

Dank Forschung bedeutend weniger AIDS-Tote Tiermodelle sind dabei unverzichtbar

33 Millionen Infizierte weltweit, 2 Millionen Todesfälle jährlich und rund 2,7 Millionen Menschen jedes Jahr neu infiziert: die Verbreitung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) ist nach wie vor dramatisch.

Dennoch zeigen die Erfahrungen mit dem Auslöser der Immunschwächekrankheit Aids auch, was medizinische Forschung innerhalb kurzer Zeit leisten kann. Lag die Lebenserwartung eines Infizierten vor Einführung des ersten HIV-Medikamentes im Jahr 1987 bei etwa 12 Monaten, ist die HIV-Infektion heute dank zahlreicher verschiedener Medikamente zumindest in Ländern mit finanzstarkem Gesundheitssystem zu einer behandelbaren chronischen Erkrankung geworden.

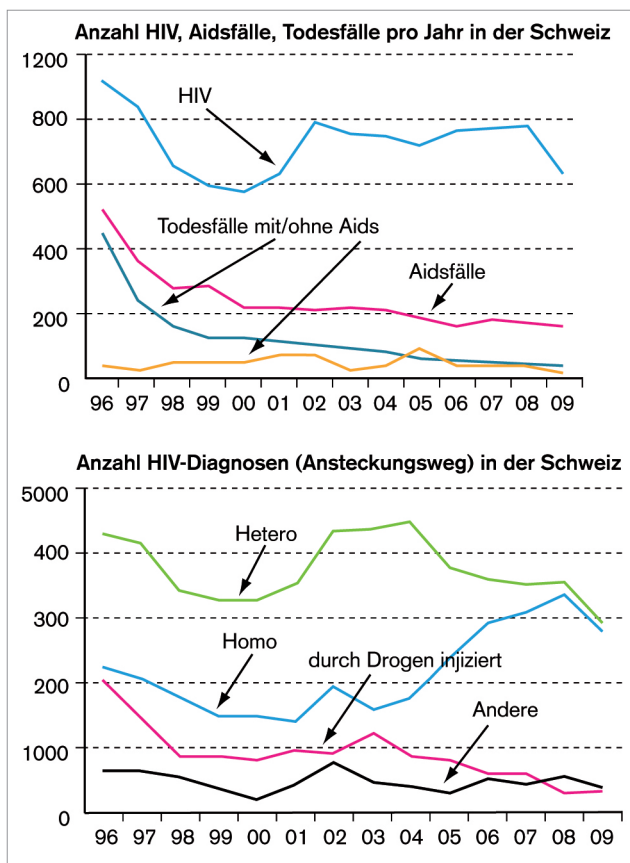


Abb. 1: Statistik BVG

Die Forschung muss fortgeführt werden

Doch dieses Virus, das Anfang der 80er-Jahre entdeckt wurde, hat es in sich: in bisher beispielloser Weise legt es die immunologische Körperabwehr lahm, die nun gerade für die Beseitigung von Krankheitserregern zuständig ist.

Um eines Tages einen schützenden Impfstoff zu entwickeln oder die Krankheit zu heilen und die Viren endgültig aus dem Körper zu vertreiben, was bisherige Therapien nicht leisten, muss noch weiter erforscht werden, was genau das wandlungsfreudige Virus im menschlichen Körper anrichtet.

