

## HI - Virus

Der Erreger ist ein doppelsträngiges RNA (Ribonukleinsäure)-Virus, das den Namen Human Immun Deficiency-Virus (Humanes Immunabwehrmangel Virus) trägt. Es gibt zwei Arten von Viren, HIV-1 und HIV-2. Dabei kommt HIV-2 hauptsächlich in Afrika und HIV-1 vor allem in Europa, Nordamerika und Australien vor. Die beiden Virenarten unterscheiden sich in ihrer RNA-Sequenz und in ihrer Virulenz (Ansteckungsfähigkeit).

Aufgrund von HIV-Isolaten (das sind Viren, die Patienten entnommen wurden) werden diese Virenarten weltweit in drei Gruppen eingeteilt: M (major-hauptsächlich vorkommend), N (new-neu), O (outlier -Außreisser, Außenseiter). In der hauptsächlich vorkommenden Gruppe M sind derzeit 11 Subtypen (oder "Clades", alphabetisch von A-K bezeichnet) und eine zunehmende Zahl von Inter-Subtyp-Varianten (den sogenannten Mosaik-Viren, deren Erbinformation und Aussehen sich aus mehr als einem Subtyp zusammensetzt) identifiziert worden. Jeder Subtyp innerhalb einer Gruppe unterscheidet sich etwa zu 30% von den anderen Subtypen. Das HI-Virus ist ein Retrovirus. Bei einem Retrovirus handelt es sich um ein Virus, dessen Genom, also alle seine Erbanlagen, aus RNA besteht, während das menschliche Erbgut aus DNA (Desoxyribonukleinsäure) besteht. Es besitzt eine reverse Transkriptase, dh. ein spezielles Eiweiß (gp120), welches die Virus-RNA in DNA umschreiben kann. Die HI-Viren führen erst nach einer längeren Phase ohne Beschwerden zu chronischen Erkrankungen. Damit das HI-Virus eine menschliche Zelle befallen kann, bedarf es bestimmter Oberflächenstrukturen (Rezeptoren) auf den menschlichen Zellen. Diese für einen Befall einer Zelle notwendige Oberflächenstruktur besitzen nur bestimmte Zellen des Immunsystems, die CD4-Zellen. Das sind T-Helfer-Zellen (bestimmte weiße Blutkörperchen) und Makrophagen. Unter Makrophagen versteht man die "Fresszellen" des Organismus, die u.a. für die Vernichtung von Bakterien verantwortlich sind. Das Virus vernichtet langfristig die CD4-Zellen und schwächt bzw. zerstört somit das menschliche Immunsystem. Daher wurde die Krankheit auch als AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome oder Syndrom der erworbenen Immunschwäche) bezeichnet und steht für die Summe der Krankheiten, die durch das geschwächte Immunsystem entstehen. Das Virus kann ausserhalb des menschlichen Körpers nur kurze Zeit überleben und wird durch Hitze und Alkohol abgetötet. Für den Artikel "Wie das HI-Virus seine Angreifer austrickt" klicke auf weiter.

"Wie das HI-Virus seine Angreifer austrickt" Im Kampf gegen HIV braucht es neue Therapiestrategien - und Geduld Als man vor sechs Jahren damit begann, Personen mit HIV mit einer Kombination verschiedener Medikamente zu behandeln, ist aus der tödlichen Seuche eine therapierbare chronische Krankheit geworden. Doch eine Heilung oder eine Impfung sind trotz intensiver Forschung noch in weiter Ferne. Das Aids-Virus ist einfach zu clever. Zum Thema Aids und HIV gibt es eine gute und eine schlechte Nachricht. Die gute ist, dass seit 1996 die Diagnose einer HIV-Infektion nicht mehr das sichere Todesurteil bedeutet. Denn seit dieser Zeit kann das Virus mit einer Kombination von verschiedenen Medikamenten im Körper in Schach gehalten werden. Damit lässt sich der Ausbruch von Aids, also die Endphase der HIV- Infektion, die durch eine Reihe opportunistischer Infektionskrankheiten und seltener Krebsarten gekennzeichnet ist, verhindern oder zumindest um Jahre bis Jahrzehnte hinauszögern. Für die reiche Minderheit der weltweit 40 Millionen HIV- Positiven ist damit aus der einst tödlichen Seuche eine behandelbare chronische Krankheit geworden. Dieser Erfolg wird allerdings überschattet von der schlechten Nachricht: Trotz weltweiten Forschungsbemühungen