

BioFokus

HIV/AIDS

Erfolge, Misserfolge und neue Ziele der Forschung

Prof. Dr. Jörg Schüpbach

Leiter, Nationales Zentrum für Retroviren, Universität Zürich

Forschung für Leben



Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung.

Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

IMPRESSUM

BioFokus

ISSN 1661-9854
18. Jahrgang

Herausgeber

Verein «Forschung für Leben»
Präsident: Prof. Dr. Alexander Borbély
www.forschung-leben.ch

Autor

Prof. Dr. Jörg Schüpbach,
Leiter, Nationales Zentrum für Retroviren
Universität Zürich
Gloriastrasse 30
8006 Zürich

Redaktion

Prof. Dr. Urs A. Meyer
Prof. Dr. Vladimir Pliska
Prof. Dr. Hans-Peter Schreiber
Astrid Kugler, dipl. geogr.

Gestaltung

Elena Carl

Nachdruck

Nachdruck, ausser wo anders vermerkt, unter
Angabe der Quelle und der Autoren erlaubt.

Geschäftsstelle

Verein «Forschung für Leben»
Postfach 876, CH-8034 Zürich
Tel. 044 365 30 93, Fax 044 365 30 80
info@forschung-leben.ch

Bankverbindung

ZKB Wiedikon (BC 715), Kto. 1115-1277.952

HIV/AIDS: Erfolge, Misserfolge und neue Ziele der Forschung

HIV und AIDS haben im vergangenen Vierteljahrhundert die Medizin und die medizinische Forschung geprägt wie kaum eine zweite Krankheit. Wenn wir heute um uns blicken, dann erkennen wir, in einer Art gigantischem globalem Experiment, zwei verschiedene Welten. Wir sehen eine erste Welt, unsere eigene, in welcher die HIV-Epidemie auf der Basis einer guten Allgemeinbildung der Bevölkerung mittels gezielter Aufklärung und Prävention wirksam eingedämmt werden konnte. In dieser Welt wurde dank beispielloser Forschungsanstrengungen und einer raschen und flächendeckenden Umsetzung ihrer Ergebnisse im Rahmen eines leistungsfähigen und sozialen Gesundheitswesens der vordem tödlichen Krankheit AIDS der Schrecken genommen. Mit der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann die HIV-Infektion wie eine chronische Krankheit im Schach gehalten und die früher unausweichliche Progression zu AIDS und frühzeitigem Tod verhindert werden. Unter ART können die meisten Patienten ein weitgehend normales Leben führen.

Neben dieser ersten Welt gibt es, hauptsächlich im südlichen Afrika, aber auch in weiten Gebieten Asiens oder in der Karibik, noch eine völlig andere Welt. Hier, in der Dritten Welt, zeigt sich, wohin die HIV-Epidemie führt, wenn eine adäquate Allgemeinbildung, eine gute HIV-Prävention, ein leistungsfähiges Gesundheitswesen, eine potente Forschung, Geld um all dies zu finanzieren, aber letztlich auch der Wille es zu tun, fehlen. Hier führt HIV zu Krankheit und Tod, Elend und Not, Rückgang der Lebenserwartung, Zusammenbruch der sozialen und wirtschaftlichen Infrastruktur und zur Entvölkerung ganzer Landstriche.

Im vorliegenden Beitrag möchte ich einen kurzen Überblick geben über die wichtigsten Themen und Erfolge der HIV- und AIDS-Forschung seit Beginn der Epidemie. Jetzt, da die HIV-Infektion im Schach gehalten werden kann, gilt es ihre Heilung als neues Ziel anzupeilen.

AIDS: eine neue Krankheit

AIDS wurde 1981 als ein neues Krankheitsbild erkannt. Klinikern in New York und San Francisco war damals eine eigenartige Häufung seltener Krankheiten bei jungen, zuvor gesunden, homosexuellen Männern aufgefallen. Es handelte sich um eine generalisierte, rasch progrediente Form des Kaposi-Sarkoms, eines sonst wenig bösartigen Hauttumors, und eine Lungenentzündung, welche durch den Pilzparasiten *Pneumocystis carinii* ausgelöst wird, und die sonst nur bei Patienten unter potenter immunsuppressiver Therapie gesehen wurde. Andere junge homosexuelle Männer hatten zuerst lediglich eine unerklärliche generalisierte chronische Schwellung der Lymphknoten (Lymphadenopathiesyndrom); diese konnte später auch zum Kaposi-Sarkom oder der Lungenentzündung führen.

Bald wurde klar, dass diese Patienten an einer Immunschwäche litten, die hauptsächlich durch einen Mangel an CD4+ T-Lymphozyten im Blut charakterisiert war. Die Krankheit wurde AIDS getauft (acquired immune deficiency syndrome, erworbenes Immundefizienzsyndrom). Als AIDS auch bei Drogensüchtigen und ihren heterosexuellen Partnern, Kindern drogensüchtiger Mütter sowie Empfängern von Bluttransfusionen beobachtet wurde, musste ein infektiöser Erreger vermutet werden. Und als auch Empfänger von zellfreiem, gefiltertem Blutplasma oder aus Plasma hergestellten Gerinnungshemmungsprodukten (Hämophiliepatienten!) an AIDS erkrankten, wurde klar, dass der AIDS-Erreger ein filtrierbares Agens, am ehesten ein Virus, sein musste.

