

Aus dem
Max von Pettenkofer-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
Abteilung für Virologie
Direktor: Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler



Pathogenese der HIV-Infektion bei Kindern

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. med. Maximilian Muenchhoff

im Jahr 2022

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	2
2. Einleitung.....	4
2.1. Epidemiologischer Hintergrund.....	4
2.2. Eigenschaften des Immunsystems im Kindesalter	4
2.3. Pathogenese der HIV-Infektion.....	6
2.4. Antikörperantworten gegen HIV	7
3. Wissenschaftliche Projekte	8
3.1. Nicht-progressive HIV-Infektion bei Kindern	10
3.2. Immunrekonstitution unter antiretroviraler Therapie im Kindesalter	15
3.3. HIV-spezifische Antikörperantworten im Kindesalter	18
4. Literaturverzeichnis	22
5. Danksagung.....	25
6. Abkürzungen	25

1. Zusammenfassung

Im Jahr 2017 lebten geschätzt 37 Millionen Menschen weltweit mit einer HIV-Infektion, davon 2 Millionen Kinder (UNAIDS 2018). Trotz substantieller Fortschritte in der Prävention der Mutter zu Kind Übertragung kommt es jährlich noch immer zu ca. 180 000 vertikalen HIV-Transmissionen. Die unterschiedliche Konstellation des Immunsystems in der Kindheit verglichen mit dem Erwachsenenalter beeinflusst die Auseinandersetzung des Wirtes mit dem Krankheitserreger und somit die Pathogenese der HIV-Infektion bei Kindern maßgeblich.

Die in diesem Habilitationsprojekt zusammengefassten Forschungsarbeiten befassen sich vorwiegend mit der Interaktion des Immunsystems mit HIV bei einer Infektion im Kindesalter. Insbesondere werden immunologische Aspekte der Pathogenese der HIV-Infektion im Hinblick auf unterschiedliche klinische Phänotypen beleuchtet. Das klinische Spektrum der untersuchten HIV-infizierten Patientenpopulationen erstreckt sich hier von asymptomatischen therapie-naïven Kindern und Jugendlichen bis hin zu multimorbiden mangelernährten Kindern im Stadium AIDS. In unseren Untersuchungen identifizieren wir klare Korrelate einer progressiven HIV-Infektion wie generalisierte Immunaktivierung und Immunerschöpfung. Dahingegen ist die nicht-progressive HIV-Infektion bei Kindern charakterisiert u.a. durch eine aktiv regulierte niedrige Immunaktivierung sowie reduzierte Infektion langlebiger CD4 T-Zellpopulationen.

Des Weiteren werden die Effekte der antiretroviralen Therapie auf unterschiedliche Immunparameter im Kindesalter untersucht. Wir können zeigen, dass das Immunsystems im Kindesalter gut auf antiretrovirale Therapie anspricht und es meist zu einer Immunrekonstitution mit Änderungen der Qualität und Quantität der Immunantworten auf Ko-Infektionen unter Therapie kommt. In longitudinalen Kohortenstudien identifizierten wir verschiedene Prädiktoren für ein schlechteres immunologisches Ansprechen wie Mangelernährung, mikrobielle Translokation und Immunaktivierung.

Einige der in diesem Habilitationsprojekt dargestellten Forschungsergebnisse, insbesondere die Erkenntnisse zur Auseinandersetzung des kindlichen adaptiven Immunsystems mit HIV im Hinblick auf Antikörperantworten, könnten einen grundlegenden Beitrag zur Entwicklung präventiver Interventionen gegen HIV und andere Erreger leisten. So konnten wir zeigen, dass HIV-infizierte Kinder häufiger breit-neutralisierende Antikörperantworten entwickeln als Erwachsene. Das Vorhandensein dieser potentiell protektiven Antikörperantworten korrelierte

mit einer gegenüber Erwachsenen stärkeren Aktivität sogenannter T folliculärer Helferzellen, also Zellen des Immunsystems die für eine B-Zellstimulierung und Antikörper-Affinitätsreifung wichtig sind. Durch eine Immunisierung im Kindesalter könnte durch aufgrund dieser Unterschiede in der Konfiguration des kindlichen Immunsystems somit möglicherweise eine effektivere Immunantwort induziert werden als durch eine Impfung im Erwachsenenalter.

Nach einer kurzen Einleitung in relevante Themengebiete (Kapitel 2) werden zusammenfassend die einzelnen Forschungsprojekte mit deren Ergebnissen und weiteren Bedeutung dargestellt (Kapitel 3 mit Unterpunkten). Ausgewählte bereits in Fachzeitschriften veröffentlichte Originalarbeiten sind als Sonderdrucke im Kapitel 6 abgedruckt.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologischer Hintergrund

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) stammt von einer Gruppe von Retroviren ab die ursprünglich Affen infizieren, den sogenannten Simianen Immundefizienz-Viren (SIV) (1).

Die Pandemie mit HIV-1 Gruppe M kann auf vermutlich eine einzige Speziestransmission von einem Schimpansen auf einen Menschen zu Beginn des 20. Jahrhunderts zurückgeführt werden.

Seitdem hat die globale Ausbreitung von HIV-1 insgesamt ca. 35 Millionen Menschenleben gefordert (2). Aktuell leben geschätzt 37 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion, davon 2 Millionen Kinder. Obwohl die vertikale HIV-Transmission, also die Übertragung des Virus von Mutter zu Kind, durch den rechtzeitigen Einsatz antiretroviraler Therapie beinahe vollständig verhindert werden kann, kommt es vorwiegend aufgrund struktureller Defizite und mangels erforderlicher Ressourcen in den Entwicklungsländern südlich der Sahara jährlich noch immer zu 180.000 Neuinfektionen bei Kindern. Im Vergleich zu Erwachsenen ist der Krankheitsverlauf bei diesen Kindern meist beschleunigt mit einer medianen Überlebenszeit von nur zwei Jahren (3). Eine wesentliche Ursache für diese erhöhte Krankheits-Anfälligkeit ist die spezielle Konstellation des Immunsystems im frühen Lebensabschnitt.

2.2. Eigenschaften des Immunsystems im Kindesalter

Das sich entwickelnde Immunsystem ist angepaßt an die Exposition gegenüber einer Fülle von Antigenen denen es in utero und nach der Geburt ausgesetzt ist, weswegen es einer feinen Balance zwischen protektiver Immunität und Immuntoleranz bedarf. Das frühkindliche Immunsystem weist daher verschiedene Regulationsmechanismen auf wie eine Expansion regulatorischer T-Zellen und abgeschwächte pro-inflammatorische Antworten Antigen-präsentierender Zellen im Vergleich zu Erwachsenen. Dieser „tolerante“ Zustand des

adaptiven und angeborenen Immunsystems sowie das noch nicht Vorhandensein eines immunologischen Gedächtnisses führen zu einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber intrazellulärer Pathogene wie HIV (4). Die Wechselbeziehungen zwischen dem Immunsystem in dieser frühen Entwicklungsphase mit einer HIV-Infektion habe ich in einer Übersichtsarbeit beleuchtet (5) und in Abbildung 1 dargestellt.

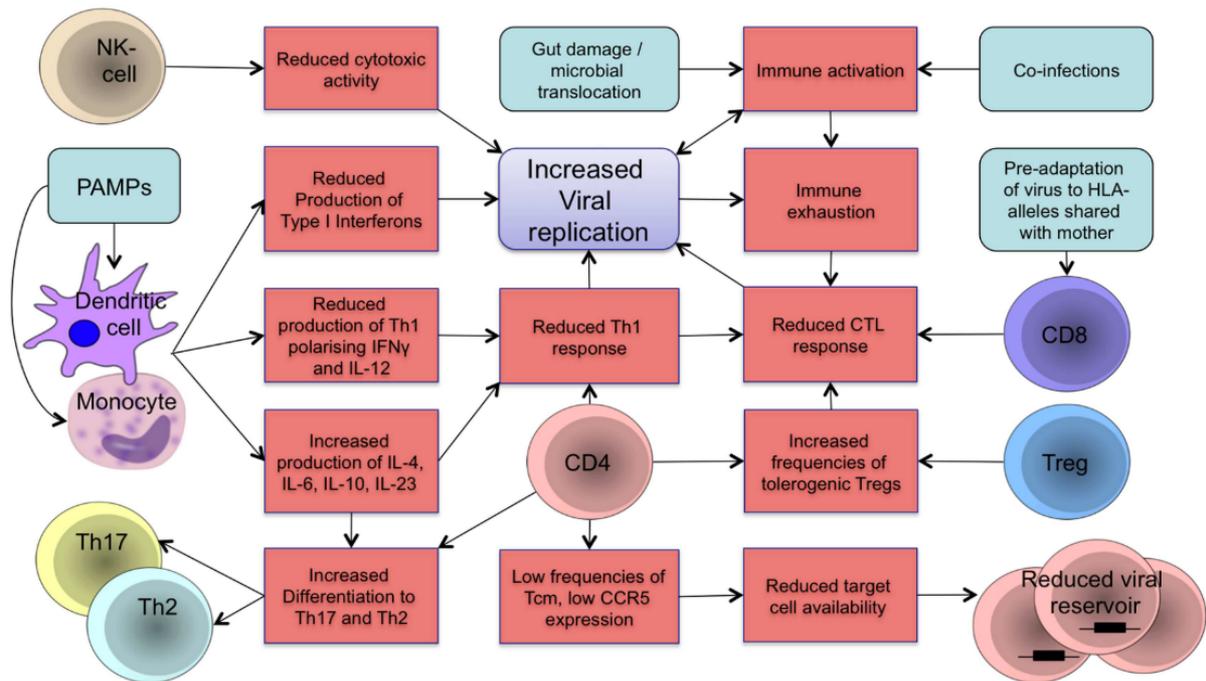


Abbildung 1. Schematische Darstellung relevanter Komponenten des sich entwickelnden Immunsystems in Interaktion mit einer HIV-Infektion. Das sich entwickelnde Immunsystem ist charakterisiert durch eine abgeschwächte pro-inflammatorische Antwort des angeborenen Immunsystems mit einer Verschiebung hin zu Th2/Th17 polarisierenden Zytokinen um den Organismus gegen extrazelluläre Erreger zu schützen und das Risiko von Autoimmunreaktionen und Entzündungen zu minimieren. Dieser tolerogene Zustand des Immunsystems ist weiter verstärkt durch erhöhte Aktivität regulatorischer T-Zellen welche CD4⁺ und CD8⁺ zytotoxische Immunfunktionen unterdrücken. Daher kommt es zu einer unzureichenden Suppression der viralen Replikation und somit zu hohen Viruslasten. Weitere Punkte der Pathogenese der HIV-Infektion sind dargestellt auf die in den nächsten Punkten eingegangen wird.