seit knapp zwanzig Jahren (so lange kennt man das HI-Virus schon) scheint eine Heilung der Krankheit, also die Ausrottung des Virus im Körper, noch immer in weiter Ferne. Gleiches gilt für die seit langem erwartete Impfung, die der Krankheit erst den letzten Schrecken nehmen würde. Kein einheitliches Virus Die Frage ist also alles andere als banal: Wie gelingt es dem HI-Virus, sich so erfolgreich der körpereigenen Abwehr und den verschiedensten therapeutischen Angriffen zu entziehen? Ein erster Grund liegt darin, dass es sich beim HIV nicht um ein einheitliches Virus handelt. Neben den zwei Hauptstämmen HIV-1 und HIV-2 gibt es noch mindestens zehn Subtypen mit unterschiedlicher geographischer Verteilung. In der Schweiz beispielsweise kommt praktisch nur der Subtyp B von HIV-1 vor. Der Aids-Experte Manuel Battegay vom Kantonsspital Basel geht aber noch weiter: Streng genommen weisen praktisch jedes Virus in seinem Erbgut Unterschiede auf, betont er, so dass es die körpereigene Abwehr letztlich mit viel mehr verschiedenen Virus-Subtypen zu tun habe. Diese Unterschiede rühren daher, dass es bei der täglich milliardenfachen Replikation des Virus leicht zu Fehlern kommen kann, die zu Mutationen in der Erbsubstanz führen. Ein anderer Grund für Mutationen sind die antiviralen Medikamente selbst, die im Kampf gegen das HIV eingesetzt werden. Mit kleinen genetischen Veränderungen entgeht nämlich das Virus der Wirksamkeit der Arzneimittel und wird gegen die Substanzen resistent. Wie bei der antibiotischen Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten ist auch bei HIV die Gefahr der Resistenzbildung klein, solange kein Medikament im Körper vorhanden ist oder eine Substanz sehr gut wirksam ist. Hingegen können sich leicht resistente Keime bilden, wenn die eingesetzten Medikamente in ungenügender Dosis eingenommen werden. In diesem Zusammenhang spricht man von einem verstärkten selektiven Druck auf das HI-Virus. Dafür verantwortlich ist nicht selten die ungenügende Therapiedisziplin der Patienten - was nicht ganz unverständlich ist, braucht es doch für eine optimale HIV-Behandlung in der Regel mindestens 95 Prozent der verschriebenen Medikamentendosis. Aus Genfer Untersuchungen im Rahmen der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie weiss man, dass die Anzahl resistenter Viren in den letzten zehn Jahren zugenommen hat. In den letzten zwei Jahren allerdings ist es zu einer Stagnation gekommen, die laut Battegay damit zusammenhängen könnte, dass resistente Viren bis zu hundert Mal weniger "fit" sind als die ursprünglichen Wildtypen. Das bedeutet, dass sich die mutierten Viren im menschlichen Körper weniger rasch vermehren und nach der Übertragung an die nächste Person gegenüber dem Wildtyp meist chancenlos sind. Laut der Genfer Studie tragen in der Schweiz nicht mehr als zehn Prozent der HIV- positiven Personen bereits vor der ersten Therapie resistente Viren in sich. Auch wenn resistente HI-Viren bei unbehandelten Patienten in der Schweiz noch kein allzu grosses Problem sind, stellt die Resistenzbildung bei therapierten Patienten laut Battegay schon heute eine Herausforderung dar. Er ist deshalb überzeugt, dass die routinemässige Resistenzprüfung vor Therapiebeginn und bei