Die Identifizierung des AIDS-Erregers HIV

Nun setzte die Jagd auf dieses Virus ein, zuerst in den USA, bald aber auch in Europa, wo ebenfalls bereits Fälle von AIDS aufgetreten waren. Wegen des Verlustes der CD4+ T-Lymphozyten dachte man in erster Linie an ein Virus, welches sich in diesen Zellen vermehren und sie dadurch zum Absterben bringen würde. Da kurz zuvor beim Menschen erstmals Retroviren entdeckt worden

waren, welche genau diese CD4+ Lymphozyten befehlen (die humanen T-Zell Leukämie-Viren, HTLV-1 und HTLV-2), suchte man insbesondere auch nach einem Retrovirus. Seit etwa 10 Jahren war bekannt, dass alle Retroviren ein charakteristisches Enzym, die reverse Transcriptase (RT), aufweisen, und ein RT-Test stand in verschiedenen Forschungslaboratorien zur Verfügung.

Im Mai 1983 berichtete die Forschergruppe von Luc Montagnier vom Institut Pasteur in Paris zum ersten Mal über die Entdeckung eines neuen Retrovirus in Blutzellkulturen eines Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom, also dem Vorstadium von AIDS. Die Forscher konnten RT-Aktivität in diesen Kulturen nachweisen und im Elektronenmikroskop retrovirusähnliche Partikel zeigen. Wenig später fanden sie das neue Virus auch bei einigen Patienten mit dem Vollbild von AIDS. Im Mai 1984 konnte dann die Gruppe um Robert Gallo vom US-amerikanischen National Institute of Health schlüssig zeigen, dass alle Patienten mit AIDS oder Lymphadenopathiesyndrom, nicht aber gesunde Blutspender, spezifische Antikörper gegen dieses Virus, das seit 1986 HIV heisst, aufwiesen. Bei einem grossen Teil dieser Patienten konnte HIV zusätzlich aus dem Blut angezüchtet werden. Zudem hatte man einen Weg gefunden, wie das Virus in grossen Mengen in Zellkulturen produziert werden konnte. Dies erlaubte die rasche und detaillierte Charakterisierung von HIV auf immunologischer, biochemischer und molekularbiologischer Ebene und war zudem die unerlässliche Voraussetzung für die Entwicklung und Produktion eines HIV-Antikörpertests für den globalen Bedarf.

Der HIV-Test

Die Entwicklung des HIV-Antikörpertests war von zentraler Bedeutung. Mit dem HIV-Test war es ab 1985 in den industrialisierten Ländern möglich, alle Blutspender zu testen und die HIV-Übertragung durch Blut und Blutprodukte zu unterbinden. So konnten nicht nur Millionen von Transfusionsempfängern, sondern auch deren Sexualpartner und neugeborene Kinder vor der HIV-Infektion bewahrt werden. Es dauerte wesentlich länger, bis das Blutspenderscreening auch in den Ländern der Dritten Welt eingeführt wurde, und hier ist das Problem weiterhin nicht flächendeckend gelöst.

Gleichzeitig ermöglichte der HIV-Antikörpertest, zusammen mit dem HIV Western Blot als Bestätigungstest, die Sicherung der AIDS-Diagnose sowie den Nachweis der HIV-Infektion

in noch gesunden Menschen. Die Devise ‚ohne positiven HIV-Test kein AIDS‘ galt auf der Ebene des Individuums wie auch der Bevölkerung. Nur HIV-positive Menschen, sog. Seropositive, erkrankten an AIDS. Und in einer Population, in welcher es HIV-Positive gab, musste früher oder später auch AIDS auftreten. HIV-Tests zeigten das Ausmass der Epidemie in Gruppen mit Risikoverhalten, wie homosexuellen Männern oder Menschen, die sich intravenöse Drogen injizierten, Hämophiliekranken oder den heterosexuellen Kontakten von HIV-positiven Männern oder Frauen. Der Test zeigte auch, dass es in Zentralafrika bereits Herde von HIV-Positivität in der normalen Bevölkerung gab. Der HIV-Test wurde zum Werkzeug der HIV-Epidemiologie, der Grundlage für die nationale und globale AIDS-Präventionspolitik.

Der HIV-Test zeigte auch, dass viele Affen Antikörper gegen HIV aufwiesen, also seropositiv waren, und viele verschiedene, mit HIV verwandte Affenviren, sog. SIV (simian immunodeficiency viruses), wurden aus den seropositiven Tieren isoliert. Heute wissen wir, dass sowohl HIV-1 als auch HIV-2 ursprünglich von Affen auf den Menschen übertragen wurden. HIV-1 stammt von Schimpansen; die erste Übertragung erfolgte wahrscheinlich zwischen 1930 und 1940. In den letzten Jahren durchgeführte Untersuchungen an eingesammelten Kot-Proben belegen, dass in einem Urwaldgebiet im Südosten Kameruns zwischen 10 und 30 Prozent der in Gruppen frei lebenden Schimpansen mit einem SIV infiziert sind, das der Gruppe M von HIV-1 entspricht, welche für die globale HIV-Epidemie hauptverantwortlich ist.

