

Tabuzonen für das Aidsvirus

Das Aidsvirus HIV baut sein Erbgut in das Genom der infizierten Zelle ein. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum zeigen erstmals, dass die Erreger bestimmte Stellen im Erbgut des Menschen dabei fast gänzlich aussparen. Diese Entdeckung kann die Entwicklung neuer, spezifischer Aidsmedikamente fördern.

Wie alle Retroviren baut auch der Aidserreger HIV sein Erbgut in das Genom der Zelle ein. Als Einbaustelle sucht sich HIV in der Regel aktive Gene aus, die häufig abgelesen werden. Das bringt dem Virus Vorteile, denn dort findet es große Mengen der Enzyme vor, die für das Ablesen der Gene zuständig sind, und missbraucht diese Ausstattung der Zelle für seine eigene Vervielfältigung.

Im Deutschen Krebsforschungszentrum untersuchen Privatdozentin Dr. Stephanie Laufs und Dr. Frank Giordano, ob sich HI-Viren als Gentransporter für die Gentherapie eignen. Daher ist für sie die Frage entscheidend, an welcher Stelle HIV sein Erbgut in das der Wirtszelle integriert. Für eine Gentherapie ist dies ein kritischer Schritt, denn je nach Position können bei diesem Vorgang Krebsgene dauerhaft aktiviert oder andere Schäden ausgelöst werden. Die Forscher wollten es genau wissen und starteten daher eine Analyse von über 46.000 bekannten Integrationsstellen von Gentransportern auf der Basis von HI-Viren. Die Integrationsstellen wurden in unterschiedlichen Gentherapiestudien ermittelt oder sind in Gen-Datenbanken verfügbar.

Bisher war die Forschung davon ausgegangen, dass HIV sowie auch die HIV-Gentransporter besonders solche Stellen bevorzugen, an denen das Ablesen der Gene startet. Hier finden sich im Überfluss alle Enzyme, die die Viren benötigen. Die Datenbank-Analysen erbrachten aber ein völlig anderes Bild: Zwar integrieren tatsächlich viele HIV in der Nähe der Ablese-Startpunkte. Überprüften die Forscher jedoch die engste, unmittelbare Nachbarschaft der HIV-Einbaustellen, d. h. jeweils nur 1000 DNA-Bausteine „links“ und „rechts“ davon, so fanden sie dort nahezu keinen Ablese-Startpunkt.

„Wir haben damit erstmalig und sehr präzise Bereiche im menschlichen Erbgut definiert, in die sich HIV nicht oder nur sehr ungern einnistet“, erklärt Giordano. Die Wissenschaftler sind elektrisiert von dem Ergebnis, denn dass HIV diese Stellen meidet, muss einen Grund haben: „Wir vermuten, dass hier ein bestimmter Mechanismus am Werk ist, der dem Virus den Weg versperrt“, erklärt Giordano und fügt hinzu: „Umgekehrt kann natürlich auch genau an diesen Stellen ein Faktor fehlen, den HIV zum Einbau benötigt.“ Die Forscher wissen bereits, dass es sich dabei nicht um eine unspezifische Zugangssperre handeln kann: „Andere Retroviren bauen ihr Erbgut sogar bevorzugt genau an den Ablese-Startpunkten ein“, erläutert Laufs. „Daher können wir davon ausgehen, dass der Mechanismus, der den Ablesestart aktiver Gene vor dem Einbau des HIV-Genoms schützt, ganz spezifisch die HIV-Integration verhindert.“ Dieser Wirkmechanismus könnte zum Beispiel die Arbeit der so genannten Integrase hemmen, die die Virus-DNS ins Erbgut der Zelle einbaut.

Dieses Enzym steht derzeit im Mittelpunkt der Suche nach einer verbesserten Aidstherapie. Die heute verfügbare hochaktive Behandlung attackiert das Virus von mehreren Seiten gleichzeitig mit verschiedenen Medikamenten: Reverse Transkriptase-Hemmer verhindern, dass das Viruserbgut kopiert wird. Protease-Hemmer unterbinden das Ausreifen neuer Virusproteine. Als Königsweg bei der Bekämpfung der schweren Immunschwäche gilt jedoch, den Einbau des Viruserbguts in die DNS der Zellen zu verhindern. Substanzen, die

dies bewirken – so genannte Integrase-Hemmer – werden erst seit wenigen Jahren eingesetzt, jedoch haben sich die Viren teilweise bereits durch Mutationen ihrer Wirkung entzogen. Daher sind Virusforscher dringend auf der Suche nach neuen Ansätzen, um dieses Schlüsselenzym des Erregers auszuschalten. Der Mechanismus, der HIV daran hindert, sich am Ablese-Startpunkt einzunisten, könnte ein molekulares Vorbild bei der Entwicklung solcher Wirkstoffe sein.

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung unter:

<http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2009/images/HIV.jpg>

Fotograf: Professor Hanswalter Zentgraf, Deutsches Krebsforschungszentrum

Legende: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Aidsviren an der Membran einer Zelle

Frank A. Giordano, Jens-Uwe Appelt, Manuela Zucknick, Mohammed Abba, W. Jens Zeller, Stefan Fruehauf, Heike Allgayer and Stephanie Laufs: Cold spots in hot spots: transcription start sites of active genes are spared from HIV vector integration. AIDS 2009, DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283336432

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren. Über 2.000 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, davon 850 Wissenschaftler, erforschen die Mechanismen der Krebsentstehung und arbeiten an der Erfassung von Krebsrisikofaktoren. Sie liefern die Grundlagen für die Entwicklung neuer Ansätze in der Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen. Daneben klären die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des Krebsinformationsdienstes (KID) Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Selmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de