Treg: regulatorische T-Zellen; NK-cell: Natürliche Killerzelle; PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; CTL: zytotoxische T-Zelle; HLA: Human leukocyte antigen; IFN- γ : Interferon-gamma; IL: Interleukin. Abbildung angepasst aus meiner Übersichtsarbeit (5).

2.3. Pathogenese der HIV-Infektion

Der Krankheitsentstehung einer HIV-Infektion im Kindesalter wird durch das komplexe Zusammenspiel verschiedener Komponenten des Immunsystems bestimmt. Durch den Verlust von CD4 T-Zellen kommt es zu einem fortschreitenden Immundefekt, so dass die Suszeptibilität und Vulnerabilität gegenüber Ko-Infektionen erhöht ist. In den Ländern Sub-Sahara Afrikas sind Infektionen im Kindesalter häufiger als in den Industrienationen, insbesondere spielen Tuberkulose und CMV-Erkrankungen eine wichtige Rolle als Ko-Infektionen bei einer HIV-Infektion. Diese Ko-Infektionen stimulieren das Immunsystem zusätzlich und führen zu einer weiteren Verstärkung der systemischen Immunaktivierung. Diese Immunaktivierung führt zu einer Aktivierung von CD4 T-Zellen die somit anfälliger für eine Infektion durch HIV werden und so in einem positiven feedback-loop zu einer weiteren Depletion von CD4 T-Zellen und daraus resultierendem Immundefekt beitragen (6).

Durch eine Depletion der CD4 T-Zellen im Gastrointestinaltrakt kommt es zu einer Störung der Schrankenfunktion des Epithels mit daraus resultierender Translokation mikrobieller Bestandteile, z.B. Lipopolysaccharide (LPS) der bakteriellen Zellwand, aus dem Darmlumen in die Blutbahn (7). Diese mikrobielle Translokation kann zu einer weiteren Aktivierung des angeborenen Immunsystems und zu einer systemischen Entzündungsreaktion führen.

Die persistierende Antigenstimulation und erhöhte Immunaktivierung wie sie bei chronischen Infektionen auftreten, führen zu einem Zustand der als Immunerschöpfung bezeichnet wird. Hierbei werden inhibitorische Signalwege, wie z.B. der programmed-death-1-(PD-1)-Signalweg in T-Zellen, aktiviert wodurch es zu einer Hemmung der zytotoxischen T-

Zellantworten kommen kann (8). Im Rahmen der chronischen HIV-Infektion kann es dadurch zu einer verminderten Kontrolle der Virusreplikation und zu einem weiteren Voranschreiten der Erkrankung kommen.

Diese und weitere Prozesse stehen miteinander in Verbindung und begünstigen sich teils gegenseitig im Sinne eines positiven Rückkoppelungsmechanismus wie in Abbildung 1 dargestellt. Letztlich kommt es bei den meisten HIV-infizierten Kindern somit zu einem fortschreitenden Immundefekt bis hin zum Vollbild des schweren erworbenen Immundefektes namens acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

2.4. Antikörperantworten gegen HIV

Trotz intensiver Forschungsbemühungen über mittlerweile drei Jahrzehnte, gibt es weiterhin keinen effektiven Impfstoff gegen eine HIV-Infektion. Dies ist zurückzuführen u.a. auf die hohe genetische Variabilität der global zirkulierenden HIV-Stämme und die damit verbundene Herausforderung einen Impfstoff zu entwickeln, der protektive Immunantworten gegen diese diversen Varianten mit unterschiedlicher Antigenzusammensetzung induzieren könnte. Über die letzten Jahre konnte man jedoch mehrere Regionen auf der Virusoberfläche identifizieren die aufgrund Ihrer funktionellen Relevanz stark konserviert sind. So bietet das HIV-Hüllprotein beispielsweise einen Angriffspunkt an der Domäne welche für die Bindung von HIV an seinen Zielrezeptor auf der Zelloberfläche, das CD4-Molekül, notwendig ist. Antikörper, die mit hoher Affinität an solche funktionell wichtigen Epitope binden, können dadurch ein breites Spektrum von HIV-Isolaten neutralisieren und werden entsprechend als breit neutralisierende Antikörper bezeichnet (9).

Das Ziel solche breit neutralisierenden Antikörper mit einem Impfstoff zu induzieren steht daher aktuell im Fokus der HIV-Impfstoffentwicklung. In Studien an HIV-infizierten Erwachsenen hat man beobachtet, dass nur ein Bruchteil der Patienten solche breit neutralisierenden Antikörper entwickelt. Dies geschieht gewöhnlich in einem mehrere Jahre

andauerndem Prozess der Affinitätsreifung für den auch T-follikuläre Helferzellen, also CD4+ T-Zellen die in den Keimzentren der sekundären lymphatischen Organe mit B-Zellen interagieren, entscheidend sind (10). Wir und andere Arbeitsgruppen haben kürzlich entdeckt, dass HIV-infizierte Kinder mit einer viel höheren Wahrscheinlichkeit und Geschwindigkeit solche breit neutralisierenden Antikörperantworten entwickeln (11, 12). Wenn es gelingt, die Faktoren und Mechanismen die in dieser Induktion breit neutralisierender Antikörperantworten eine Rolle spielen zu identifizieren, können diese Erkenntnisse möglicherweise dazu beitragen wirksame Impfstoffe gegen HIV und auch andere Erreger zu entwickeln.

3. Wissenschaftliche Projekte

Nachfolgend werden die in diesem kumulativen Habilitationsprojekt zusammengestellten wissenschaftlichen Arbeiten dargestellt. Insgesamt werden 15 publizierte PubMed-gelistete Artikel an denen ich beteiligt war, davon bei 4 Originalarbeiten und 2 Übersichtsarbeiten als Erst-Author, diskutiert. Für das Verständnis relevante Hintergründe werden eingangs erläutert. Die zentralen eigenen Studienergebnisse werden im Zusammenhang mit der bereits verfügbaren Literatur kurz diskutiert. Für die ausführliche Diskussion der Ergebnisse wird auf die Sonderdrucke der Originalarbeiten in Kapitel 7 dieses Habilitationsprojektes verwiesen.

Die Daten für diese Arbeiten wurden im Rahmen folgender Studien erhoben:

PSP-study (Paediatric-Slow-Progressor-study): Eine pädiatrische Kohortenstudie in Südafrika mit mehr als 500 HIV-infizierten und HIV-negativen Kindern. Studienstart war im Jahr 2012 mit weiterem longitudinalem Follow-up bis dato.

(Rolle: Co-Investigator, Projektleiter vor Ort)

pART-study (Paediatric-Antiretroviral-Therapy-study): Eine Kohortenstudie in Südafrika in der mehr als 70 therapie-naïve HIV-infizierte Kinder rekrutiert wurden und longitudinal verfolgt wurden nach Therapiebeginn. Studienstart war 2013 mit weiterem Follow-up bis dato.

(Rolle: Co-Investigator, Projektleiter vor Ort)

SAM-study (Severe-Acute-Malnutrition-Study): Kohortenstudie in Südafrika mit Rekrutierung von HIV-infizierten und HIV-negativen Kindern mit schwerer akuter Mangelernährung zwischen 2012-2015.

(Rolle: Co-Investigator)

Studienort

Die Studien wurden am HIV Pathogenesis Programme (HPP) der University of KwaZulu-Natal (UKZN) in Durban, Südafrika, durchgeführt. Das HPP wurde in einer Zusammenarbeit zwischen der lokalen Universität (UKZN) und der Harvard Medical School sowie der University of Oxford unter der maßgeblichen Initiative von Professor Philip Goulder an der University of Oxford gegründet. Die Patienten für die hier diskutierten Studien wurden in verschiedenen Kliniken in und um Durban rekrutiert (Abbildung 2). Die Region KwaZulu-Natal ist eine der am stärksten von HIV betroffenen Regionen weltweit mit HIV-Seroprävalenzraten bis zu 30% unter Erwachsenen. Die Lokalisation des Studienzentrums im Epizentrum der HIV-Pandemie ermöglicht somit die Rekrutierung großer klinischer Kohorten und die Charakterisierung außergewöhnlicher klinischer Phänotypen HIV-infizierter Patienten.