In einer andern Gegend von Kamerun wurde auf die gleiche Weise in wild lebenden Gorillas ein SIV gefunden, welches der seltenen Untergruppe O von HIV-1 entspricht. Es wird angenommen, dass bei der Jagd auf diese Tiere und ihrer Schlachtung („Bushmeat“) die Übertragung von HIV-1 auf den Menschen erfolgte. HIV-2, ein zweites, jedoch seltenes AIDS-Virus, welches 1986 ebenfalls am Institut Pasteur entdeckt wurde, wurde schon vor einigen Jahrhunderten von weniger hoch entwickelten Affen auf den Menschen übertragen. Für HIV-1 können zwei, für HIV-2 mindestens sechs verschiedene Übertragungsereignisse dokumentiert werden.

Von der HIV-Infektion zur Krankheit

Dank dem HIV-Test konnten Menschen schon wenige Wochen nach der Infektion als HIV-

infiziert diagnostiziert werden. Langzeit-Beobachtungen an solchen Personen zeigten, dass einmal HIV-positive Menschen zeitlebens HIV-positiv blieben. Bis zum Ausbruch von AIDS vergingen ohne Behandlung rund 10 Jahre, und nach dem Zeitpunkt der AIDS-Diagnose verstarben die Menschen in durchschnittlich 2 bis 3 Jahren. Auch bei HIV-Positiven, die noch keine Krankheitssymptome aufwiesen, nahm die Zahl der CD4+ T-Lymphozyten kontinuierlich ab. Symptome von AIDS traten in der Regel auf, sobald die Zahl der CD4+ T-Lymphozyten unter 200 Zellen pro mm³ Blut abgesunken war. Lange Zeit war jedoch völlig unklar, was in der langen, asymptomatischen Inkubationszeit mit dem HIV passierte und wie das Virus den ständigen Verlust der CD4+ T-Lymphozyten verursacht.

Im Jahr 1989 konnte die Gruppe von David Ho in den USA erstmals zeigen, dass bei allen HIV-Infizierten infektiöse HI-Viruspartikel aus dem Blutplasma angezüchtet werden können. Dies bedeutet, dass auch im asymptomatischen, klinisch latenten Stadium der Infektion ständig Virus produziert wird. Verschiedene Forschergruppen zeigten zudem, dass in allen Stadien der HIV-Infektion hohe Konzentrationen von Viren in den lymphatischen Geweben, also Lymphknoten und Milz, vorhanden sind. Auch die lymphatischen Gewebe der Darmwand werden schon in den ersten Tagen der Infektion vom Virus dezimiert.

Nach 1993 erlaubte die neu entwickelte Polymerase-Kettenreaktion (PCR) die präzise Quantifizierung der HI-Viruslast im Plasma. Sehr hohe Konzentrationen mit teils über 10 Millionen HIV-1 Ribonukleinsäure- (RNS-) Kopien pro Milliliter Plasma wurden in der akuten Phase der HIV-Infektion gefunden. Mit dem Übergang in die chronische Phase der Infektion sank die Viruslast in jedem Individuum auf einen Wert ab, der in der Folge über lange Zeit hinweg stabil blieb. Viele Studien zeigten, dass eine hohe Viruslast mit einer rascheren Progression zu AIDS und einer höheren Mortalität verbunden war als eine niedrige.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass in der chronischen Phase der Infektion in einem infizierten Menschen täglich eine riesige Menge von mindestens 10 Milliarden Viruspartikeln produziert und auch wieder eliminiert wird. Die CD4+ T-Lymphozyten, welche diese Viren produzieren, überleben nur kurz; die Hälfte davon stirbt innerhalb eines einzigen Tages. Damit die Gesamtzahl dieser Zellen nicht absinkt, müssen sie durch neue Zellen ersetzt werden.

Die Virusvermehrung ist also ein äusserst dynamischer Prozess, der das Immunsystem ständig auf Trab hält. Diese permanente Immunaktivierung führt schliesslich zur Erschöpfung des Immunsystems und wird als ein Schlüsselfaktor für die Entstehung von AIDS betrachtet. SIV-infizierte Affen, welche trotz hoher Viruskonzentrationen keine Immun-Aktivierung zeigen, erkranken nicht an AIDS.

Zusammenfassend zeigten diese Erkenntnisse, dass man, um HIV-positive Menschen vor AIDS zu bewahren, die Viruslast im Plasma, und damit auch im ganzen Körper, reduzieren musste. Einige wenige Infizierte, sogenannte Nonprogressoren, konnten das selbst und hatten entweder kein nachweisbares Virus im Plasma oder nur geringe Konzentrationen. Sie blieben auch nach langer Dauer ihrer Infektion gesund und zeigten keinen Rückgang der CD4+ T-Lymphozyten. Den anderen, die ihr Virus nicht in Schranken halten konnten, musste mit Medikamenten geholfen werden.

Antiretrovirale Therapie

Das beeindruckendste Resultat der AIDS-Forschung neben der Identifizierung von HIV ist sicher die Entwicklung leistungsfähiger Medikamente, welche die Krankheit zum Stillstand bringen und die meisten Schäden am Immunsystem wieder rückgängig zu machen vermögen. Ziel der heutigen antiretroviralen Therapie ist, den Vermehrungszyklus von HIV gezielt zu unterbrechen und damit die Produktion neuer Viren zu verhindern, um so den Virus-Pool auszutrocknen.