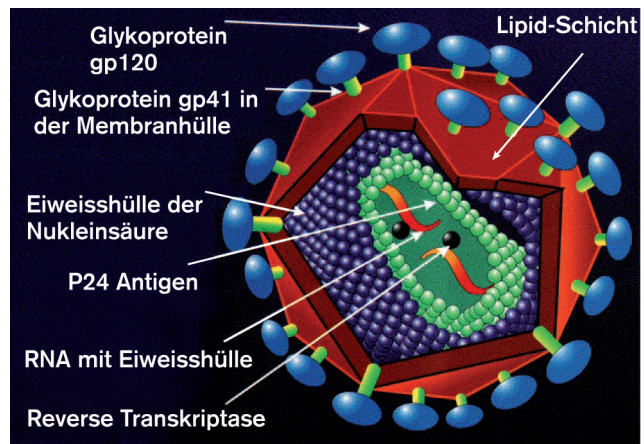


Abb. 2: Modell eines HIV

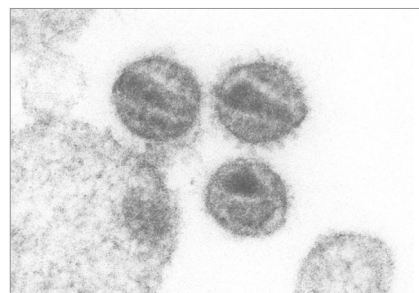


Abb. 3: Reife HIV Partikel unmittelbar nach Freisetzung aus menschlichen Zellen

Tiermodelle in virologischer Grundlagenforschung sind unverzichtbar

Die HIV-Forschung kann man sich dabei wie die Arbeit an einem riesigen Puzzle vorstellen: um ein komplettes Bild zu erhalten, ist man auf die Mitarbeit verschiedener Forschungsrichtungen und Methoden angewiesen. Untersuchungen am Patienten sind dabei genauso wichtig, wie Studien mit Zellkulturen oder Experimente an verschiedenen Tiermodellen. «Virologische Grundlagenforschung ohne Tiermodelle ist nicht möglich», sagt Roberto Speck, Arzt und HIV-Forscher an der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene am Universitätsspital Zürich.

Zwar könnten viele Erkenntnisse über die Virusvermehrung und das Wechselspiel mit Bausteinen der Wirtszelle auch an Zellkulturen gewonnen werden. Doch das «wirkliche Leben» und damit auch die Geschehnisse während einer Virusinfektion fänden nun einmal im Zusammenspiel verschiedener Zelltypen in Körpergewebe und Organen statt, sagt Roberto Speck. Im Falle von HIV liegt es nahe, Studien an Affen durchzuführen, da der Aids-Erreger ursprünglich von afrikanischen Schimpansen auf den Menschen übergesprungen ist. Viele Primatenarten sind natürlicherweise häufig mit einem dem HIV eng verwandten Virus, dem «Simian Immunodeficiency Virus» (SIV), infiziert, ohne allerdings Anzeichen einer Erkrankung zu zeigen.

Studien an Makaken brachten wichtige Erkenntnisse

Seit etwa Mitte der 80er-Jahre weiss man, dass eine SIV-Infektion bei einem nichtnatürlichen Wirt, etwa den Makaken, jedoch eine Aids-ähnliche Erkrankung auslöst. Wie eine Umfrage des Fachblattes «Nature» im letzten Jahr ergab, hält die überwiegende Mehrheit der HIV-Forscher auch zukünftig

das «Makaken-Modell» für unverzichtbar, um die Krankheitsentwicklung zu studieren und etwaige Impfstoffkandidaten oder vaginale Mikrobizide zu entwickeln. Was sich etwa genau bei der Übertragung des Virus im weiblichen Genitaltrakt abspiele und wie das Virus hier therapeutisch gestoppt werden könne, sei nicht durch Zellkultur sondern nur durch Studien an einem Organismus herauszubekommen, sagt Thomas Klimkait vom Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Basel. Wichtige Erkenntnisse, wie und wann das HIV während einer Schwangerschaft von der Mutter auf das Kind übergeht und was daraus für die Therapie folgt, hat man unter anderem mit Hilfe der Affeninfektionsmodelle gewinnen können. Auch die gegenwärtige Behandlungsstrategie möglichst früh mit einer antiviralen Therapie zu beginnen, leitet sich teilweise auch aus Studien an Makaken ab.

