

Zeitschrift: Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin
Herausgeber: Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen
Forschung
Band: - (2000)
Heft: 46

Artikel: Hoffnungsschimmer im Kampf gegen Aids
Autor: Livingston, Mark
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-967688>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 05.04.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>



Hoffnungsschimmer im

Kampf gegen Ai

Das Wissen um die Chemokine könnte zu einer neuen Generation von Aidsmedikamenten führen, im Idealfall gar zu einem Impfstoff gegen das HI-Virus. Mehr als vorsichtiger Optimismus ist vorderhand jedoch nicht geboten. Noch fehlen die klinischen Tests.

VON MARK LIVINGSTON
FOTOS KEYSTONE UND UNI BERN

Es gibt Gendefekte, die können Leben retten. So fehlt zum Beispiel einem von hundert Europäern ein funktionstüchtiges CCR5-Gen. Die Folge: Der Betroffene ist vor einer Ansteckung durch das HI-Virus (Human Immunodeficiency Virus) und damit vor der Immunschwächekrankheit Aids weitgehend geschützt. Der Grund: Um in menschliche Zellen einzudringen, benötigt das HI-Virus Andockstellen auf der Zelloberfläche, so genannte Rezeptoren. Das CCR5-Gen liefert die Bauanleitung für einen solchen Rezeptor an der Oberfläche jener Immunabwehrzellen, die dem HI-Virus zum Opfer fallen. Fehlt wegen des Gendefekts diese Andockstelle, kann folglich auch kein HI-Virus in die Zelle eindringen: Eine Infektion bleibt aus.

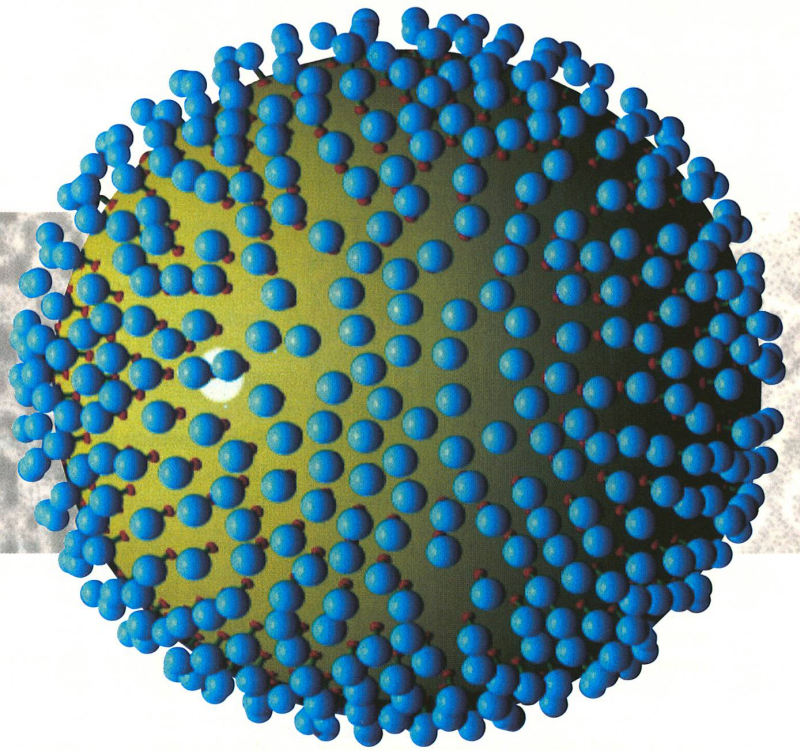
Dieses Prinzip wollen sich verschiedene Forschergruppen zu Nutze machen, um Aids beizukommen. Sie versuchen die entsprechenden Andockstellen an der Oberfläche der Immunabwehrzellen zu blockieren, damit sich das HI-Virus gar nicht erst anlagern kann. Dessen tödlicher

Feldzug gegen das menschliche Immunsystem würde dadurch im Keime erstickt.

Korezeptoren im Visier

Der Paukenschlag zur gross angelegten Suche nach Stoffen, welche diese Andockstellen zu blockieren vermögen, erfolgte im Dezember 1995. Der amerikanische Forscher Robert Gallo und sein Team entdeckten damals, dass drei Chemokine mit den Bezeichnungen RANTES, MIP-1 α und MIP-1 β die Infektion von Zellen durch das HI-Virus blockieren können. Diese Nachricht kam völlig unerwartet, kaum jemand hätte den Chemokinen solches zugetraut – man kannte bloss ihre wichtige Funktion in der Regulation von Entzündungsprozessen. Zwar war schon lange bekannt, dass der Rezeptor CD4 auf der Oberfläche von Immunabwehrzellen (Leukozyten) für das HI-Virus als Andockstelle dient. Auch wussten die Forscher, dass HI-Viren für das Andocken an menschliche Zellen neben dem CD4-Rezeptor noch eine zweite Bindungsstelle benötigen, einen so genannten Korezeptor. Doch dass diese zweite Bin-

ds



dungsstelle ein Chemokinrezeptor sein könnte – eben jener anfänglich erwähnte CCR5-Rezeptor –, darauf hätte zu diesem Zeitpunkt wohl niemand sein Vermögen gewettet.

