Ning Wu

Dr.med

Exploring the HIV-1 Integration Sites Persistence in Treated versus non-Treated Patients

Klinik/Institut: NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Christof von Kalle

Zusammenfassung

Das latente Reservoir des humanen Immunodefizienz Virus Typ 1 (HIV-1), verursacht durch persistente HIV-infizierte Zellen, stellt das größte Hindernis auf dem Weg zur Heilung von HIV-1 Infektionen dar. Die Ursache, sowie die Mechanismen für das latente Reservoir sind jedoch nicht vollständig bekannt. HIV Integration in das zelluläre Genom spielt eine essentielle Rolle für die Expansion und Persistenz von HIV-infizierten Zellen, wie in aktuellen Forschungsstudien berichtet wurde.

In dieser Arbeit vergleichen wir den Nachweis von HIV-1 Integrationsstellen (IS) mittels fünf verschiedener Methoden, um die vielversprechendste Vorgehensweise für die HIV IS Forschung zu finden. Anschließend stellen wir die Zusammensetzung des viralen Reservoirs sowohl in Blut als auch in Gewebe verschiedener Patientengruppen gegenüber, wofür wir HIV-1 IS identifizieren und Klonalität feststellen. Mittels dieser Informationen versuchen wir die Mechanismen für die Persistenz des Reservoirs zu bestimmen und die therapeutischen Ansätze zur Heilung zu unterstützen.

Virale IS in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und Darmgewebe (aus Rektalbiopsien) von 23 Patienten aus einer Querschnittstudie wurden u.a. durch Anwendung der LAM-PCR bestimmt. Hierbei erwies sich diese als sensitivste Methode für die IS Analyse. Die Ergebnisse zeigten ein für Wildtyp-HIV-1 (wtHIV-1) typisches Integrationsprofil mit bevorzugter Integration in Genregionen (hauptsächlich in Introns),

jedoch ohne Anhäufung von IS um den Transkriptionsstartpunkt. Zwischen PBMCs und Gewebe aus Rektalbiopsien konnten keine gemeinsamen IS identifiziert werden. Bemerkenswerterweise spiegelten IS Verteilung und Diversität in Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) zu unterschiedlichen Zeitpunkten begannen, die Vorteile eines frühen therapeutischen Eingriffs wider. Zudem zeigte sich, dass wtHIV-1 Integrationen in, für Krebs relevanten, Genen bevorzugt bei Patienten mit Krankheitsstabilisierung vorkommen. Diese Erkenntnisse deuten auf eine Schlüsselrolle der Integrationsstellen bei der Bildung des latenten HIV-1 Reservoirs hin.

Summary

The latent Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reservoir, caused by the persistence of HIV-infected cells, is the primary barrier on the way to curing HIV-1 infection. However, the source and mechanisms of the latent reservoir are not fully understood. HIV integration into the cellular genome plays an essential role in the expansion and persistence of HIV-infected cells, which has been reported in recent research studies. In this research, we compare the Wildtyp-HIV-1 (wtHIV-1) integration sites (IS) detection by five different methods to find the most promising approach for HIV-1 IS research. Then, we contrasted the viral reservoir composition both in blood and tissue of varying patient cohorts by identifying HIV-1 IS and clonality. Using this information, we aim to determine the mechanisms of reservoir persistence and support the therapeutic approaches towards a functional cure. Viral ISs determined by LAM-PCR both in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and gut tissue (rectal tissue) from 23 patients of a cross-sectional study. Here we show that LAM-PCR is the most sensitive method for IS analysis. Results showed a typical wild-type HIV-1 integration profile; preferred integration into the gene region (mainly into introns), but without clustering around TSS. None one any shared IS observed between PBMCs and Rectal Tissue. Remarkably, IS distribution and diversity in patients, started combination antiretroviral therapy (cART) with different time points, reflecting the benefit of early intervention. wtHIV-1 prefer to persist in cancer-related genes in patients with a stable disease condition. These findings indicate that IS plays a crucial role in the formation of the latent HIV-1 reservoir.