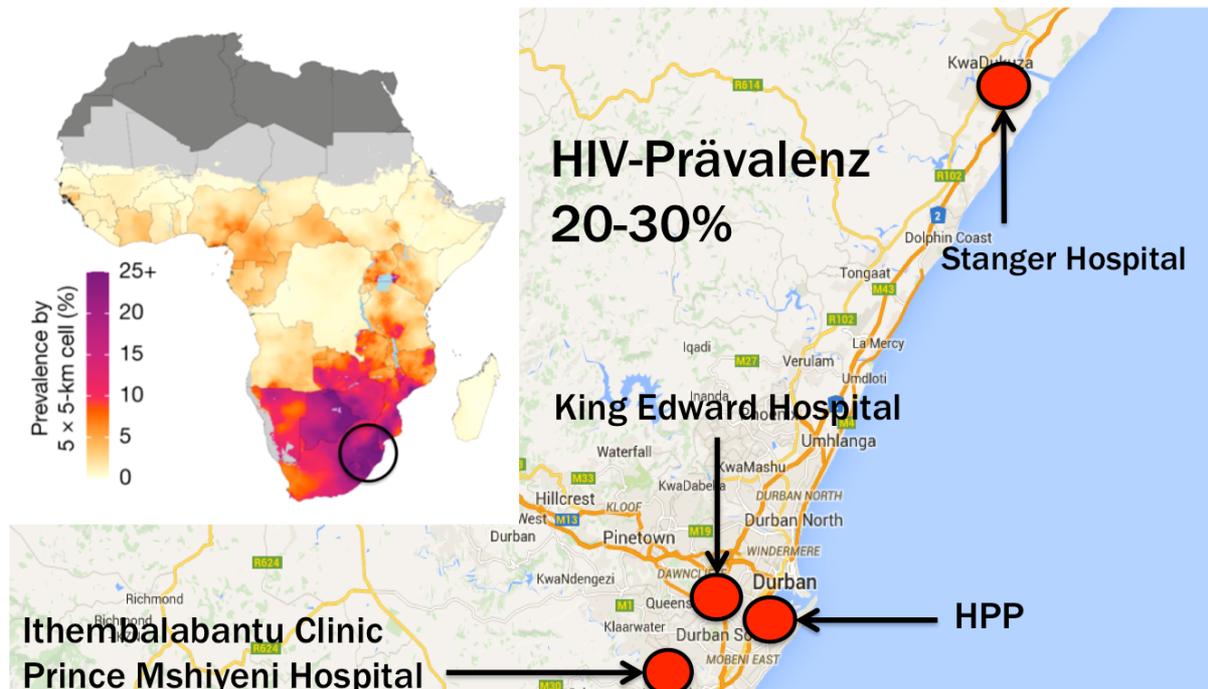


Abbildung 2. Die Region Kwa-Zulu Natal um Durban, Südafrika, hat eine der höchsten HIV-Seroprävalenzraten in der erwachsenen Bevölkerung weltweit. Die Abbildung im linken oberen Bildteil stellt die räumliche Verteilung der HIV-Seroprävalenzraten der Bevölkerung zwischen 15-49 Jahren in den Ländern südlich der Sahara dar (modifiziert nach (13)). Die geographische

Lokalisation des Studienzentrums und der größten Kliniken der Region in denen Patienten für die diskutierten Arbeiten rekrutiert wurden sind dargestellt. HPP: HIV Pathogenesis Programme, Forschungsinstitut.

3.1. Nicht-progressive HIV-Infektion bei Kindern

M. Muenchhoff*, E. Adland*, O. Karimanzira, C. Crowther, M. Pace, A. Csala, E. Leitman, A. Moonsamy, C. McGregor, J. Hurst, A. Groll, M. Mori, S. Sinmyee, C. Thobakgale, G. Tudor-Williams, A. J. Prendergast, H. Klooverpris, J. Roider, A. Leslie, D. Shingadia, T. Brits, S. Daniels, J. Frater, C.B. Willberg, B.D. Walker, T. Ndung'u, P. Jooste, P.L. Moore, L. Morris, P. Goulder. *joint first author

[Nonprogressing HIV-infected children share fundamental immunological features of nonpathogenic SIV infection.](#)

Science Translational Medicine (Sept, 2016)

Impact factor: 16.3 Featured on [CNN](#), [BBC](#), [Spiegel](#) and [more](#)

M. H. Tsai*, **M. Muenchhoff***, E. Adland, A. Carlqvist, J. Roider, D. K. Cole, A. K. Sewell, J. Carlson, T. Ndung'u, P. J. Goulder. *joint first author

[Paediatric non-progression following grandmother-to-child HIV transmission.](#)

Retrovirology 13, 65 (2016).

Impact factor: 4.0

J. Roider, A. Ngoepe, **M. Muenchhoff**, E. Adland, A. Groll, T. Ndung'u, H. Klooverpris, P. Goulder, A. Leslie,

[Increased Regulatory T-Cell Activity and Enhanced T-Cell Homeostatic Signaling in Slow Progressing HIV-infected Children.](#)

Frontiers in immunology 10, 213 (2019).

Impact factor: 6.4

E. Adland, P. Paioni, C. Thobakgale, L. Laker, L. Mori, **M. Muenchhoff**, A. Csala, M. Clapson, J. Flynn, V. Novelli, J. Hurst, V. Naidoo, R. Shapiro, K. H. Huang, J. Frater, A. Prendergast, J. G. Prado, T. Ndung'u, B. D. Walker, M. Carrington, P. Jooste, P. J. Goulder,

[Discordant Impact of HLA on Viral Replicative Capacity and Disease Progression in Pediatric and Adult HIV Infection.](#)

PLoS pathogens 11, e1004954 (Jun, 2015).

Impact factor: 7.0

J. M. Roider, **M. Muenchhoff**, P. J. Goulder,

[Immune activation and paediatric HIV-1 disease outcome.](#)

Current opinion in HIV and AIDS 11, 146 (Mar, 2016).

Impact factor: 4.4

M. Muenchhoff, A. J. Prendergast, P. J. Goulder,

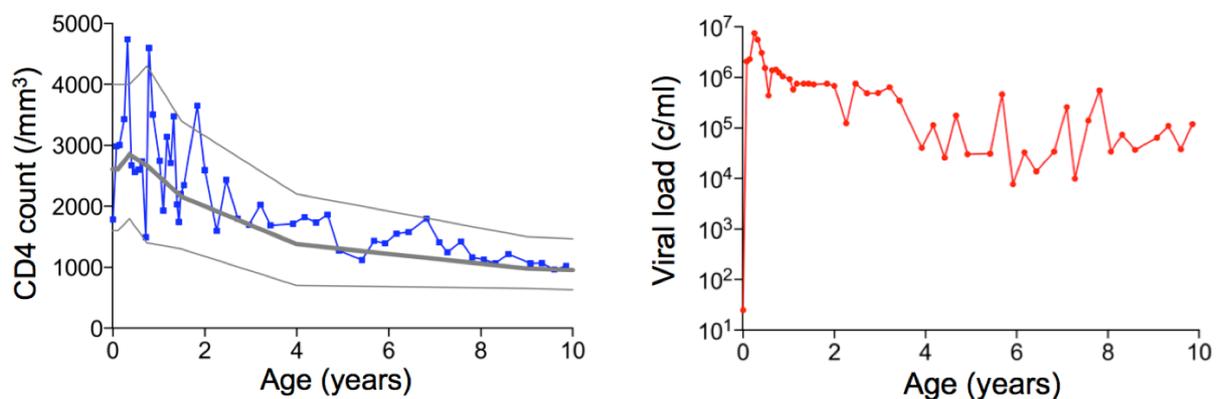
[Immunity to HIV in Early Life.](#)

Frontiers in immunology 5, 391 (2014).

Impact factor: 5.7

Vertikal HIV-infizierte Kinder entwickeln AIDS typischerweise schneller als Erwachsene, im Median bereits im zweiten Lebensjahr (5). Es gibt jedoch eine Gruppe von Kindern die selbst ohne ART auch über viele Jahre hinweg bis in die Adoleszenz und darüber hinaus asymptomatisch bleiben. Diese Kinder werden also „Pediatric slow-progressor“ (PSP) oder „pediatric non-progressor“ (PNP) bezeichnet. Dieser klinische Phänotyp entwickelt sich relativ selten bei nur ca. 5% aller vertikal HIV-infizierten Kinder. In dem Hochprävalenz-Setting in Durban gelang es uns 170 dieser Kinder zu identifizieren und in unsere Studie einzuschließen (12). Als PNP definieren wir in unseren Arbeiten ART-naïve, vertikal HIV-infizierte Kinder älter als fünf Jahre ohne klinische Symptome einer HIV-Infektion mit einer CD4 T-Zellzahl von mehr als 500 Zellen pro mm^3 Blut. Abbildung 3a zeigt den longitudinalen Verlauf klinischer Parameter eines Kindes mit dem PNP-Phänotyp von Geburt an mit CD4 T-Zellzahlen die stets innerhalb der altersentsprechenden Normwerte liegen trotz persistierender hoher Viruslast. Abbildung 3b zeigt die klinischen Daten zur PNP-Kohorte mit dem zeitlichen Verlauf der Viruslasten, wobei eine persistierende hohe Virämie zu beobachten ist.