einer nicht optimal verlaufenden Behandlung schon bald in jedem Spital zur Norm gehören wird. Damit könnten mit weniger Medikamenten und weniger Nebenwirkungen bessere Ergebnisse erzielt werden als mit der "blinden" Medikamentenabgabe. Die Feinde gezielt ausschalten Im Gegensatz zu andern Viren, gegen die es wirksame Medikamente oder Impfungen gibt, zielt das HIV von Anfang an darauf ab, die gegen es gerichteten Abwehrzellen im menschlichen Körper zu eliminieren. Dabei ist das Virus so clever, nicht einfach alle Immunzellen zu zerstören, sondern nur diejenigen, die für die Abwehr gegen das HIV spezialisiert sind. Andere Immunzellen braucht das Virus für seine eigene Replikation. Wie der St. Galler Aids-Spezialist Pietro Vernazza kürzlich in der Fachzeitschrift "Swiss Medical Forum" schrieb, ist während einer symptomlosen HIV-Infektion nur gerade eine von 1000 CD4- Zellen (die von HIV bevorzugten Immunzellen) mit dem Erreger infiziert. Vor kurzem konnte nun eine Arbeitsgruppe am National Institute of Allergies and Infectious Diseases in Washington nachweisen, dass es vor allem diejenigen Zellen sind, die - wären sie nicht infiziert - eine spezifische Abwehr gegen das HIV einleiten könnten. Zu Beginn der HIV-Infektion läuft die Abwehr im befallenen Körper gewöhnlich auf Hochtouren. Dies manifestiert sich unter anderem mit einer ausgeprägten Schwellung von Lymphknoten oder über Wochen anhaltendem Fieber. Weshalb es dem Abwehrsystem in dieser frühen Phase nicht gelingt, den eingedrungenen Krankheitserreger zu eliminieren, weiss man laut Battegay noch nicht im Detail. Ein Grund könnte in "nef", einem HIV-Gen, liegen. Dieser "negative regulatory factor" bewirkt, dass die Produktion spezifischer Oberflächenrezeptoren bei infizierten Zellen gedrosselt wird. Dadurch können Virus-Proteine, die normalerweise an diese Rezeptoren gebunden sind, dem Immunsystem nicht mehr präsentiert werden. Das Resultat: Infizierte Zellen werden von der Abwehr nicht mehr erkannt, und das HIV kann sich ungestört im Zellinnern vermehren. Es gibt aber auch Hinweise, dass sich die virusspezifische Abwehr wegen der zu Beginn oftmals explosionsartigen HIV-Replikation rasch erschöpft. Dann fehlt der Nachschub an wichtigen Immunzellen, und die Viren haben "freie Fahrt" durch den menschlichen Körper. Damit hat das Virus die Schlacht gewonnen. Daran ändert auch nichts, dass während einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung oftmals keine HI-Viren mehr im Blut nachweisbar sind. Denn der clevere Erreger taucht gleich nach der Infektion unter und versteckt sich, nachdem er das eigene Genom in die DNA von infizierten Zellen integriert hat, in verschiedenen Körperregionen (HIV-Reservoirs). Eine Basler Forschergruppe hat zudem vor kurzem herausgefunden, dass HI-Viren auf der Oberfläche von roten Blutzellen im ganzen Organismus verteilt werden. In speziellen Lymphozyten, den CD4-Gedächtniszellen, können die Viren dann jahrelang in einem Dornröschenschlaf verharren und erst wieder "aufwachen", wenn die medikamentöse Behandlung wegfällt. Und sofort beginnen sie, sich wieder in Windeseile zu vermehren. Vor dem Zelleintritt bekämpfen Auf der Suche nach neuen Therapiestrategien haben Wissenschaftler in den letzten Jahren viel darüber gelernt, wie das HI-Virus die Zellen des Immunsystems befällt und sich im Körper ausbreitet. Dabei ist die wichtigste Zelle, auf die es der Erreger abgesehen hat, die CD4-T-Zelle, ein spezialisierter Lymphozyt mit dem Erkennungsprotein CD4 auf der Zelloberfläche. Diese Immunzelle spielt im Kampf gegen HIV eine so zentrale Rolle, dass sie auch als Dirigent der Abwehr bezeichnet wird. So unterstützen CD4-Zellen beispielsweise andere Lymphozyten (B-Zellen) bei der Herstellung von neutralisierenden Antikörpern, die allerdings nur beschränkt gegen den Verwandlungskünstler HIV wirken - eine Tatsache, die mit ein Grund ist, weshalb es bis heute keinen Impfstoff gegen das Virus gibt. Moderne Impfstrategien versuchen deshalb, mit einer Vakzine nicht nur die Antikörperproduktion, sondern gleichzeitig auch die zelluläre Immunantwort zu stimulieren. Überdies rekrutieren CD4-Zellen über Signalstoffe wie Interleukine oder Interferon CD8-Lymphozyten, die als Killerzellen HIV-infizierte Körperzellen