Die HIV-Forscherin der ersten Stunde, Françoise Barré-Sinoussi, beschrieb in ihrem Vortrag anlässlich der Nobelpreisverleihung an sie und Luc Montagnier vor zwei Jahren eine weitere grosse Chance von Affenstudien: «Die meisten natürlicherweise infizierten afrikanischen Primaten entwickeln kein Aids; daher sind sie ein einzigartiges Modell, um körpereigene Schutzmechanismen gegen Aids zu studieren.»



Abb. 4: Grüne Meerkatzen entwickeln kein Aids

«Ohne die Forschung an Mäusen wüsste man heute weit weniger über die verschiedenen Immunzellen und deren kompliziertes Miteinander.»

Auch Mäuse helfen weiter

Auch die Maus ist aus der HIV-Forschung nicht wegzudenken, obwohl sie – da gar nicht für das Virus empfänglich - auf den ersten Blick denkbar ungeeignet scheint. «Mit Hilfe von Mausexperimenten kann man die Funktion von Molekülen, etwa solchen, die als Ziel für therapeutische Strategien in Frage kommen, genau untersuchen», erklärt Huldrych Günthard von der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene am Universitätsspital Zürich. Denn nicht immer spielt die Natur den Forschern so in die Hände, wie bei der Entwicklung des HIV-Medikamentes «Maraviroc».

Ungefähr ein Prozent der Europäer trägt auf seinen Abwehrzellen wegen einer Genmutation kein intaktes «CCR5-Molekül». Dieses Molekül ist eigentlich an der Kommunikation der Zellen beteiligt, dient aber einem gewissen HIV-Stamm auch als «Korezeptor», quasi als zusätzliche Türklinke, um Immunzellen zu entern. Menschen ohne funktionierendes CCR5 sind gesund und lassen sich nicht mit R5 -Viren infizieren, welche einen grossen Teil der zirkulierenden HI-Viren ausmachen. Daher wurde das CCR5 als pharmazeutisches Blockadeziel ausgewählt.

Versuche direkt an Menschen wären ethisch nicht vertretbar

Zusätzlich haben aber auch Studien an Mäusen daran Anteil, dass das «Maraviroc» vor drei Jahren für die HIV-Therapie zugelassen wurde. Auch Mäuse, deren CCR5-Gen experimentell ausgeschaltet wurde, entwickelten sich völlig normal und blieben gesund. Ein zusätzlicher Hinweis, dass eine CCR5-Blockade durch ein Medikament keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auslösen würde.

«Es gibt Dinge, etwa so einen Gen-Knockout, die man beim Menschen nicht machen kann», sagt

Günthard, der selbst HIV-Forschung betreibt, allerdings mit menschlichem Probenmaterial aus dem klinischen Alltag aber dennoch die Synergieeffekte durch die Tiermodelle nicht missen möchte.

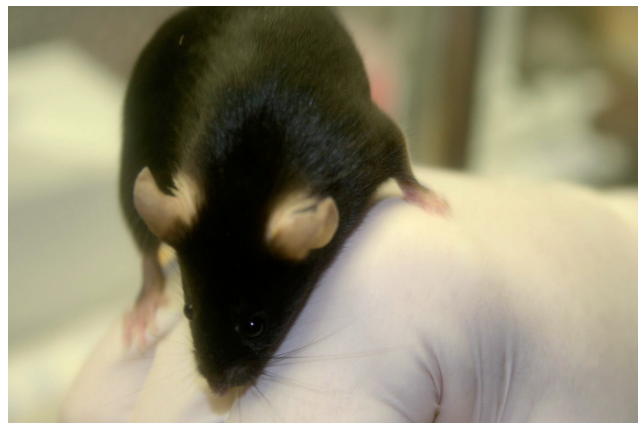


Abb. 5: Schwarze Labormaus

Auch andere Forschungsdisziplinen profitieren

In den letzten 20 Jahren ist es dank der HIV-Forschung zu einem Wissensboom in der Immunologie gekommen.