A



B

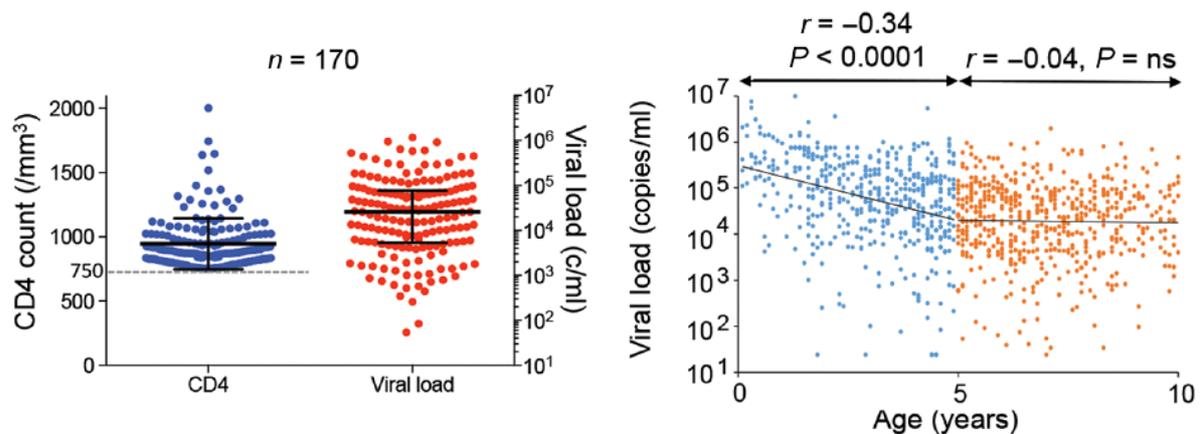


Abbildung 3: Klinische Parameter bei PNPs (pediatric non-progressors). **A.** CD4 Zellzahl (blau) eines repräsentativen PNP Kindes im Verlauf. Die 10., 50. Und 90. Perzentile für CD4 Zellzahlen HIV-negativer Kinder (14) sind in grau dargestellt. **B.** Linkes Panel: CD4 Zellzahlen und Viruslast-Ergebnisse für die Kohorte der 170 PNPs zum Zeitpunkt der Publikation. Rechtes Panel: Longitudinale Viruslastdaten der 170 PNPs. Nach einer Reduktion der Viruslast über die ersten 5 Lebensjahre kommt es zu einem Plateau bei persistent hohen Werten.

Dies steht im Gegensatz zu erwachsenen HIV-infizierten Patienten ohne Krankheitsprogredienz, die typischerweise sehr niedrige bis nicht nachweisbare Viruslasten zeigen. Man spricht hier von „viremic controllern“ oder „elite controllern“ bei denen das Immunsystem die Virusreplikation weitgehend unterdrückt. Ausschlaggebend ist hier häufig eine effektive CD8 T-Zellantwort die durch bestimmte protektive HLA-Allele, wie HLA-B*57 oder -B*81, vermittelt wird (15). Daher beobachtet man eine Anreicherung dieser protektiven HLA-Allele unter „elite controllern“. Wie wir in vorherigen Studien bereits zeigen konnten ist eine derartige Anreicherung dieser protektiven HLA-Typen unter PNPs nicht zu beobachten (16).

Die Konstellation der klinischen Parameter bei PNPs gleicht viel mehr dem klinischen Phänotyp der natürlichen Wirtstiere der SIV-Infektion, also jenen Alt-Weltaffen, die die natürlichen Träger von SIV sind ohne daran zu erkranken. Bei diesen Affenarten führt eine SIV-Infektion auch trotz persistierender Virusreplikation nicht zu einem Abfall der CD4 T-Zellzahlen und zu keinen weiteren Symptomen. Die zugrunde liegenden Mechanismen eines nicht Voranschreitens der Erkrankung sind auch hier nicht abschließend geklärt, eine niedrige Immunaktivierung wurde jedoch als zentraler Punkt herausgearbeitet (17). Unter der Hypothese

daß bei PNPs ähnliche immunologische Eigenschaften vorliegen, führten wir eine systematische Charakterisierung unserer Kohorte durch.

Wir konnten zeigen, daß auch bei PNPs eine niedrige Immunaktivierung, insbesondere eine niedrige Frequenz aktivierter CD4 T-Zellen, vorliegt und ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber Kindern mit einer fortschreitenden HIV-Infektion darstellt. In einer weiteren Studie konnten wir zeigen, daß diese niedrige Immunaktivierung in PNPs mit einer erhöhten Frequenz und Aktivität regulatorischer T-Zellen einhergeht und somit ein mitunter aktiv regulierter Prozeß ist (18). Eine weitere Grundlage für eine niedrige systemische Immunaktivierung stellt die bei PNPs nicht bis nur leicht erhöhte mikrobielle Translokation dar, wodurch eine Aktivierung von Makrophagen durch LPS und eine konsekutive Entzündungsreaktion verhindert wird. In einer Übersichtsarbeit stellen wir die Schlüsselrolle der Immunaktivierung in der Pathogenese der HIV-Infektion bei Kindern dar (19). Als weiteres Unterscheidungsmerkmal für PNPs identifizierten wir eine ausbleibende Immunerschöpfung mit niedrigeren Werten für die Expression des inhibitorischen Moleküls PD-1 auf CD4 und CD8 T-Zellen gegenüber Kindern mit progressiver Infektion. Dies war vergesellschaftet mit einer weniger stark ausgeprägten Differenzierung von T-Zellen hin zu terminal differenzierten Effektorzellen und voll funktionsfähigen polyfunktionalen Zytokinantworten von CD4 T-Zellen. Im Vergleich zu Kindern mit progressiver Infektion zeigten PNPs eine niedrigere Expression von CCR5 auf der Zelloberfläche insbesondere von langlebigen zentralen CD4 Gedächtniszellen. CCR5 dient als Ko-Rezeptor für die meisten HIV-Isolate. Diese Zellen sind somit weniger suszeptibel für eine Infektion mit CCR5-tropen HI-Viren. Die Analyse von zellassoziierter HIV-DNA in mittels FACS isolierten Gedächtniszellpopulationen bestätigte eine niedrigere HIV-Last in diesem langlebigen zellulären Kompartiment.

Diese immunologischen Eigenschaften von PNPs sind in Abbildung 4 zusammengestellt. Zusammenfassend können wir feststellen, dass PNPs mehrere fundamentale immunologische Eigenschaften mit den natürlichen Wirtstieren einer nicht-pathogenen SIV-Infektion teilen. Die Grundlagen einer ausbleibenden Pathogenität trotz Infektion unterscheiden sich bei diesen Kindern also von denen bei klassischen Erwachsenen „non-progressoren“ und gleichen denen der natürlichen SIV-Wirtstiere wie z.B. Rußmangaben.

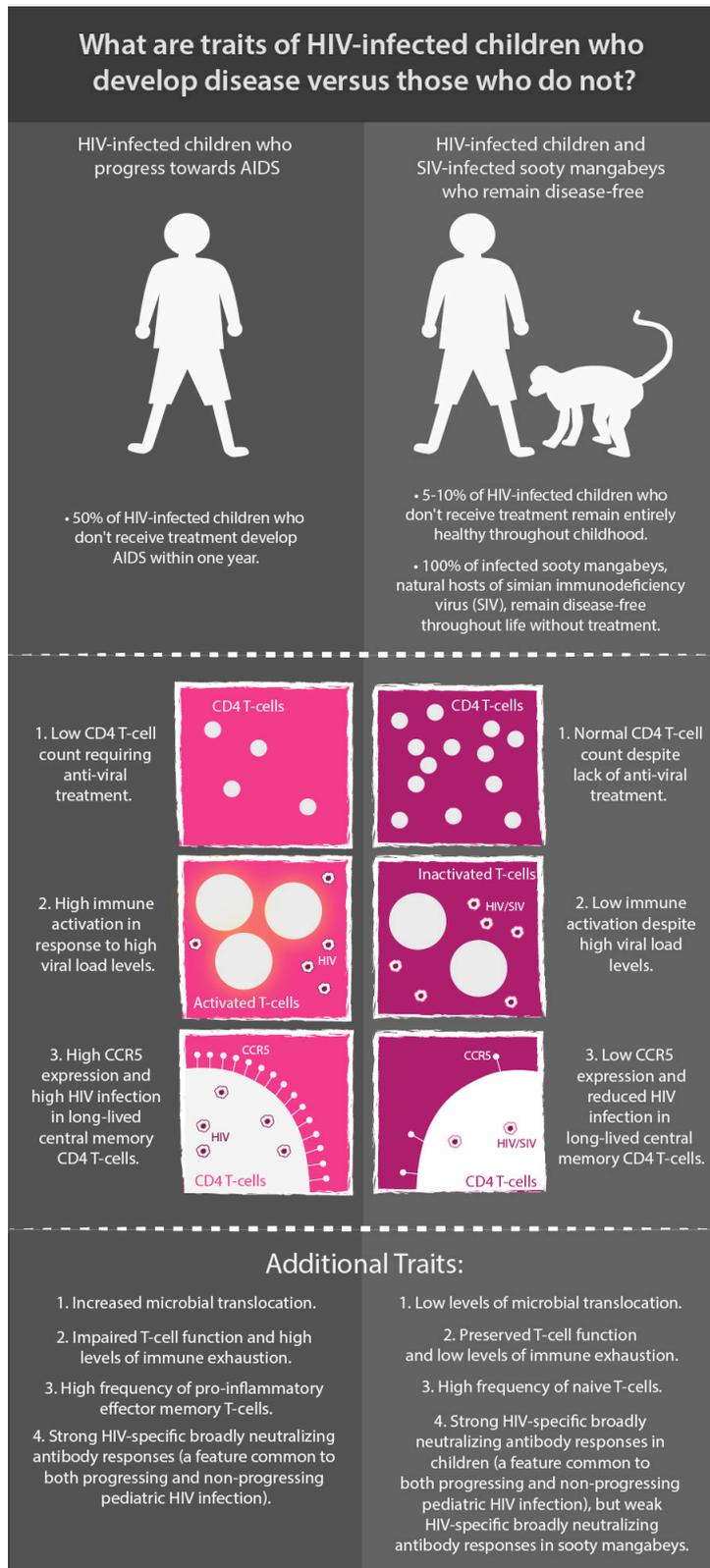


Abbildung 4. Merkmale von PNPs.

