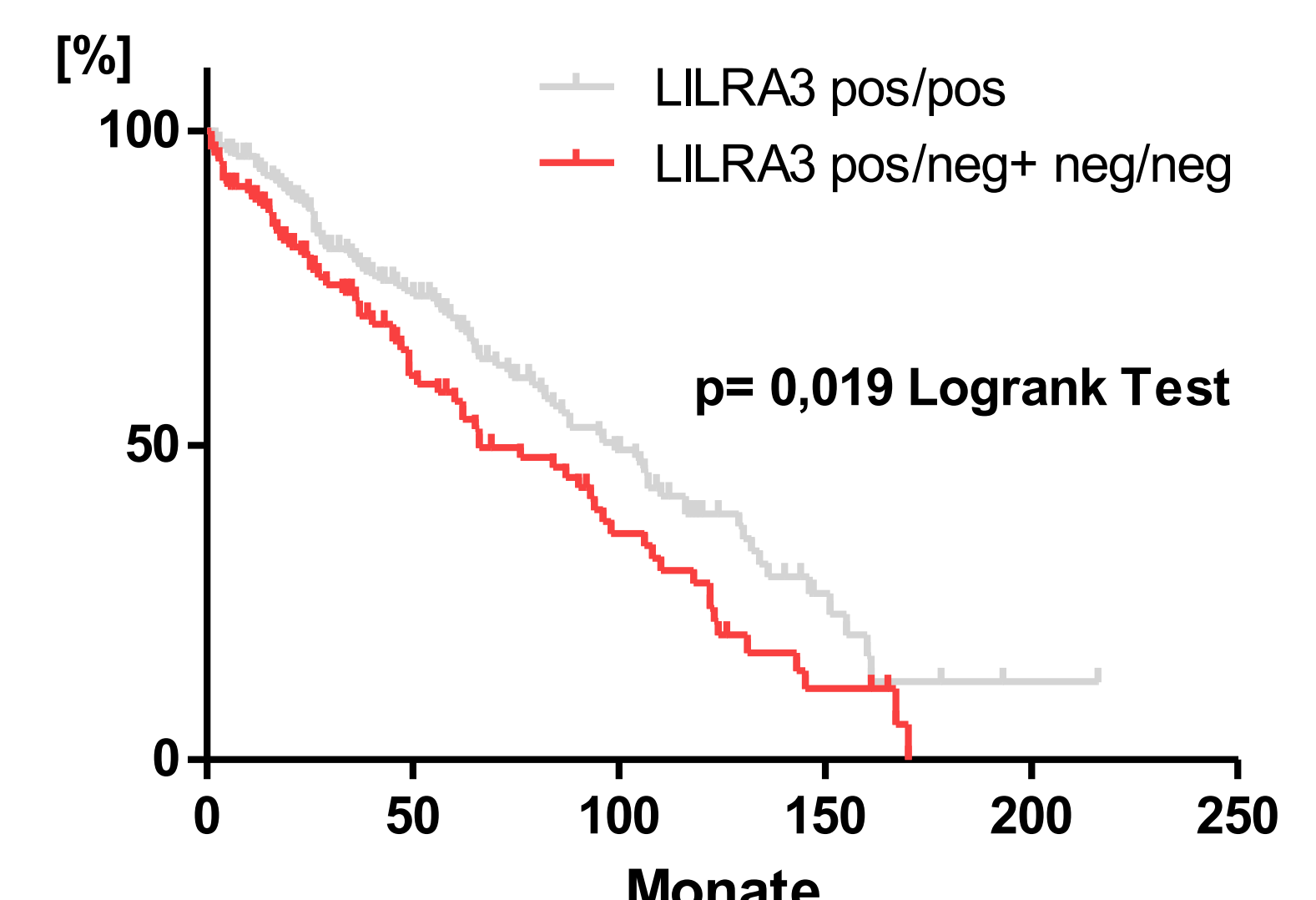
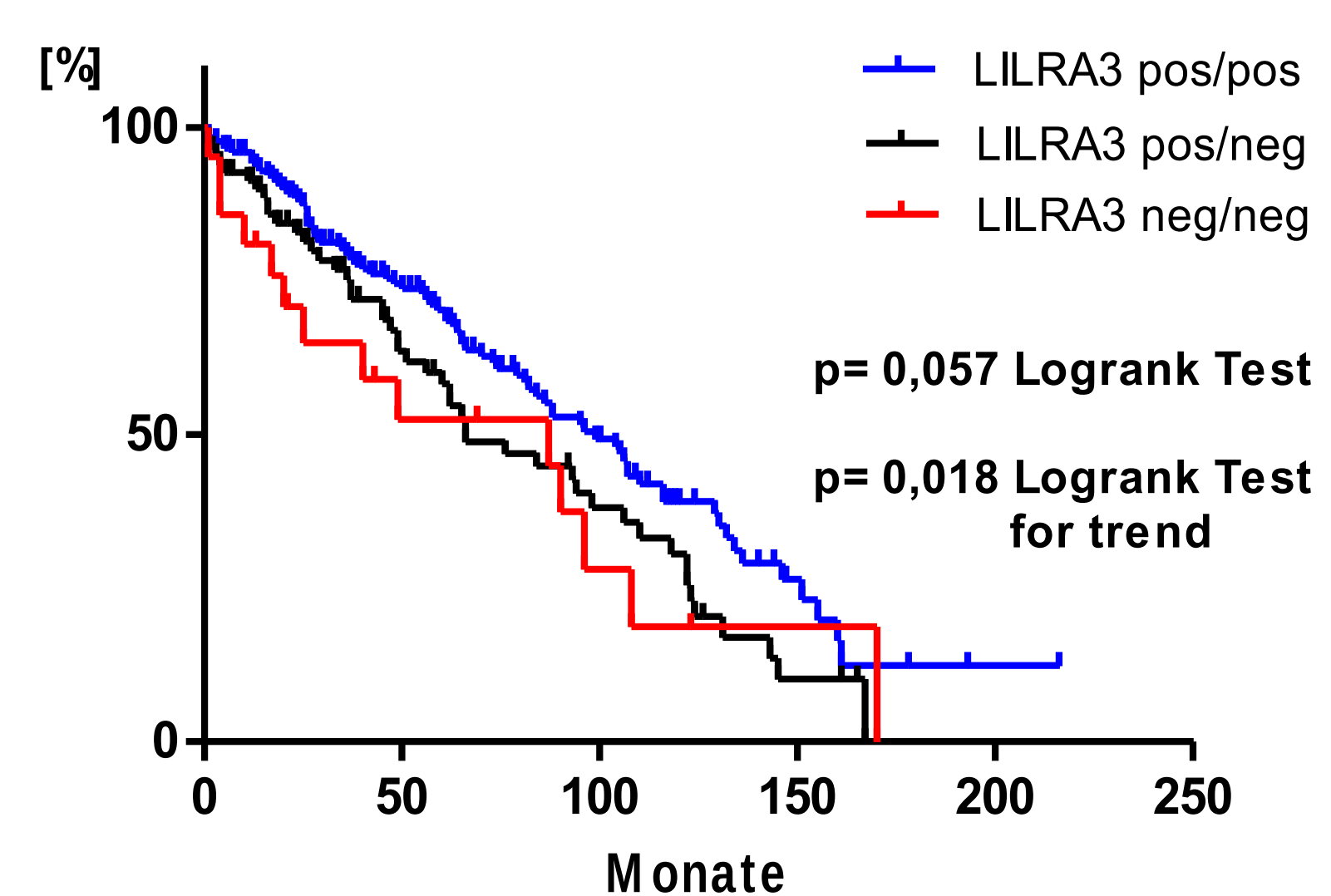
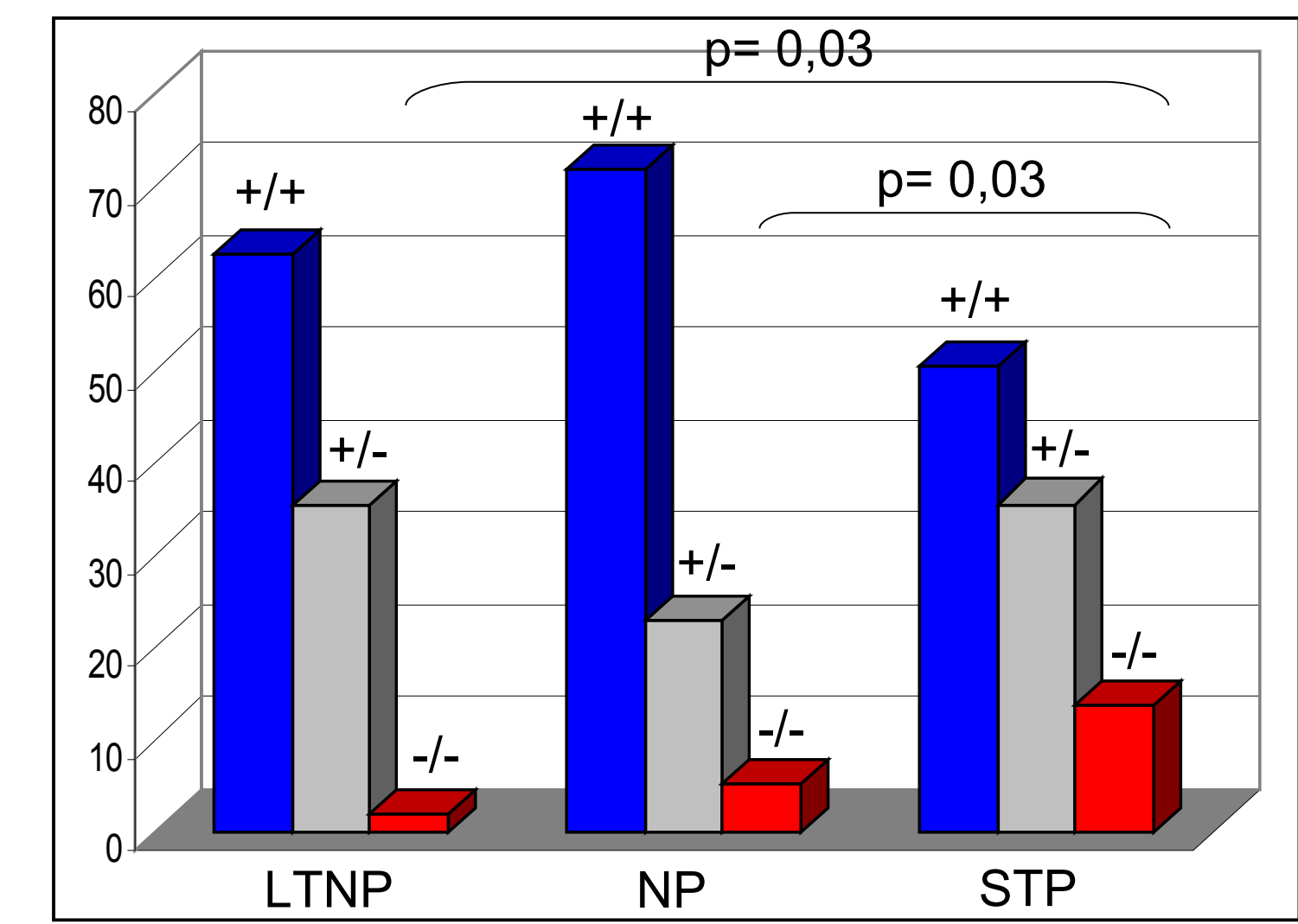