eliminieren. In diesem Abwehrdispositiv spielen auch Makrophagen und andere "Antigen-präsentierende Zellen" eine Rolle, die das HI-Virus auf ihrer Oberfläche binden und anderen Zellen "zum Frass vorwerfen" können. Um sich einer CD4-Zelle zu nähern und diese zu infizieren, ist das HI-Virus mit einem speziellen Hüllenprotein ausgestattet. Dieses Glykoprotein ist aus verschiedenen Untereinheiten aufgebaut (gp120 und gp41). Das gp120 dient dabei als eine Art Harpune, mit der das Virus die CD4-Zelle zu entern versucht. Doch so einfach geht das nicht. Die Verbindung des viralen Glykoproteins mit dem CD4-Rezeptor der Zelloberfläche führt erst einmal zu einer strukturellen Veränderung im viralen Hüllenprotein, damit das Virus gleichzeitig an einen weiteren Co-Rezeptor der Körperzelle andocken kann. Eine erneute Veränderung in der dreidimensionalen Proteinstruktur bewirkt nun, dass die zwei Membranen von Virus und Zelle verschmelzen können. Damit hat das HIV sein Genmaterial in die Wirtszelle eingeschleust. So weit kommt es allerdings nur, wenn kein T-20 vorhanden ist. Denn dieses neuartige, von den Firmen Trimeris und Roche entwickelte Aids- Medikament schreitet als sogenannter Fusionshemmer beim Andocken des HI-Virus an die CD4-Zelle ein. T-20 blockiert gp41 des viralen Hüllenproteins, das wegen der Strukturveränderung beim Andocken für kurze Zeit sichtbar wird. Dadurch wird "die Harpune" gp120 stumpf, wodurch die Fusion der beiden Membranen verhindert wird. Da das Medikament von den Arzneimittelbehörden noch nicht registriert ist, darf es erst in klinischen Studien eingesetzt werden. Doch die ersten Resultate seien vielversprechend, erklärt Battegay, vor allem bei HIV-Patienten, die bereits gegen verschiedene Medikamente resistent seien. Mit dem ins Unterhautfettgewebe zu injizierenden T-20 ist zudem das Konzept bewiesen, dass das HI-Virus bereits ausserhalb der Zelle blockiert werden kann. Denn die bisher verfügbaren Aids-Medikamente wirken alle erst, wenn sich das Virus bereits in der menschlichen Zelle eingemischt hat. Dabei hemmt eine Substanzgruppe das Enzym Reverse Transkriptase, welches das virale Genom aus RNA rückwärts in DNA übersetzt. Erst in dieser Form kann die Erbinformation in den Zellkern der infizierten Zelle integriert werden. Die andere Medikamentengruppe blockiert das Enzym Protease, das für den Zusammenbau der neu gebildeten Viruspartikel benötigt wird. Ein ebenfalls neuer Behandlungsansatz versucht mit Substanzen, die als Integrase-Hemmer bezeichnet werden, den Einbau der rückwärts übersetzten viralen Erbsubstanz in die menschliche DNA zu blockieren. Im Gegensatz zu T-20, das kurz vor der Marktzulassung steht, befinden sich diese Medikamente allerdings erst in der ersten Phase der klinischen Tests. Ebenfalls untersucht werden Substanzen gegen verschiedene Co- Rezeptoren, die das Virus für sein Eindringen in die CD4-Zelle benötigt. Ein interessanter Rezeptor-Kandidat ist dabei CCR5, da Personen mit einem genetisch bedingten Fehlen dieses Proteins auf der Zelloberfläche immun gegen HIV sind. Eine amerikanische Forschergruppe des California Institute of Technology in Pasadena hat vor kurzem eine Arbeit publiziert, die sich diesen

Mechanismus zunutze macht. Die Wissenschaftler konstruierten einen Vektor aus einem inaktivierten HI-Virus, um damit ein kleines Stück doppelsträngige RNA in CD4-Lymphozyten einzuschleusen. Einmal in der Zelle angelangt, blockierte die als interferierende RNA bezeichnete Virus-Fracht die Herstellung des CCR5-Co-Rezeptors, was die Immunzellen tatsächlich für eine gewisse Zeit weniger anfällig für eine HIV-Infektion machte. Ob das clevere Virus allerdings nicht auch diese Behandlungsansätze austricksen wird, bleibt abzuwarten. (Quelle: Neue Zürcher Zeitung)