Zusammenfassend sind die grundlegenden Eigenschaften von HIV-infizierten Kindern ohne Krankheitsprogredienz („Paediatric non-progressors“, PNPs) gegenüber Kindern mit progressiver HIV-Infektion dargestellt. PNPs sind charakterisiert durch altersentsprechende normwertige CD4 T-Zellzahlen auch ohne antiretrovirale Therapie. Trotz hoher Viruslasten liegt eine niedrige Immunaktivierung vor ohne funktionelle Defizite im Sinne einer Immunerschöpfung. Eine niedrige Expression des HIV-Korezeptors CCR5 auf zentralen CD4 Gedächtniszellen ist verbunden mit einer niedrigeren HIV-Last in diesem langlebigen zellulären Kompartiment. Diese Eigenschaften findet man auch bei den natürlichen Wirtstieren einer SIV-Infektion, wie z.B. den Rußmangaben.

3.2. Immunrekonstitution unter antiretroviraler Therapie im Kindesalter

M. Muenchhoff, E. Adland, J. Roider, H. Kloverpris, A. Leslie, S. Boehm, O. T. Keppler, T. Ndung'u, P. J. R. Goulder,
[Differential Pathogen-Specific Immune Reconstitution in Antiretroviral Therapy-Treated Human Immunodeficiency Virus-Infected Children.](#)
The Journal of infectious diseases, (Jan 8, 2019).
Impact factor: 5.2

E. Adland, L. Mori, L. Laker, A. Csala, **M. Muenchhoff**, A. Swordy, M. Mori, P. Matthews, G. Tudor-Williams, P. Jooste, P. Goulder,
[Recovery of effective HIV-specific CD4+ T-cell activity following antiretroviral therapy in paediatric infection requires sustained suppression of viraemia.](#)
Aids 32, 1413 (Jul 17, 2018).
Impact factor: 4.9

M. Muenchhoff*, M. Healy*, R. Singh, J. Roider, A. Groll, C. Kindra, T. Sibaya, A. Moonsamy, C. McGregor, M. Q. Phan, A. Palma, H. Kloverpris, A. Leslie, R. Bobat, P. S. LaRussa, T. Ndung'u, P. J. Goulder, M. E. Sobieszczyk, M. Archary, [Malnutrition in HIV-infected children is an indicator of severe disease with an impaired response to antiretroviral therapy.](#) *joint first author
AIDS research and human retroviruses, (Jul 02, 2017).
Impact factor: 2.0

M. Mori, E. Adland, P. Paioni, A. Swordy, L. Mori, L. Laker, **M. Muenchhoff**, P. C. Matthews, G. Tudor-Williams, N. Lavandier, A. van Zyl, J. Hurst, B. D. Walker, T. Ndung'u, A. Prendergast, P. Goulder, P. Jooste,
[Sex Differences in Antiretroviral Therapy Initiation in Pediatric HIV Infection.](#)
PloS one 10, e0131591 (2015).
Impact factor: 3.5

V. A. Vieira, P. Zuidewind, **M. Muenchhoff**, J. Roider, J. Millar, M. Clapson, A. Van Zyl, D. Shingadia, E. Adland, R. Athavale, N. Grayson, M. A. Ansari, C. Brander, C. F. Guash, L. Naver, T. Puthanakit, W. N. Songtaweasin, J. Ananworanich, D. Peluso, B. Thome, J. Pinto, P. Jooste, G. Tudor-Williams, M. F. Cotton, P. Goulder,
[Strong sex bias in elite control of paediatric HIV infection.](#)
Aids 33, 67 (Jan 27, 2019).
Impact factor: 4.9

M. Muenchhoff, P. J. Goulder,
[Sex differences in pediatric infectious diseases.](#)
The Journal of infectious diseases 209 Suppl 3, S120 (Jul 15, 2014).
Impact factor: 6.3

Die in diesem Abschnitt zusammengefaßten Arbeiten befassen sich mit der antiretroviralen Therapie im Kindesalter. Basierend auf den pathologischen Veränderungen im Immunsystem HIV-infizierter Kinder (siehe vorherigen Abschnitt und (5)) untersuchten wir die

Auswirkungen antiretroviraler Therapie auf verschiedene Immunparameter wie Immunaktivierung, Immunerschöpfung und Immunantworten. In einer prospektiven Kohortenstudie rekrutierten wir 25 HIV-infizierte Kinder zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes und verfolgten diese Kinder für ein Jahr (20). Wir untersuchten HIV-, *Cytomegalievirus*- (CMV)- und *Mycobakterium-Tuberculosis*-(MTB)-spezifische T-Zellantworten vor und ein Jahr nach Therapiebeginn mittels intrazellulärer Zytokinfärbung nach Antigenstimulation. Zudem untersuchten wir proliferative Antworten, Aktivierung, Differenzierung und Immunerschöpfung von T-Zellen vor und nach einem Jahr ART.

Wir beobachteten funktionelle Änderungen der T-Zellantworten nach einem Jahr Therapie die sich für die einzelnen Pathogene unterschieden. In einer vorhergehenden Studie konnten wir bereits zeigen, daß eine progressive HIV-Infektion mit einem Verlust polyfunktionaler HIV-spezifischer CD4 T-Zellen einhergeht, wobei es bei Kindern unter Suppression der Viruslast zu einer Wiederherstellung insbesondere der Interleukin-2-Antwort kommt (21). In dieser Studie konnten wir zeigen, dass eine Zunahme der IL-2 Antwort nach Therapie mit einer Verschiebung von HIV-spezifischen CD4 T-Zellen hin zu zentralen Gedächtniszellen einhergeht. Für MTB- und CMV-spezifische CD4 T-Zellantworten beobachteten wir neben Änderungen im Zytokinprofil auch eine Zunahme der Immunantwort die mit einer Reduktion der Expression von PD-1 assoziiert war. Die Verwendung von immune-check-point-Inhibitoren, die derzeit sehr erfolgreich in der Immuntherapie verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt werden, könnten somit eventuell auch bei Patienten mit unzureichender Immunrestitution eingesetzt werden.

Des Weiteren untersuchten wir Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Immunrestitution unter ART. Die meisten Infektionskrankheiten im Kindesalter zeigen Unterschiede zwischen den Geschlechtern wobei Jungen meist eine erhöhte Suszeptibilität mit schlechterem Verlauf zeigen. In einer Übersichtsarbeit habe ich die Unterschiede zwischen den Geschlechtern für die relevantesten Infektionskrankheiten im Kindesalter herausgearbeitet (22). Als zugrunde liegende Ursache wird u.a. die Auswirkung von Hormonen auf die Balance zwischen Th1- und Th2-Helferzellantworten mit stärkeren pro-inflammatorischen Immunantworten des weiblichen Geschlechts aufgeführt. Dies stimmt auch mit unserer Beobachtung überein, dass in der Gruppe der extrem seltenen vertikal-infizierten „elite controllern“, also HIV-infizierter Kinder die auch ohne Therapie eine sehr niedrige Viruslast zeigen, das weibliche Geschlecht auffallend stark vertreten ist. So konnten wir in einer multi-

nationalen Studie von Kohorten mit HIV-infizierten Kindern in Afrika, Asien, Lateinamerika und Europa lediglich 11 ART-naïve Kinder mit immunologischer Kontrolle der Virusreplikation identifizieren von denen 10 Kinder weiblich waren (23). Dies stimmt somit mit der Hypothese einer potenteren anti-viralen Immunantwort des weiblichen Geschlechts überein. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit insgesamt 2452 Kindern untersuchten wir Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf ART (24). Wir konnten zeigen, dass CD4 Zellzahlen sowohl bei HIV-negativen als auch HIV-positiven Mädchen ohne Therapie höher sind als bei Jungen. Die Immunrestitution des CD4 Kompartiments unter ART verlief bei Mädchen schneller und vollständiger als bei Jungen. Insgesamt zeigten Mädchen also ein besseres Ansprechen auf ART als Jungen.