Die Vermehrung von HIV ist ein komplizierter Vorgang (Abb. 1). Virus muss zuerst an das CD4-Molekül der T-Lymphozyten, den Rezeptor für HIV, andocken. Danach muss es mit einem Korezeptor interagieren, damit die Hüllmembran des Virus mit der Zellmembran fusionieren und das Virus in die Zelle eindringen kann. Ist das Virus in der Zelle, stellt das virale Enzym Reverse Transcriptase eine doppelsträngige DNS-Kopie des einsträngigen viralen RNS-Genoms her. Die virale DNS wandert in den Zellkern und wird dort mit Hilfe eines zweiten viralen Enzyms, der HIV-Integrase, in das Erbgut der Wirtszelle integriert. Das virale Erbgut wird durch diesen Schritt zu einem Teil des Erbguts der infizierten Zelle gemacht und in dieser Form Provirus genannt. Teilt sich diese Zelle (Mitose), wird das Provirus zusammen mit dem zellulären Erbgut an beide Tochterzellen weitergegeben; aus einem Provirus entstehen also 2 Proviren. HIV vermehrt

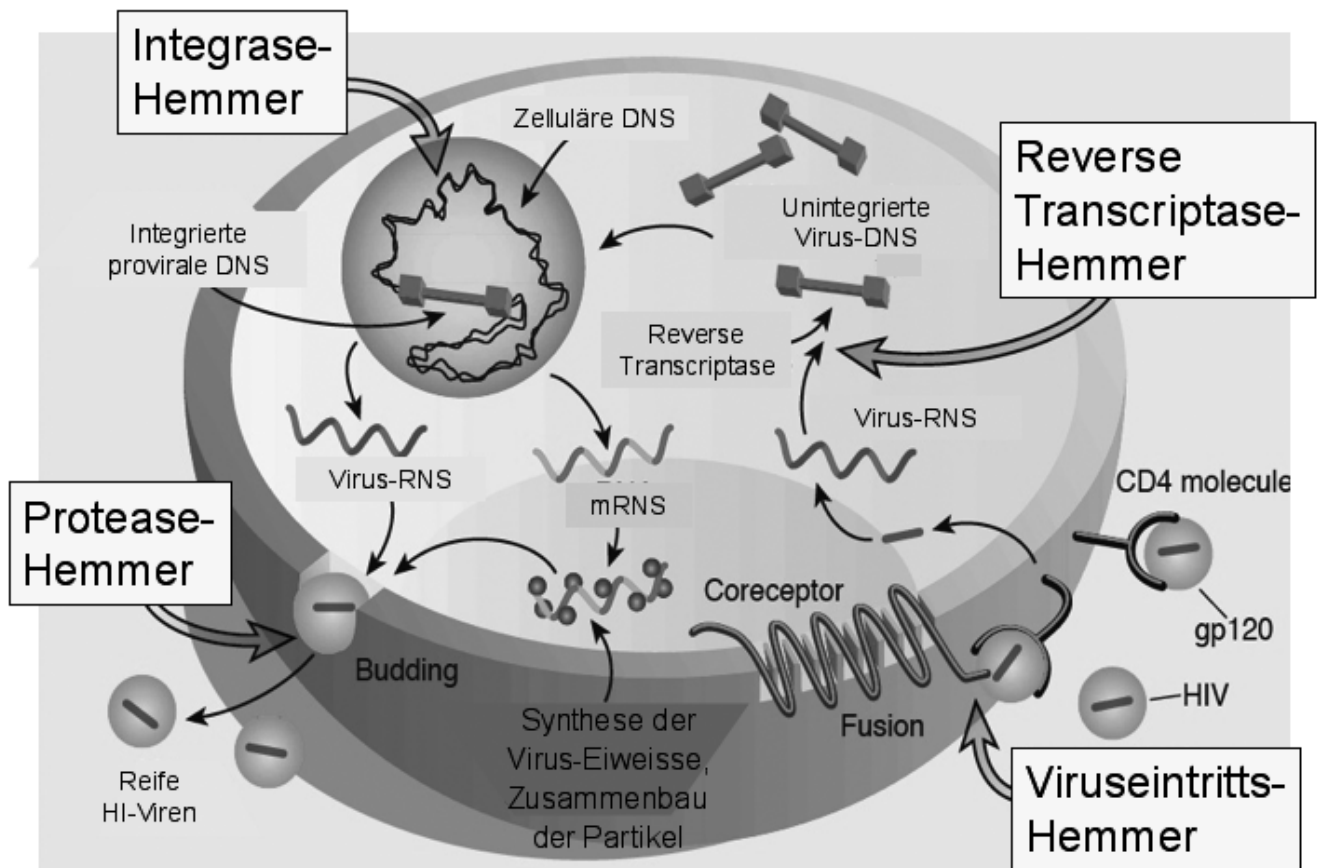


Abb. 1. Vermehrungszyklus von HIV und Angriffspunkte verschiedener antiretroviraler Medikamente. Modifiziert nach A.S. Fauci, *Nat Med* 2003; 9: 839-843.

sich aber hauptsächlich über die Produktion und Freisetzung neuer Viruspartikel, welche dann neue Wirtszellen befallen und sich in diesen wiederum vermehren (Replikationszyklen). Nach der Freisetzung der Viruspartikel an der Zelloberfläche (sog. Budding) muss eine Reifung der vorerst noch nicht infektiösen Partikel erfolgen, wofür ein drittes virales Enzym, die HIV-Protease, benötigt wird.