Ohne die Forschung an Mäusen wüsste man heute weit weniger über die verschiedenen Immunzellen und deren kompliziertes Miteinander. Von der HIV-Forschung hätten daher auch andere Bereiche, etwa die Transplantationsmedizin, profitiert, sagt Huldrych Günthard. Schliesslich seien der Immundefekt und damit die Anfälligkeit für eigentlich harmlose Infektionserreger bei Aids-Patienten ähnlich wie bei Menschen, die mit einem transplantierten Organ leben und deren Körperabwehr deshalb mit Medikamenten unterdrückt werde.

Im Bereich der HIV-Grundlagenforschung sieht Annette Oxenius vom Institut für Mikrobiologie an der ETH Zürich die Zeit des Mausmodells sogar erst im Kommen. «Man ist heute in der Lage, menschliche blutbildende Zellen so in einen Mäusekörper hinein zu geben, dass dieser ein humanes Immun-

«Das ideale Tiermodell für HIV gibt es nicht, jedes hat seine Möglichkeiten aber auch Begrenzungen.»

system ausbildet», sagt Oxenius. Die Mäuse seien dann gut mit dem HIV infizierbar. In Zürich arbeitet die Arbeitsgruppe von Roberto Speck mit diesem Mausmodell. Die Forscher wollen damit unter anderem herausfinden, in welchen Zellen sich das Virus versteckt, wenn es zum Beispiel durch eine antivirale Therapie daran gehindert wird, sich aktiv zu vermehren.

Nur viele Wege führen zum Ziel

Wenn es gelingt, die Viren aus ihrem Versteck zu locken und sie dann zu entfernen, könnte die Krankheit nicht nur gedämpft sondern geheilt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen jedoch vielfältige Wege begangen werden. Das ideale Tiermodell für HIV gibt es nicht, jedes hat seine Möglichkeiten aber auch Begrenzungen.

«Wir müssen in der HIV-Forschung offen für verschiedene Forschungsrichtungen sein und einander respektieren», meint Roberto Speck. Nicht ein «Entweder-Oder», nur verschiedene Blickwinkel auf das aussergewöhnliche Phänomen «HIV» haben Erfolge gebracht und werden es zukünftig tun. «Dabei gilt es, nicht in eine Parallelwelt abzutauchen, die das eigentliche Forschungsanliegen aus den Augen verliert, sondern immer wieder zu fragen: was ist wirklich wichtig für die Erkrankung beim Menschen», sagt Huldrych Günthard.

Es wäre wünschenswert, ohne belastende Tierexperimente die komplizierten Mechanismen eines Organismus verstehen zu können. Heute ist das leider noch nicht möglich, obwohl Forschende schon lange unzählige Versuche mit Zellen und Geweben durchführen und im Zeitalter der Systembiologie auch vermehrt Erkenntnisse mittels Computersimulationen gewinnen. Das Dilemma wird jedoch noch lange bestehen bleiben: Grundlagenforschung, ohne Versuche an Tieren würde Verzicht auf jeglichen medizinischen Fortschritt bedeuten. Mausexperimente will erklären warum und berichtet daher von medizinischen Erfolgsgeschichten, die nur dank Tierversuchen möglich wurden.

Quellenangaben:

Abb. 1: Bundesamt für Gesundheit BAG

Abb. 2: http://biology.kenyon.edu/slonc/gene-web/Lentiviral/hiv_image.jpg

Abb. 3: Fotografie Prof. Thomas Klimakati und Dr. Jan Orenstein

Abb. 4: http://www.herz-fuer-tiere.de/uploads/pics/Gruene_Meerkatze_Brodmann.jpg

IMPRESSUM

Herausgeberin:

Forschung für Leben

Münchhaldenstrasse 10

Postfach

8034 Zürich

info@forschung-leben.ch

www.forschung-leben.ch

www.recherche-vie.ch

Autorin:

Dr. rer. nat. Ulrike Gebhardt

Redaktion:

Astrid Kugler

Geschäftsführerin «Forschung für Leben»

Gestaltung:

Christine Kaelin