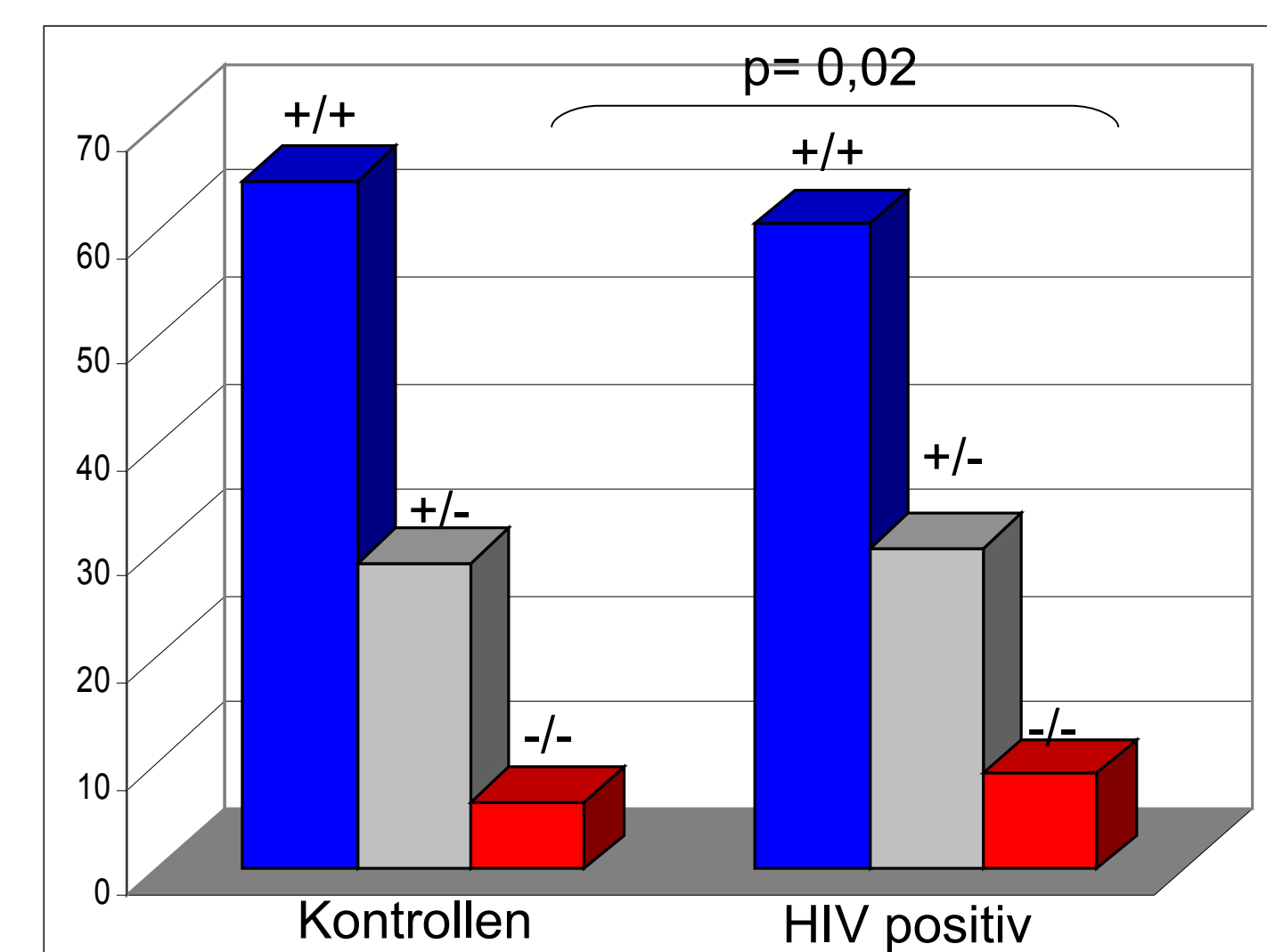


Abbildung 1:

Assoziation der LILRA3-Deletion mit Suszeptibilität und klinischem Verlauf der HIV-Infektion. Die LILRA3-Deletion liegt bei HIV-Patienten signifikant häufiger vor als bei Kontrollen. Bei LILRA3-Deletierten Patienten zeigt sich ein schnellerer Krankheitsprogress.