Um weitere Prädiktoren für ein therapeutisches Ansprechen auf ART zu identifizieren, untersuchten wir HIV-infizierte Kinder mit multiplen Komorbiditäten, insbesondere mit Mangelernährung und/oder Tuberkulose, in einer prospektiven Kohortenstudie ab Therapiebeginn für eine Dauer von einem Jahr (25). Wir rekrutierten insgesamt 107 Kinder in vier verschiedenen Gruppen: 1. HIV-negative gesunde Kinder als Kontrollgruppe; 2. HIV-negative Kinder mit akuter Mangelernährung; 3. HIV-positive Kinder mit akuter Mangelernährung und 4. HIV-positive Kinder ohne Mangelernährung. Zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn untersuchten wir diese Gruppen auf Marker für mikrobielle Translokation, Monozytenaktivierung, T-Zellaktivierung und Immunerschöpfung. Wir konnten zeigen, dass auch HIV-negative mangelernährte Kinder erhöhte Werte für mikrobielle Translokation sowie Immunaktivierung und Immunerschöpfung zeigen. Für HIV-infizierte Kinder waren diese Parameter wie zu erwarten stark erhöht im Vergleich zu HIV-negativen Kindern ohne Mangelernährung. Im longitudinalen Verlauf nach Therapiebeginn der HIV-infizierten Kinder konnten wir zeigen, dass Mangelernährung mit einer stark erhöhten Mortalität einhergeht. Mittels multipler Regressionsanalyse identifizierten wir Mangelernährung, höheres Alter, hohe Werte für mikrobielle Translokation, Monozyten- und CD8-T-Zellaktivierung bei Therapiebeginn als voneinander unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres therapeutisches Ansprechen auf ART.

Zusammenfassend konnten wir also zeigen, dass das kindliche Immunsystem im Allgemeinen gut auf ART anspricht wobei der Therapieerfolg von Faktoren wie Geschlecht und Alter sowie Komorbiditäten und dem Ausmaß der immunologischen Dysbalance bei Therapiebeginn abhängt.

3.3. HIV-spezifische Antikörperantworten im Kindesalter

M. Muenchhoff*, A. W. Chung*, J. Roider*, A. S. Dugast, S. Richardson, H. Klooverpris, A. Leslie, T. Ndung'u, P. Moore, G. Alter, P. J. R. Goulder, *joint first author
[Distinct Immunoglobulin Fc Glycosylation Patterns Are Associated with Disease Nonprogression and Broadly Neutralizing Antibody Responses in Children with HIV Infection.](#)
mSphere (2020).
Impact factor: 4.2

M. Muenchhoff*, E. Adland*, O. Karimanzira, C. Crowther, M. Pace, A. Csala, E. Leitman, A. Moonsamy, C. McGregor, J. Hurst, A. Groll, M. Mori, S. Sinmyee, C. Thobakgale, G. Tudor-Williams, A. J. Prendergast, H. Klooverpris, J. Roider, A. Leslie, D. Shingadia, T. Brits, S. Daniels, J. Frater, C.B. Willberg, B.D. Walker, T. Ndung'u, P. Jooste, P.L. Moore, L. Morris, P. Goulder, *joint first author
[Nonprogressing HIV-infected children share fundamental immunological features of nonpathogenic SIV infection.](#)
Science Translational Medicine (Sept, 2016)
Impact factor: 16.3 Featured on [CNN](#), [BBC](#), [Spiegel](#) and [more](#)

J. Roider, T. Maehara, A. Ngoepe, D. Ramsuran, **M. Muenchhoff**, E. Adland, T. Aicher, S. W. Kazer, P. Jooste, F. Karim, W. Kuhn, A. K. Shalek, T. Ndung'u, L. Morris, P. L. Moore, S. Pillai, H. Klooverpris, P. Goulder, A. Leslie,
[High-Frequency, Functional HIV-Specific T-Follicular Helper and Regulatory Cells Are Present Within Germinal Centers in Children but Not Adults.](#)
Frontiers in immunology 9, 1975 (2018).
Impact factor: 6.4

Z. Ditse, **M. Muenchhoff**, E. Adland, P. Jooste, P. Goulder, P. L. Moore, L. Morris,
[HIV-1 Subtype C-Infected Children with Exceptional Neutralization Breadth Exhibit Polyclonal Responses Targeting Known Epitopes.](#)
Journal of virology 92, (Sep 1, 2018).
Impact factor: 4.7

Als eines der Hauptmerkmale in der Auseinandersetzung des adaptiven Immunsystems mit einer HIV-Infektion im Kindesalter konnten wir zeigen, dass Kinder im Vergleich zu HIV-infizierten Erwachsenen potentere breit neutralisierende Antikörperantworten entwickeln (12). Breit-neutralisierende Antikörper, im Englischen “broadly neutralising antibodies” (bnAbs), sind in der Lage ein breites Spektrum an genetisch diverser HIV-Isolate zu neutralisieren. Diese bnAbs könnten somit protektiv gegen eine HIV-Infektion wirksam sein und stehen daher aktuell im Fokus der Forschung für einen prophylaktischen Impfstoff gegen HIV. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen Antikörperantworten entwickeln, die in der Lage sind ein weitaus breiteres Spektrum an HIV-Isolaten bei deutlich höheren Titern zu neutralisieren (Abbildung 5).

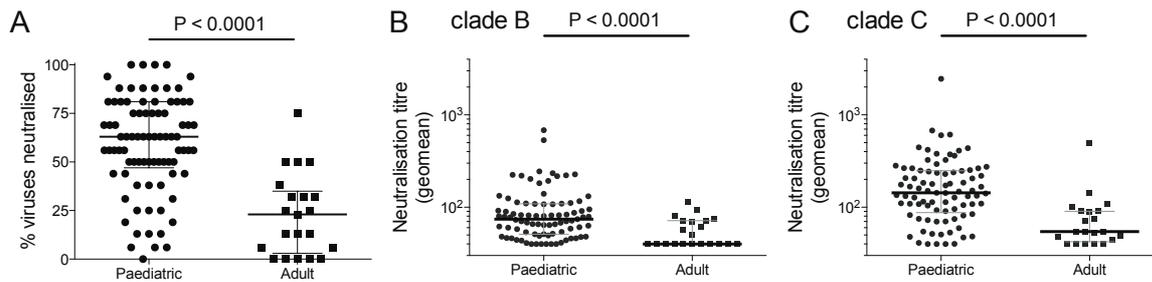


Abbildung 5. Breit-neutralisierende Antikörperantworten in HIV-infizierten Kindern im Vergleich zu Erwachsenen. **A.** Die Neutralisationsbreite gegen ein Panel von 16 HIV-Pseudoviren in einem vitro Infektionsexperiment mit Serumproben von 85 HIV-infizierten Kindern ist dargestellt im Vergleich zu 19 Erwachsenen die über die gleiche Dauer infiziert waren. **B+C.** Der geometrische Durchschnitt der Neutralisationstiter gegen HIV-1 Subtyp B (B) und Subtyp C (C) Viren der selben Studienteilnehmer. Die horizontale Linie und Fehlerbalken stellen den Median und Interquartilsabstand dar. Der Mann-Whitney Test wurde zur Berechnung der statistischen Signifikanz verwendet. Darstellung angepasst aus der Publikation (12).

In näheren Untersuchungen dieser neutralisierenden kindlichen Antikörperantworten konnten wir zeigen, dass teils polyklonale Antworten gegen Epitope des HIV-Hüllproteins vorlagen (26). So konnten wir funktionell wichtige Regionen auf dem HIV-Hüllprotein wie die CD4 Bindungsstelle und den V2-loop des gp120 HIV-Hüllproteins als Epitope neutralisierender kindlicher Antikörper identifizieren. Dieselben Regionen des HIV-Hüllproteins wurden bereits in Studien an Erwachsenen als wichtige Epitope für neutralisierende Antikörperantworten beschrieben (27). Bemerkenswert war, daß die Mehrheit der Kinder nicht nur eine, sondern 2 bis 3 dieser definierten Regionen als Ziel der Antikörperantwort hatten. Die außergewöhnliche Neutralisationsbreite der Antikörperantworten dieser Kinder könnte also das Resultat einer Exposition des kindlichen Immunsystems gegenüber hoher Antigenlast mit Aktivierung multipler B-Zelllinien und Induktion polyklonaler Antworten gegen mehrere Neutralisationsepitope sein.

Mit dem Ziel, immunologische Korrelate für das hohe Potential des kindlichen Immunsystems zur Induktion potenter Antikörperantworten aufzudecken, untersuchten wir folliculäre T-Helferzellen (Tfh) in Kindern im Vergleich zu Erwachsenen (18). Tfh stellen eine CD4 T-Zellpopulation dar die in den Keimzentren der sekundären lymphatischen Gewebe mit B-Zellen interagiert und die Affinitätsreifung der Antikörperantworten im Prozeß der Selektion und

somatischen Hypermutation verschiedener B-Zellklone unterstützt (10). In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Kinder unabhängig des HIV-Status höhere Frequenzen von Tfh im peripheren Blut zeigen als Erwachsene. In HIV-infizierten Kindern korrelierte die Tfh-Frequenz mit der Neutralisationsbreite der Antikörperantwort. In Untersuchungen an Gewebeproben von Tonsillen HIV-infizierter Kinder und Erwachsener konnten wir zeigen, dass die HIV-spezifischen Tfh-Antworten bei Kindern sich von denen bei Erwachsenen qualitativ und quantitativ unterscheiden. So zeigten die aus Tonsillengewebe HIV-infizierter Kinder isolierten Tfh nach HIV-Antigenstimulation *in vitro* eine Antwort vorwiegend mit IL-21, einem immunregulatorischen Zytokin mit wichtigen Funktionen für B-Zellproliferation und –Reifung, wohingegen Tfh von Erwachsenen mit einer pro-inflammatorischen IFN-gamma dominierten Antwort reagierten. Diese immunologischen Eigenschaften des kindlichen Immunsystems können also unter Umständen die Entwicklung potenter Antikörperantworten gegen HIV und möglicherweise auch gegen andere Erreger bei Antigenkontakt im frühen Lebensalter begünstigen. Unsere Ergebnisse bestätigen sich auch in Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen die zeigen konnten, dass HIV-infizierte Kinder schneller und häufiger breit neutralisierende Antikörperantworten ausbilden als Erwachsene (11). In Phase I Studien zu HIV-Impfstoffkandidaten reagierten Kinder mit höheren und länger persistierenden Impfitern als Erwachsene die mit einer vergleichbaren gewichtsadaptierten Dosis geimpft wurden (28).