Bereits 1987 wurde das erste antiretrovirale Medikament für die Therapie von AIDS zugelassen; es handelte sich um den Reverse Transcriptase Hemmer Retrovir (auch Zidovudin oder AZT genannt). Retrovir vermochte HIV jedoch nur vorübergehend einzudämmen, da es die Virusvermehrung nur unvollständig hemmte. Innerhalb weniger Monate nach Beginn der Therapie entstanden resistente Virusmutanten, und das Medikament hatte seine Wirkung verloren. Therapien mit Kombinationen von zwei unterschiedlichen Anti-HIV-Medikamenten (Zweierkombinationen), welche ab 1991 möglich wurden, wirkten zwar etwas länger; früher oder später führten sie aber ebenfalls zur Resistenzentwicklung. Erst mit der kombinierten Verwendung von mindestens drei Medikamenten, was

erst nach 1995 möglich wurde, konnte die Virusvermehrung so weit eingedämmt werden, dass kaum noch Resistenzen auftraten. Unerlässliche Voraussetzung für den Therapieerfolg ist allerdings, dass die Medikamente lückenlos eingenommen werden.

Heute stehen dank jahrzehntelanger intensiver Forschung mehr als 30 verschiedene Medikamente zur Verfügung, welche den HIV-Vermehrungszyklus an 5 verschiedenen Punkten unterbrechen (Abb. 2). Zu den Hemmern der Reversen Transcriptase kamen ab 1995 die Hemmer der Protease. Seit 2007 ist auch ein erster Integrase-Hemmer verfügbar. Ausser über die Hemmung der Virusenzyme kann die Virusvermehrung auch an anderen Punkten des Vermehrungszyklus unterbrochen werden. Das Medikament Fuzeon verhindert den Viruseintritt in die Zelle durch Hemmung der Fusion der Virusmembran mit der Zellmembran. Seit kurzen gibt es auch ein Medikament, welches den Viruseintritt durch eine Blockierung des zellulären Korezeptors verhindert. Im Unterschied zu allen anderen bisherigen Medikamenten sind die Korezeptor-Inhibitoren also nicht gegen virale, sondern zelluläre Strukturen gerichtet.

Die neueren Medikamente haben in der Regel eine stärkere Wirkung als die der ersten Generation, sind besser verträglich und müssen weniger oft eingenommen werden. Alle drei Eigenschaften unterstützen die Therapietreue, d. h. die lückenlose Einnahme der Medikamente, ohne die keine guten und dauerhaften Behandlungsergebnisse erreicht werden. Fehlende Therapietreue führt zu ungenügenden Medikamentenkonzentrationen im Körper mit erneuter Virusvermehrung, dabei entstehen virusresistente Mutanten. Sind gegen ein Medikament erst einmal Resistenzen vorhanden, ist das betreffende Medikament für den Patienten nicht mehr von Nutzen und

Reverse Transcriptase	Combivir	(zidovudine + lamivudine)
	Epivir	(lamivudine; 3TC)
	Emtriva	(emtricitabine; FTC)
	Epzicom	(abacavir + lamivudine)
	Retrovir	(zidovudine; AZT)
	Trizivir	(abacavir + zidovudine + lamivudine)
	Truvada	(tenofovir + emtricitabine)
	Videx	(didanosine; ddI)
	Viread	(tenofovir)
	Zerit	(stavudine; d4T)
	Ziagen	(abacavir)
	Intencele	(etravirine)
	Rescriptor	(delavirdine)
	Sustiva	(efavirenz)
	Viramune	(nevirapine)
Atripla	(efavirenz + emtricitabine + tenofovir)	
Protrase	Combivir	(zidovudine + lamivudine)
	Trizivir	(abacavir + zidovudine + lamivudine)
	Truvada	(tenofovir + emtricitabine)
	Agenerase	(amprenavir)
Integrase	Aptivus	(tipranavir)
	Crixivan	(indinavir)
	Invirase	(saquinavir)
	Kaletra	(lopinavir/ritonavir)
	Lexiva	(fosamprenavir)
	Norvir	(ritonavir)
	Prezista	(darunavir)
	Reyataz	(atazanavir)
	Viracept	(nelfinavir)
	Fusion / Korezeptor	Isentress
Fuzeon		(enfuvirtide)
	Selezentry/Celsentri	(maraviroc)

Abb. 2. Die heute verfügbaren antiretroviralen Medikamente und ihre Angriffspunkte. Gezeigt sind die Markennamen, in Klammern die generischen Produktbezeichnungen.

muss abgesetzt werden. Wartet man damit zu lange, dehnt sich die Resistenz auf weitere Medikamente derselben Klasse aus. Da die resistenten Viren auch nach dem Absetzen des Medikaments im Körper verbleiben, kommt auch ein späterer Einsatz nicht mehr in Frage — das Medikament ist für den Patienten unwiederbringlich verloren.