Damit war der Startschuss für die Jagd nach Stoffen, welche die HIV-Infektion blockieren können, erfolgt. Nur acht Monate später konnten auch Forscher vom Theodor-Kocher-Institut der Universität Bern einen Erfolg vermelden: Sie hatten mit SDF-1 ein weiteres Chemokin entdeckt, das dem HI-Virus den Eintritt in die Zelle verwehrt. Damit war klar, dass es zwei unterschiedliche HIV-Korezeptoren gibt: einerseits den CCR5-Rezeptor, an den die Chemokine RANTES, MIP-1 α und MIP-1 β binden, und andererseits den CXCR4-Rezeptor, an den sich das Chemokin SDF-1 anlagert.

Kein Ersatz für heutige Therapie

Trotz dieser Wirkung sind Chemokine als Medikament gegen Aids nicht geeignet. Zum einen wäre bei der benötigten hohen Dosis mit starken Nebenwirkungen zu rechnen, «zum andern sind diese Eiweisse für eine

therapeutische Anwendung zu wenig stabil», erklärt Bernhard Moser vom Theodor-Kocher-Institut. Kleine künstliche Moleküle, die lediglich die Chemokinrezeptoren blockieren, im Körper aber keine weitere Wirkung erzeugen, sollen hier Abhilfe schaffen. Eine kleine Anzahl von solchen so genannten Korezeptor-Antagonisten hat die Pharmaindustrie bereits entdeckt; ihre Wirkung muss nun im Tiermodell bestätigt werden. «Klar ist aber, dass neue Medikamente, die gegen Korezeptoren gerichtet sind, die heute verwendete HIV-Therapie nicht ersetzen können», warnt Moser vor zu grossen Hoffnungen.

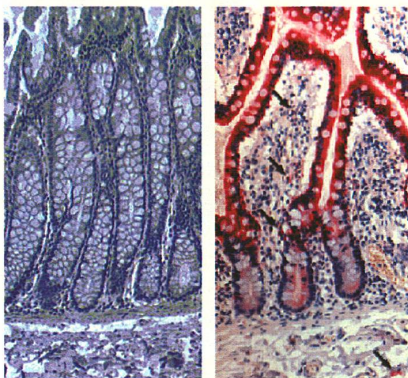
Dennoch könnten diese Entdeckungen zu einer neuen Generation von Medikamenten führen, die dazu beitragen, mit dem Virus leben zu können, ohne daran zu sterben. Die heute gebräuchliche hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), wie die Tripeltherapie in der Fachsprache heisst, vermag zwar die Virusmenge so stark zu verringern, dass die Viren im Blutplasma nicht mehr nachweisbar sind, und auch die Immunabwehr verbessert sich wieder. Dank dieser Therapie gingen die Todesfälle bei Aids-

kranken um mindestens 70 Prozent zurück. Doch die teure Tripeltherapie verursacht zum Teil heftige Nebenwirkungen und vermag die Krankheit nicht zu heilen. Wird die Therapie unterbrochen, breiten sich die Viren wieder aus. Bessere Therapien sind deshalb vonnöten.

Vorbeugen statt behandeln

Nötig wären natürlich auch Massnahmen, welche vorbeugend die Übertragung von HI-Viren verhindern helfen. Die Entdeckungen um die Chemokine und HIV führten dazu, dass die sehr heterogenen HI-Viren in zwei neue Klassen eingeteilt wurden: R5-HIV heissen jene Viren, die CCR5 als Korezeptor benutzen; als X4-HIV werden jene Viren bezeichnet, die CXCR4 als Korezeptor benötigen. Diese Klassifizierung ist hilfreich, um gezielt in den Infektionsablauf eingreifen zu können. Dabei hat sich herausgestellt, dass die R5-Viren – was die Übertragung betrifft – die wahren Gegner der HIV-Forscher sind.

Die Wissenschaftler um Bernhard Moser konnten kürzlich zeigen, dass SDF-1 stark in



Das Chemokin SDF-1 wird in Schleimhäuten vermehrt gebildet, wie die rote Einfärbung (rechts) zeigt.

Vaginal- und Rektalschleimhäuten produziert wird und somit eine permanente Blockierung des CXCR4-Rezeptors verursacht. Dieser Befund erklärt die alte Beobachtung, wonach X4-Viren im Gegensatz zu R5-Viren beim Sexualverkehr nur schlecht übertragen werden. Wohl kommen beide HIV-Typen in

der Samenflüssigkeit und in den Vaginalsekreteten von HIV-Infizierten vor. Doch nur die R5-Viren können die Zellen in der Schleimhaut ungehindert infizieren, denn der CCR5-Rezeptor wird durch das lokal produzierte SDF-1 nicht beeinflusst.