Neben der Neutralisation von Krankheitserregern, können Antikörper auch verschiedene Effektorfunktionen über die konstante Region der Immunglobuline, dem Fc-Teil, auslösen (29). So können Antikörper z.B. Antikörper-vermittelte-Zytotoxizität (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) vermitteln indem sie über den variablen Teil (Fab-Teil) an das entsprechende Antigen binden das auf der Oberfläche von infizierten Zellen exprimiert wird. Der Fc-Teil von IgG-Antikörpern kann dann von Fc-gamma Rezeptoren auf Immunzellen gebunden werden und führt so u.a. bei NK-Zellen zur Degranulation und Freisetzung von Zytokinen und Perforinen. Die Interaktion des Fc-Teils von Antikörpern mit deren Fc-Rezeptoren kann durch den Glykosylierungszustand des N-Glycans an Position 297 des Fc-Teils moduliert werden (30). Die Regulationsmechanismus dieser Modifikationen sind noch weitgehend ungeklärt, bestimmte Muster dieser Glykosylierung sind jedoch mit Alter, Geschlecht und inflammatorischen Erkrankungen assoziiert (31, 32).

Fc-vermittelte Antikörperantworten wurden in HIV-Impfstoffstudien und bei HIV-infizierten Erwachsenen bereits mit protektiven Immunantworten in Verbindung gebracht (33, 34), bei

Kindern ist dieses Gebiet bisher noch wenig erforscht. Wir führten daher eine Studie mit umfangreiche Charakterisierung der Immunglobulin G Antwort HIV-infizierter Kinder mit progressiver und nicht-progressiver Erkrankung durch (35). Pädiatrische Nicht-Progressoren (PNPs) zeigten im Vergleich zu Kindern mit fortschreitender Erkrankung unterschiedliche Immunglobulinprofile mit einer erhöhten Fähigkeit, potente Fc-vermittelte natürliche Killer (NK)-Zell-Effektor-Funktionen auszulösen. Im Gegensatz zu früheren Berichten bei Erwachsenen wiesen beide Gruppen von Kindern hohe Konzentrationen von gp120-spezifischem IgG-Fc-Glykan-Sialylierung im Vergleich zu Gesamt-IgG auf. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden dass die Sialylierung des N-Glykans zu einer erhöhten Affinität zu Fc-Rezeptoren auf Antigen-präsentierenden Zellen führt wodurch die Affinitätsreifung von Antikörperantworten positiv beeinflusst werden kann (36, 37). In unserer Studie waren höhere Werte der gp120-spezifischen Fc-Glykan-Sialylierung mit einer stärkeren bnAb-Aktivität assoziiert. Dies ist ein erster Hinweis darauf, dass die Fc-Sialylierung die Affinitätsreifung von HIV-spezifischen Antikörpern bei Kindern vorantreiben kann, ein Mechanismus, der für Impfstrategien genutzt werden könnte.

Diese und weitere Studien anderer Arbeitsgruppen lassen vermuten, dass eine prophylaktische Immunisierung gegen HIV im Kindesalter möglicherweise erfolgsversprechender sein könnte als eine Immunisierung im Erwachsenenalter. Für Strategien zum Erreichen einer protektiven HIV-Impfung sollten daher eine Impfung im Kindesalter und damit das Ausnutzen der Begebenheiten des jungen Immunsystems in Betracht gezogen werden.

4. Literaturverzeichnis

1. P. M. Sharp, B. H. Hahn, [Origins of HIV and the AIDS pandemic](#). *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* **1**, a006841 (2011).
2. UNAIDS. (2019).
3. M. L. Newell, H. Coovadia, M. Cortina-Borja, N. Rollins, P. Gaillard, F. Dabis, A. S. W. G. o. H. I. V. I. i. W. Ghent International, Children, [Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis](#). *Lancet* **364**, 1236-1243 (2004).
4. A. J. Prendergast, P. Klenerman, P. J. Goulder, [The impact of differential antiviral immunity in children and adults](#). *Nature reviews. Immunology* **12**, 636-648 (2012).
5. M. Muenchhoff, A. J. Prendergast, P. J. Goulder, [Immunity to HIV in Early Life](#). *Frontiers in immunology* **5**, 391 (2014).
6. M. Paiardini, M. Muller-Trutwin, [HIV-associated chronic immune activation](#). *Immunological reviews* **254**, 78-101 (2013).
7. G. Marchetti, C. Tincati, G. Silvestri, [Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS](#). *Clinical microbiology reviews* **26**, 2-18 (2013).
8. C. L. Day, D. E. Kaufmann, P. Kiepiela, J. A. Brown, E. S. Moodley, S. Reddy, E. W. Mackey, J. D. Miller, A. J. Leslie, C. DePierres, Z. Mncube, J. Duraiswamy, B. Zhu, Q. Eichbaum, M. Altfeld, E. J. Wherry, H. M. Coovadia, P. J. Goulder, P. Klenerman, R. Ahmed, G. J. Freeman, B. D. Walker, [PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression](#). *Nature* **443**, 350-354 (2006).
9. D. Sok, D. R. Burton, [Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV](#). *Nature immunology* **19**, 1179-1188 (2018).
10. E. Moysi, C. Petrovas, R. A. Koup, [The role of follicular helper CD4 T cells in the development of HIV-1 specific broadly neutralizing antibody responses](#). *Retrovirology* **15**, 54 (2018).
11. L. Goo, V. Chohan, R. Nduati, J. Overbaugh, [Early development of broadly neutralizing antibodies in HIV-1-infected infants](#). *Nature medicine* **20**, 655-658 (2014).
12. M. Muenchhoff, E. Adland, O. Karimanzira, C. Crowther, M. Pace, A. Csala, E. Leitman, A. Moonsamy, C. McGregor, J. Hurst, A. Groll, M. Mori, S. Sinmyee, C. Thobakgale, G. Tudor-Williams, A. J. Prendergast, H. Klooverpris, J. Roider, A. Leslie, D. Shingadia, T. Brits, S. Daniels, J. Frater, C. B. Willberg, B. D. Walker, T. Ndung'u, P. Jooste, P. L. Moore, L. Morris, P. Goulder, [Nonprogressing HIV-infected children share fundamental immunological features of nonpathogenic SIV infection](#). *Science translational medicine* **8**, 358ra125 (2016).
13. L. Dwyer-Lindgren, M. A. Cork, A. Sligar, K. M. Steuben, K. F. Wilson, N. R. Provost, B. K. Mayala, J. D. VanderHeide, M. L. Collison, J. B. Hall, M. H. Biehl, A. Carter, T. Frank, D. Douwes-Schultz, R. Burstein, D. C. Casey, A. Deshpande, L. Earl, C. El Bcheraoui, T. H. Farag, N. J. Henry, D. Kinyoki, L. B. Marczak, M. R. Nixon, A. Osgood-Zimmerman, D. Pigott, R. C. Reiner, Jr., J. M. Ross, L. E. Schaeffer, D. L. Smith, N. Davis Weaver, K. E. Wiens, J. W. Eaton, J. E. Justman, A. Opio, B. Sartorius, F. Tanser, N. Wabiri, P. Piot, C. J. L. Murray, S. I. Hay, [Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017](#). *Nature*, (2019).
14. I. Ssewanyana, M. Elrefaei, G. Dorsey, T. Ruel, N. G. Jones, A. Gasasira, M. Kamya, J. Nakiwala, J. Achan, E. Charlebois, D. Havlir, H. Cao, [Profile of T cell immune responses in HIV-infected children from Uganda](#). *The Journal of infectious diseases* **196**, 1667-1670 (2007).