Fast alles Virus, das im Körper zirkuliert, wird in aktivierten, akut produzierenden CD4+ Lymphozyten gebildet, die infolge der Virusproduktion absterben oder durch das Immunsystem eliminiert werden. Daneben sind aber auch

andere Zelltypen infiziert. Von besonderer Bedeutung sind die ruhenden CD4+ T-Lymphozyten vom Memory-Typ (Gedächtniszellen). Diese Zellen haben die Aufgabe, sich nach der erfolgreichen Abwehr eines Infektionserregers für eine allfällige spätere Wiederbegegnung bereit zu halten. Es sind daher Zellen, die ein langes Leben haben und viele Jahre, wenn nicht gar lebenslanglich, überdauern. In der ersten, akuten Phase der HIV-Infektion werden auch diese langlebigen CD4+ Gedächtniszellen infiziert. Im Gegensatz zu den akut infizierten CD4+ T-Lymphozyten produzieren sie aber kein Virus; sie sind latent infiziert und tragen ein schlummerndes Provirus. Das Immunsystem hat keine Möglichkeit, latent infizierte Zellen, die keine Virusbestandteile produzieren, zu erkennen und zu eliminieren. Auch die bisher entwickelten antiretroviralen Medikamente wirken nur gegen Viren, welche sich vermehren, nicht aber gegen die schlummernden HIV-Proviren.

Erst wenn der entsprechende Infektionserreger wieder auftaucht, und das kann viele Jahre dauern, werden die Gedächtniszellen aktiviert. Dabei wird auch das in ihnen schlummernde HIV-Provirus aktiviert und beginnt, HIV-Partikel zu produzieren und freizusetzen. Unter dem Schutz von ART kann dies nicht zur erneuten Virusvermehrung führen. Ohne ART wäre dies aber der Fall. Die Zahl der HIV-infizierten Gedächtniszellen nimmt leider selbst unter langdauernder ART kaum ab, ein erneutes Hervorbrechen des Virus kann also auch noch erfolgen, wenn eine über viele Jahre erfolgreiche ART schliesslich abgesetzt wird.

Die heutigen Medikamente vermögen also lediglich die HIV-Vermehrung zu unterbinden, nicht aber das Virus aus dem Körper zu eliminieren, also die HIV-Infektion zu heilen. HIV-infizierte Menschen müssen lebenslang therapiert werden. Dies birgt das Risiko von Nebenwirkungen. Die pharmazeutische Industrie versucht daher, neue Medikamente mit geringeren Nebenwirkungen zu entwickeln. Untersuchungen in den letzten Jahren haben auch gezeigt, dass gewisse schwer wiegende Nebenwirkungen vor allem bei entsprechender genetischer Veranlagung auftreten. Durch eine genetische Untersuchung der Patienten vor Beginn einer Therapie können solche Risiken zum Teil schon heute minimiert werden.

Vakzineforschung bisher erfolglos

Im Gegensatz zur äusserst erfolgreichen Entwicklung antiretroviraler Medikamente führten die

Anstrengungen, eine Impfung gegen HIV zu entwickeln, bisher nicht zum Erfolg. Bei der Impfung gegen ein Virus versucht man, das Immunsystem gesunder Menschen durch die Einbringung von abgeschwächten oder abgetöteten Viren oder einzelnen Virusbestandteilen so zu stimulieren, dass ein lebenslanger Schutz gegen das infektiöse Virus erzeugt wird. Dieser Schutz beruht einerseits auf neutralisierenden Antikörpern, welche die Infektion zu verhindern vermögen, andererseits auf einer zellulären Immunantwort, durch welche virusinfizierte Zellen abgetötet und die weitere Ausbreitung des Erregers noch in der Frühphase der Infektion gestoppt werden sollen.

Impfstoffe funktionieren bei einer ganzen Reihe verschiedener Viren grossartig, beispielsweise bei Masern-, Pocken- oder Tollwut-Viren, bisher aber nicht bei HIV. Ein Grund dafür ist die hohe Variabilität von HIV. Während der sehr aktiven Virusreplikation von HIV passieren ständig Fehler. Die Reverse Transcriptase ist kein sehr präzise arbeitendes Enzym, und bei der Umschreibung der viralen RNS in die doppelsträngige DNS baut sie gelegentlich einen falschen DNS-Baustein ein. Es entstehen also Veränderungen am viralen Erbgut, d.h. Virusmutationen, und zwar durchschnittlich 3 Mutationen pro Virus pro Replikationszyklus. Wie oben erwähnt, sind Mutationen in den Genen, welche für die Reverse Transcriptase, Protease oder Integrase kodieren, dafür verantwortlich, dass Resistenz gegen antiretrovirale Medikamente entsteht. Mutationen betreffen aber auch die Viruskomponenten, die Ziel der neutralisierenden Antikörper oder der zellulären Immunabwehr sind. Neutralisierende Antikörper beispielsweise werden hauptsächlich gegen eine Region des Virushüllproteins (bezeichnet als gp120) gebildet, welche nach erfolgter Andockung des Virus an den CD4 Rezeptor Kontakt mit dem Korezeptor aufnimmt. Leider ist diese Region sehr stark von Mutationen betroffen, es ist eine besonders stark veränderliche (hypervariable) Region. Als Folge davon vermögen diese neutralisierenden Antikörper nicht gegen die ganze Breite möglicher Virusvarianten zu schützen. Zwar sind auch neutralisierende Antikörper gefunden worden, die sich gegen immer gleich bleibende (konservierte) Virusstrukturen richten. Diese Strukturen scheinen aber für die Antikörper schwer zugänglich zu sein, oder neutralisierende Antikörper gegen sie sind nur in Ausnahmefällen induzierbar. Erschwerend kommt hinzu, dass die Proteine der Virushülle stark glykosyliert sind, d. h., diese tragen an mehreren Stellen ihres Moleküls gebundene Zuckermoleküle, wodurch die von

den neutralisierenden Antikörpern angepeilten Oberflächenstrukturen maskiert werden. Im Weiteren sind die Viren in vivo von allerlei Serumproteinen bedeckt, was die Bindung der neutralisierenden Antikörper ebenfalls beeinträchtigt.