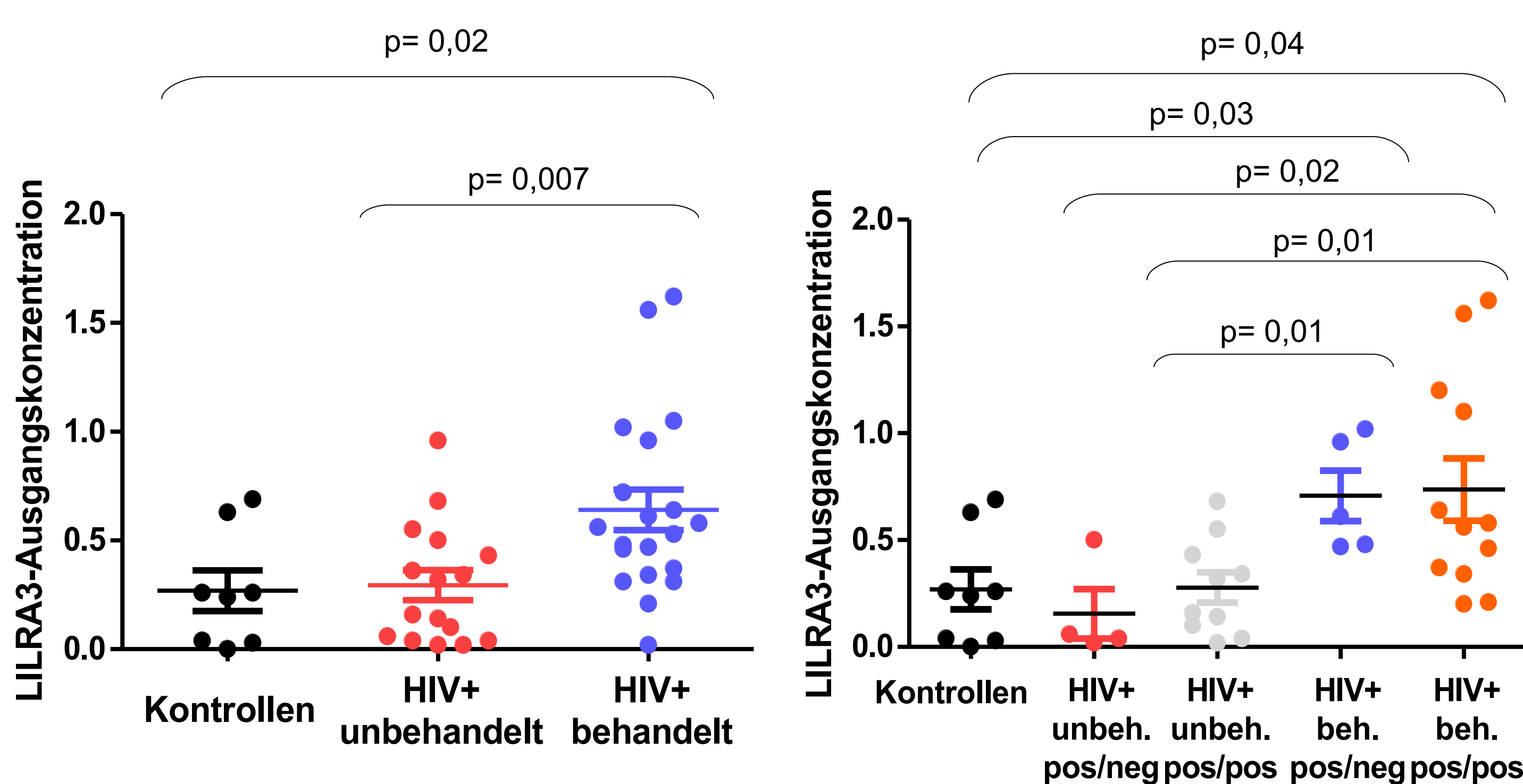


Abbildung 2:

Regulation der Genaktivität in der Real-time PCR. Bei antiretroviral behandelten HIV-Patienten findet sich eine gegenüber unbehandelten Patienten und Kontrollen gesteigerte Genexpression. Diese ist unabhängig vom LILRA3 Genotyp

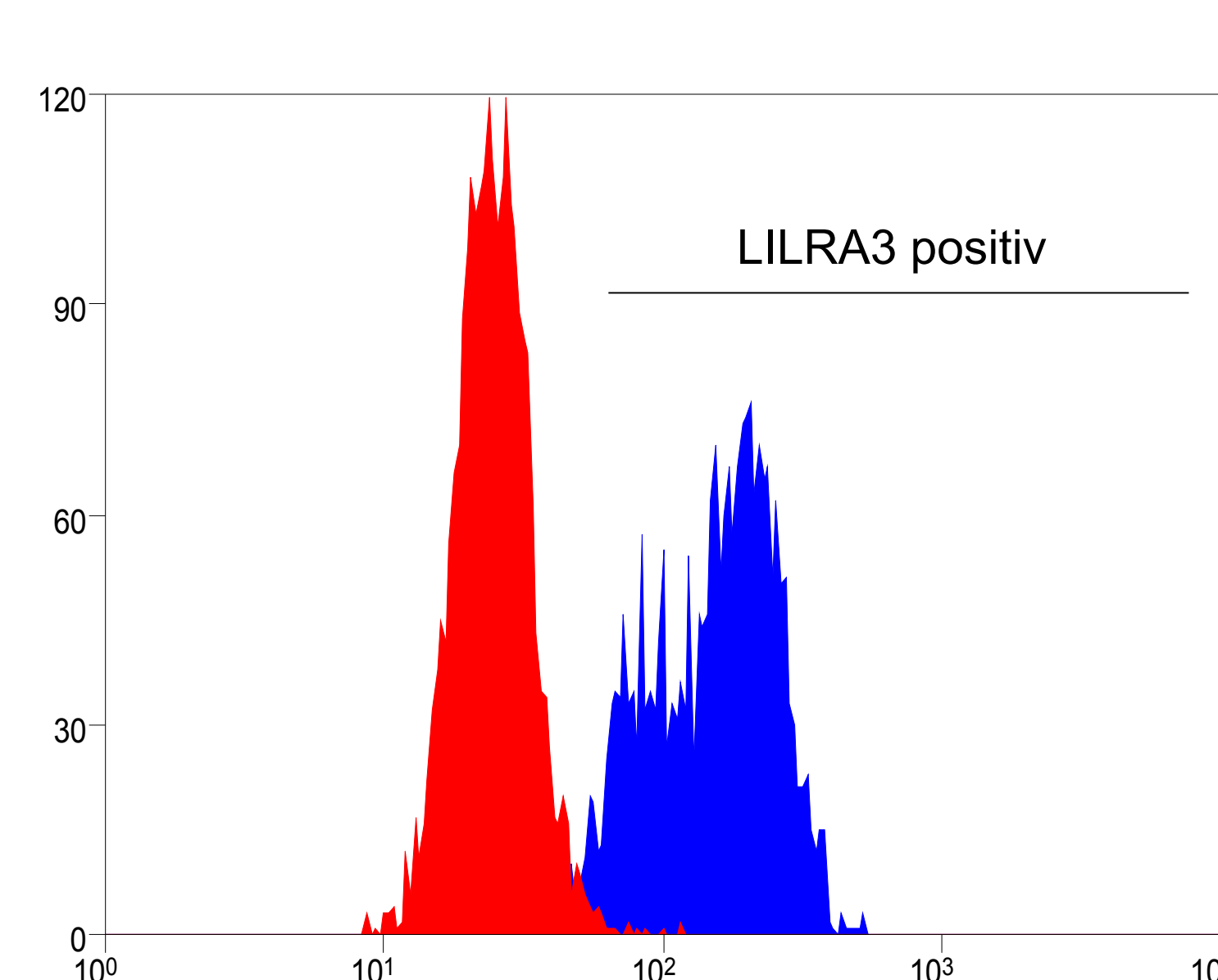


Abbildung 3:

LILRA 3 Produktion im intrazellulären FACS. Dargestellt ist die LILRA 3-Expression der Monozyten. Dazu wurden zunächst Monozyten und dann auf CD4+ Zellen gated. Dargestellt ist der Anteil der LILRA3 exprimierenden Zellen.

## Schlussfolgerungen/Ausblick:

LILRA3 konnte als ein an der antiviralen Abwehr von HIV beteiligter Faktor identifiziert werden. Das Fehlen von LILRA3 aufgrund einer Deletion des Genlocus ist mit einem erhöhten Risiko einer Infektion mit HIV, bzw. einem schnelleren Progress der Erkrankung assoziiert. Ob rekombinantes LILRA3 als therapeutische Option geeignet ist, müssen klinische Studien zeigen.