15. S. G. Deeks, B. D. Walker, [Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy](#). *Immunity* **27**, 406-416 (2007).
16. E. Adland, P. Paioni, C. Thobakgale, L. Laker, L. Mori, M. Muenchhoff, A. Csala, M. Clapson, J. Flynn, V. Novelli, J. Hurst, V. Naidoo, R. Shapiro, K. H. Huang, J. Frater, A. Prendergast, J. G. Prado, T. Ndung'u, B. D. Walker, M. Carrington, P. Jooste, P. J. Goulder, [Discordant Impact of HLA on Viral Replicative Capacity and Disease Progression in Pediatric and Adult HIV Infection](#). *PLoS pathogens* **11**, e1004954 (2015).
17. A. Chahroudi, S. E. Bosinger, T. H. Vanderford, M. Paiardini, G. Silvestri, [Natural SIV hosts: showing AIDS the door](#). *Science* **335**, 1188-1193 (2012).
18. J. Roider, T. Maehara, A. Ngoepe, D. Ramsuran, M. Muenchhoff, E. Adland, T. Aicher, S. W. Kazer, P. Jooste, F. Karim, W. Kuhn, A. K. Shalek, T. Ndung'u, L. Morris, P. L. Moore, S. Pillai, H. Klooverpris, P. Goulder, A. Leslie, [High-Frequency, Functional HIV-Specific T-Follicular Helper and Regulatory Cells Are Present Within Germinal Centers in Children but Not Adults](#). *Frontiers in immunology* **9**, 1975 (2018).
19. J. M. Roider, M. Muenchhoff, P. J. Goulder, [Immune activation and paediatric HIV-1 disease outcome](#). *Current opinion in HIV and AIDS* **11**, 146-155 (2016).
20. M. Muenchhoff, E. Adland, J. Roider, H. Klooverpris, A. Leslie, S. Boehm, O. T. Keppler, T. Ndung'u, P. J. R. Goulder, [Differential Pathogen-Specific Immune Reconstitution in Antiretroviral Therapy-Treated Human Immunodeficiency Virus-Infected Children](#). *The Journal of infectious diseases*, (2019).
21. E. Adland, L. Mori, L. Laker, A. Csala, M. Muenchhoff, A. Swordy, M. Mori, P. Matthews, G. Tudor-Williams, P. Jooste, P. Goulder, [Recovery of effective HIV-specific CD4+ T-cell activity following antiretroviral therapy in paediatric infection requires sustained suppression of viraemia](#). *Aids* **32**, 1413-1422 (2018).
22. M. Muenchhoff, P. J. Goulder, [Sex differences in pediatric infectious diseases](#). *The Journal of infectious diseases* **209 Suppl 3**, S120-126 (2014).
23. V. A. Vieira, P. Zuidewind, M. Muenchhoff, J. Roider, J. Millar, M. Clapson, A. Van Zyl, D. Shingadia, E. Adland, R. Athavale, N. Grayson, M. A. Ansari, C. Brander, C. F. Guash, L. Naver, T. Puthanakit, W. N. Songtaweasin, J. Ananworanich, D. Peluso, B. Thome, J. Pinto, P. Jooste, G. Tudor-Williams, M. F. Cotton, P. Goulder, [Strong sex bias in elite control of paediatric HIV infection](#). *Aids* **33**, 67-75 (2019).
24. M. Mori, E. Adland, P. Paioni, A. Swordy, L. Mori, L. Laker, M. Muenchhoff, P. C. Matthews, G. Tudor-Williams, N. Lavandier, A. van Zyl, J. Hurst, B. D. Walker, T. Ndung'u, A. Prendergast, P. Goulder, P. Jooste, [Sex Differences in Antiretroviral Therapy Initiation in Pediatric HIV Infection](#). *PloS one* **10**, e0131591 (2015).
25. M. Muenchhoff, M. Healy, R. Singh, J. Roider, A. Groll, C. Kindra, T. Sibaya, A. Moonsamy, C. McGregor, M. Q. Phan, A. Palma, H. Klooverpris, A. Leslie, R. Bobat, P. S. LaRussa, T. Ndung'u, P. J. Goulder, M. E. Sobieszczyk, M. Archary, [Malnutrition in HIV-infected children is an indicator of severe disease with an impaired response to antiretroviral therapy](#). *AIDS research and human retroviruses*, (2017).
26. Z. Ditse, M. Muenchhoff, E. Adland, P. Jooste, P. Goulder, P. L. Moore, L. Morris, [HIV-1 Subtype C-Infected Children with Exceptional Neutralization Breadth Exhibit Polyclonal Responses Targeting Known Epitopes](#). *Journal of virology* **92**, (2018).
27. D. R. Burton, L. Hangartner, [Broadly Neutralizing Antibodies to HIV and Their Role in Vaccine Design](#). *Annual review of immunology* **34**, 635-659 (2016).
28. G. G. Fouda, C. K. Cunningham, E. J. McFarland, W. Borkowsky, P. Muresan, J. Pollara, L. Y. Song, B. E. Liebl, K. Whitaker, X. Shen, N. A. Vandergrift, R. G.

- Overman, N. L. Yates, M. A. Moody, C. Fry, J. H. Kim, N. L. Michael, M. Robb, P. Pitisuttithum, J. Kaewkungwal, S. Nitayaphan, S. Rerks-Ngarm, H. X. Liao, B. F. Haynes, D. C. Montefiori, G. Ferrari, G. D. Tomaras, S. R. Permar, [Infant HIV type 1 gp120 vaccination elicits robust and durable anti-V1V2 immunoglobulin G responses and only rare envelope-specific immunoglobulin A responses.](#) *The Journal of infectious diseases* **211**, 508-517 (2015).
29. B. M. Gunn, G. Alter, [Modulating Antibody Functionality in Infectious Disease and Vaccination.](#) *Trends Mol Med* **22**, 969-982 (2016).
30. M. F. Jennewein, G. Alter, [The Immunoregulatory Roles of Antibody Glycosylation.](#) *Trends Immunol* **38**, 358-372 (2017).
31. A. Knezevic, O. Polasek, O. Gornik, I. Rudan, H. Campbell, C. Hayward, A. Wright, I. Kolcic, N. O'Donoghue, J. Bones, P. M. Rudd, G. Lauc, [Variability, heritability and environmental determinants of human plasma N-glycome.](#) *J Proteome Res* **8**, 694-701 (2009).
32. M. Wuhrer, K. Stavenhagen, C. A. Koeleman, M. H. Selman, L. Harper, B. C. Jacobs, C. O. Savage, R. Jefferis, A. M. Deelder, M. Morgan, [Skewed Fc glycosylation profiles of anti-proteinase 3 immunoglobulin G1 autoantibodies from granulomatosis with polyangiitis patients show low levels of bisection, galactosylation, and sialylation.](#) *J Proteome Res* **14**, 1657-1665 (2015).
33. A. W. Chung, M. Ghebremichael, H. Robinson, E. Brown, I. Choi, S. Lane, A. S. Dugast, M. K. Schoen, M. Rolland, T. J. Suscovich, A. E. Mahan, L. Liao, H. Streeck, C. Andrews, S. Rerks-Ngarm, S. Nitayaphan, M. S. de Souza, J. Kaewkungwal, P. Pitisuttithum, D. Francis, N. L. Michael, J. H. Kim, C. Bailey-Kellogg, M. E. Ackerman, G. Alter, [Polyfunctional Fc-effector profiles mediated by IgG subclass selection distinguish RV144 and VAX003 vaccines.](#) *Science translational medicine* **6**, 228ra238 (2014).
34. M. E. Ackerman, A. Mikhailova, E. P. Brown, K. G. Dowell, B. D. Walker, C. Bailey-Kellogg, T. J. Suscovich, G. Alter, [Polyfunctional HIV-Specific Antibody Responses Are Associated with Spontaneous HIV Control.](#) *PLoS pathogens* **12**, e1005315 (2016).
35. M. Muenchhoff, A. W. Chung, J. Roider, A. S. Dugast, S. Richardson, H. Klooverpris, A. Leslie, T. Ndung'u, P. Moore, G. Alter, P. J. R. Goulder, [Distinct Immunoglobulin Fc Glycosylation Patterns Are Associated with Disease Nonprogression and Broadly Neutralizing Antibody Responses in Children with HIV Infection.](#) *mSphere* **5**, (2020).
36. T. T. Wang, J. Maamary, G. S. Tan, S. Bournazos, C. W. Davis, F. Krammer, S. J. Schlesinger, P. Palese, R. Ahmed, J. V. Ravetch, [Anti-HA Glycoforms Drive B Cell Affinity Selection and Determine Influenza Vaccine Efficacy.](#) *Cell* **162**, 160-169 (2015).
37. P. Sondermann, A. Pincetic, J. Maamary, K. Lammens, J. V. Ravetch, [General mechanism for modulating immunoglobulin effector function.](#) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**, 9868-9872 (2013).

5. Danksagung

Zuallererst möchte ich allen Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen danken für Ihre Beteiligung an unseren Projekten. An diesen Arbeiten haben große multidisziplinäre Teams mit in Oxford, Durban und München mitgewirkt. Allen Beteiligten möchte ich hiermit danken.

Hiermit möchte ich Professor Oliver Keppler für die hervorragende Förderung meiner Weiterbildung und Forschungstätigkeit danken. Professor Josef Eberle danke ich für die Unterstützung in meiner pädagogischen und klinisch-diagnostischen Weiterbildung. Besonderer Dank gilt auch meinem Mentor Professor Philip Goulder an der University of Oxford während meiner Zeit als post-Doc. Professor Bogner danke ich für die Förderung während meiner klinischen Weiterbildung.

Folgende Forschungseinrichtungen haben finanziell die hier dargelegten Arbeiten unterstützt:

Wellcome Trust

National Institute of Health (NIH)

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Ludwig-Maximilians-Universität (LMU Exzellenz Initiative)

Persönlich danken möchte ich meinen Eltern, meiner Frau, dem Rest der Familie sowie meinen Freunden. Deren Liebe und Unterstützung ist Grundlage all meines Schaffens.

6. Abkürzungen

ART	Antiretrovirale Therapie
bnAb	Breit Neutralisierende Antikörper, Broadly Neutralising Antibodies
CCR5	C-C Chemokine Receptor Type 5
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalievirus
CTL	Cytotoxic T-Lymphocyte
Fc-Teil	C-Terminus eines Antikörpers (fragment crystallisable)
Fab-Teil	Antigen-bindender Teil eines Antikörpers (fragment antigen binding)
gp120	Glykoprotein-120 (HIV-Hüllprotein)

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPP	HIV Pathogenesis Programme
IFN- γ	Interferon-gamma
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharide
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NK-cell	Natural-Killer-Cell
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern
PD-1	Programmed-death-1
PNP	Paediatric non-progressors
PSP	Paediatric slow-progressors
SAM	Severe Acute Malnutrition
SIV	Simianes Immundefizienz-Virus
Tfh	follikuläre T-Helferzelle
Th	T-Helferzelle
Treg	regulatorische T-Zelle