Obwohl in Tierexperimenten Affen durch die Verabreichung von neutralisierenden Antikörpern vor einer Infektion mit SIV oder SIV/HIV-Hybridvirus geschützt werden konnten, ist es sehr fraglich, ob die dafür erforderlichen hohen Antikörperkonzentrationen auch mittels einer Impfung erzeugt und danach langfristig aufrecht erhalten werden können. Ähnliche Vorbehalte bestehen gegenüber der Vorstellung, dass wenn die neutralisierenden Antikörper versagten und es zu einer Infektion käme, die zelluläre Immunabwehr die Infektion in einem frühen Stadium wieder eliminieren oder zumindest die Progression zu AIDS zu stoppen vermöchte. Tatsache ist leider, dass alle bisherigen Impfstudien am Menschen versagt haben. Nicht nur waren die Geimpften nicht geschützt vor einer HIV-Infektion. Nein, in einer kürzlich vorzeitig abgebrochenen grossen Impfstudie hatten sie sogar eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, mit HIV infiziert zu werden als die mit einem Scheinimpfstoff behandelten Kontrollpersonen. Diese Ergebnisse zeigen, dass es mit dem gegenwärtigen Wissensstand nicht möglich ist, eine funktionierende HIV-Vakzine zu entwickeln; es müssen neue Wege gesucht werden.

Wie weiter?

Ohne eine verfügbare HIV-Vakzine muss sich die Bekämpfung der HIV-Epidemie weiterhin auf Prävention und Therapie abstützen, die sich beide als wirksam erwiesen haben. Präservativ oder Monogamie und Abstinenz sind valable und effiziente Strategien, um neue HIV-Ansteckungen zu verhindern. Verschiedene Studien haben ausserdem gezeigt, dass die sexuelle Übertragung von HIV durch Menschen mit stabil supprimierter Viruslast unter ART sehr selten ist. Über die Hälfte der Neuinfektionen gehen wahrscheinlich von HIV-Infizierten aus, die sich im akuten Stadium der Infektion befinden und sehr hohe Konzentrationen von Virus in allen Organen und Körperflüssigkeiten aufweisen. Die möglichst rasche Erfassung und Beratung HIV-infizierter Personen inklusive der Eruiierung allfälliger weiterer Infektionen bei sexuellen Kontaktpersonen der Indexperson sowie gegebenenfalls die rasche Reduktion der hohen Viruslast mit einer Frühtherapie (was allerdings noch nicht als Standard etabliert ist) sollten zu einer weiteren

Verminderung der Zahl neuer Infektionen in der westlichen Welt führen.

Eradikationstherapie als neues Ziel

Nachdem bereits zahlreiche wirksame Medikamente für die Viruskontrolle zur Verfügung stehen, muss nun die Heilung der HIV-Infektion als neues grosses Ziel angestrebt werden. Es gilt Therapien zu entwickeln, welche die Chronizität der HIV-Infektion durchbrechen und HIV möglichst rasch aus dem Körper des Infizierten eliminieren. Die Knacknuss einer solchen Eradikationstherapie ist die Elimination sämtlicher latent mit HIV infizierter Zellen. Hierzu müssen Agenzien entwickelt werden, welche die schlummernden HIV-Proviren zu aktivieren vermögen. Latentes Provirus muss aktiviert und exprimiert werden. Virusproteine müssen gebildet werden und an der Oberfläche der Zellen erscheinen, so dass sich HIV-infizierte Zellen auch äusserlich von nicht infizierten unterscheiden und vom Immunsystem als HIV-infiziert erkannt werden können. Unter dem Schutz einer gleichzeitig verabreichten ART wird eine solche forcierte Virusexpression nicht zur Neuinfektion von Zellen führen und damit die Bildung neuer latent infizierter Zellen verhindern. Dem Immunsystem wird es, allenfalls mit der Unterstützung durch HIV-spezifische Immunreagenzien (z. B. monoklonale Antikörper in Verbindung mit dem körpereigenen Abwehrstoff Komplement oder Zelltoxinen), möglich sein, die HIV-infizierten Zellen abzutöten und freigesetzte Viruspartikel unschädlich zu machen. Eine erste Studie hat unlängst gezeigt, dass dieser Ansatz im Prinzip funktionieren kann: Eine experimentelle Therapie von HIV-1 infizierten Patienten mit einem Medikament, welches der HIV-Latenz entgegentritt, resultierte in einer durchschnittlich 75%igen Reduktion der HIV-Proviruslast in drei der vier Behandelten. Dies ist jedoch nur ein Anfang. Es gilt jetzt, in dieser Richtung weiterzuforschen und potente, spezifische Virus-Aktivatoren zu entwickeln. Denkbar sind auch Agenzien, welche die latenten Proviren im Erbgut aufspüren und gezielt zerstören.