Schützendes künstliches Chemokin

Um hier anzusetzen und der Übertragung von R5-HIV entgegenzuwirken, hat Robin Offord von der Universität Genf ein synthetisches RANTES-Chemokin hergestellt, das sich als äusserst effizient erwiesen hat. Das Prinzip: Gleich wie das natürliche RANTES-Chemokin bindet sich das an einer Stelle leicht veränderte, künstliche Chemokinmolekül an den Rezeptor CCR5. Genau wie beim natürlichen RANTES löst der Rezeptor in der Immunabwehrzelle eine Antwort aus und wandert mit dem gebundenen RANTES ins Zellinnere.

Dort lässt der Rezeptor das natürliche RANTES-Molekül nach kurzer Zeit wieder los, und der Rezeptor kehrt wieder an die Zelloberfläche zurück – bereit, erneut ein

Chemokin aufzunehmen. Hier unterscheidet sich Offords verändertes RANTES-Chemokin vom Original: Das künstliche RANTES-Molekül bindet sich derart stark an den Rezeptor, dass dieser sich im Zellinnern des Moleküls nicht mehr entledigen kann; dadurch kann der Rezeptor auch nicht mehr an die Zelloberfläche zurückkehren. Wenn diese CCR5-Rezeptoren in der Folge auf der Zelloberfläche fehlen, können auch keine R5-HIV-Viren andocken: Eine Infektion bleibt aus.

Die Versuche am Tiermodell stimmen Robin Offord optimistisch: «Falls die weiteren Tests keine schädlichen Nebenwirkungen zeigen, glauben wir, dass dieses Molekül eine HIV-Ansteckung verhindern könnte.» Den grössten Nutzen sieht der Genfer Forscher in Afrika, wo die Mehrzahl der weltweit 34,4 Millionen Träger von HIV leben. Denn hier stösst man auf grösste Probleme, wenn man Männer dazu bringen will, Kondome zu verwenden. «Frauen, die sich vor HIV schützen wollen, könnten dann ihre Vagina mit einem Schaum oder einer Crème behandeln, die das künstliche RANTES-Chemokin enthalten», präzisiert Offord. Lokal würde in der Folge der Ansturm allfälliger HI-Viren erfolglos verlaufen.

Dieser Ansatz ist deshalb so wertvoll, weil sich die Kosten für ein solches Präparat in Grenzen halten dürften, da es nur geringe Mengen von diesem Molekül benötigt. Geschätzte 0,0015 Dollar würde der Wirkstoff pro Anwendung kosten, nicht mitgerechnet die Trägersubstanz und die Verpackung. Verglichen mit den heute erhältlichen Aids-therapeutika wäre dies wohl eine äusserst kostengünstige Variante. Allerdings werden erste klinische Tests am Menschen erst in der zweiten Hälfte des nächsten Jahres möglich sein, wenn die vorklinischen Tests gesundheitliche Unbedenklichkeit signalisiert haben.

Derweil forscht auch Bernhard Moser an dem Thema weiter. Sein Wissen um die Chemokine soll nun innerhalb eines EU-Forschungsprojekts dazu beitragen, einen effizienten Impfstoff gegen HIV zu entwickeln. ■

In der Juni-Ausgabe von «Horizonte» berichteten wir über die generelle Bedeutung der Chemokine.

WAS SIND CHEMOKINE?

Lockstoffe der Immunabwehr

Chemokine sind Botenstoffe des Körpers, die bei Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle spielen. Ohne diese kleinen Eiweisse wären wir gegen Infektionen aller Art nicht geschützt. Bei vielen Entzündungskrankheiten, beispielsweise in rheumatischen Gelenken, bei

Hautekzemen oder Darmentzündungen, sind Chemokine mit im Spiel. Als molekulare Lockrufer lotsen sie im Blut zirkulierende Immunabwehrzellen (Leukozyten) durch die Wand der Blutgefässe zum Entzündungsherd. Erst wenn diese Immunabwehrzellen in das infizierte Gewebe eingewandert sind, entwickelt sich eine Entzündung. Dann können die Abwehrprozesse gegen Mikroorganismen wie Bakterien oder Viren einsetzen.

Heute sind über 40 verschiedene Chemokine bekannt. Chemokine rufen jedoch nur diejenigen Immunabwehrzellen zu Hilfe, die mit spezifischen Andockstellen auf der Zelloberfläche ausgerüstet sind, den so genannten Chemokinrezeptoren. Und jede dieser bis heute bekannten 17 unterschiedlichen Andockstellen lässt nur bestimmte Chemokine heran.



Räumliche Struktur eines Chemokins