An die Stelle der lebenslangen kostenintensiven Virus-Eindämmung, welche das Gesundheitswesen gerade der Länder mit den meisten HIV-infizierten Menschen hoffnungslos überfordert, muss die möglichst rasche Eradikation der HIV-Infektion in den infizierten Menschen nun das primäre Ziel der therapeutischen Forschung und Entwicklung werden. Damit können nicht nur immense Behandlungskosten vermindert, schwerwiegende Nebenwirkungen vermieden

und Resistenzbildung infolge nicht konsequent durchgezogener Breitentherapien in Ländern mit ungenügenden Gesundheitssystemen verhindert, sondern auch die weitere Ausbreitung der HIV-Epidemie eingedämmt werden.

Da nicht absehbar ist, ob je eine wirksame HIV-Vakzine entwickelt werden kann, und weil andere Werkzeuge zur Eindämmung der HIV-Epidemie (Aufklärung, Barrier-Methoden wie Präservativ oder Femidom, Mikrobizide, Prä- oder Post-Expositionsprophylaxe immer lückenhaft sein werden, wird die angestrebte möglichst rasche Heilung der HIV-Infizierten zu einem zentralen Element in der Eindämmung der HIV-Epidemie.

GLOSSAR

art — antiretrovirale Kombinationstherapie. Sie besteht aus mindestens drei verschiedenen Medikamenten, die in den Vermehrungszyklus von HIV eingreifen (s. Abb. 1).

progre dient — fortschreitend, schlimmer werdend

immunsuppressive Therapie — Eine Behandlung, welche das Immunsystem ausschaltet. Eine immunsuppressive Therapie wird beispielsweise bei der Organtransplantation eingesetzt, um die Abstossung des fremden Organs durch das Immunsystem zu verhindern.

CD₄+ T-Lymphozyten — Die Hauptaufgabe dieser Lymphozyten besteht darin, die verschiedenen Abwehrfunktionen des Immunsystems gegen einen Erreger zu koordinieren.

Retroviren — Eine Gruppe von Viren, deren Erbsubstanz aus RNS besteht, und die bei der Vermehrung eine DNS-Kopie ihrer RNS, das so genannte Provirus, in die Erbsubstanz der infizierten Zelle einbauen (s. Abb. 1). Vor der Entdeckung der Retroviren glaubte die Wissenschaft, dass der genetische Informationsfluss in der Natur nur in einer Richtung erfolgen könne, nämlich von der DNS zur RNS (Transkription). Die Retroviren zeigen, dass es auch umgekehrt geht: DNS entsteht hier „retrograd“ durch die Umschreibung der Virus-RNS in die provirale DNS. Dieser Vorgang wird reverse Transkription genannt und durch das retrovirale Enzym Reverse Transcriptase vermittelt (s. Abb. 1). Ist das Provirus erst einmal ins Erbgut der Wirtszelle integriert, erfolgt die Bildung neuer Retroviruspartikel wie die Produktion zelleigener Proteine mittels der Vorgänge der Transkription (Umschreibung von DNS in RNS) und der Translation (Synthese von Proteinen aufgrund der in der RNS enthaltenen Baupläne).

Lymphadenopathiesyndrom — Eine generalisierte Schwellung der Lymphknoten, die bei HIV-infizierten Menschen auftritt und ein Vorstadium von AIDS ist.

HIV Western Blot — Ein Test, welcher die HIV-Infektion bestätigt, indem er zeigt, dass die getestete Person Antikörper gegen verschiedene Bestandteile von HIV aufweist.

seropositiv — Menschen oder Tiere, bei denen Antikörper gegen HIV nachgewiesen wurden.

Antiretrovirale Therapie (ART) — eine Therapie, welche zum Ziel hat, die Vermehrung von Retroviren in einem Infizierten zu unterbinden. Meistens ist eine Therapie gegen HIV gemeint. Es gibt aber auch antiretrovirale Therapien gegen andere Retroviren, z. B. gegen HTLV.

Eradikationstherapie — Ausmerzungs-therapie. Das Virus soll nicht nur im Schach gehalten, sondern vollständig aus dem Körper eliminiert werden.

Eradikation — Ausmerzungs-

Femidom — Ein dem Kondom (Präservativ) entsprechendes Gegenstück für die Frau, das in die Scheide eingebracht wird.

Mikrobizide — Wirkstoffe, welche in die Scheide oder den Enddarm eingebracht werden und HIV sowie andere Erreger von Infektionen abtöten sollen.

Prä- oder Post-Expositionsprophylaxe — Gabe von Medikamenten vor bzw. nach dem Risikoereignis, das zur (HIV-) Infektion führen könnte.

**Mitgliedschaft beim Verein
«Forschung für Leben»**

- Ich werde gerne Mitglied
des Vereins «Forschung für Leben».
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–

- Ich/wir werde(n) gerne Gönner
des Vereins «Forschung für Leben».
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name:

Vorname:

Adresse:

PLZ / Ort:

Telefon:

E-Mail:

Bitte einsenden an:

«Forschung für Leben», Postfach 876, CH-8034 Zürich
Fax: 044 365 30 80, Mail: info@forschung-leben.ch