

WIRKSAME ANTIKÖRPER GEGEN HIV

Ein Impfstoff gegen Aids wäre dringend nötig. Ein Team am Universitätsspital Zürich konnte nun erstmals zeigen, dass spezifische monoklonale Antikörper in der Lage sind, die Vermehrung der HI-Viren einzudämmen. Von Susanne Haller-Brem

Aids ist nach wie vor unheilbar. «Bis heute hat man noch keinen Weg gefunden, das HI-Virus aus der Wirtszelle herauszuschleusen. Einmal eingebaut, bleibt es für immer drin», erklärt Alexandra Trkola, Förderungsprofessorin des Schweizerischen Nationalfonds am Universitätsspital Zürich. Obwohl wirksame Präventionsmassnahmen zur Verhinderung einer HIV-Übertragung existieren, ist ein Ende der Epidemie nicht absehbar. «Mit antiretroviralen Medikamenten kann zwar die HIV-Infektion unter Kontrolle gehalten werden, was zu einer dramatischen Reduktion der Todesfälle in den entwickelten Ländern geführt hat. Doch diese Medikamente sind teuer, haben Nebenwirkungen, und das HI-Virus kann gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen Resistenzen entwickeln», fasst Trcolas Forscherkollege Huldrych Günthard, Leitender Arzt an der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene am Universitätsspital Zürich, zusammen.

IMMER NOCH KEIN IMPFSTOFF

Hinzu kommt, dass die antiretroviralen Kombinationstherapien vor allem in westlichen Industrienationen zugänglich sind, jedoch über 95 Prozent der weltweit rund 40 Millionen HIV-infizierten Personen in Entwicklungsländern leben. Hier greifen die Präventionsmassnahmen nach wie vor nur ungenügend und die meisten Menschen haben keinen Zugang zu HIV-Tests, -Beratungen und -Medikamenten. Gerade in Ländern der Dritten Welt wäre deshalb ein wirksamer Impfstoff ein ideales Instrument, um die Aids-Epidemie einzudämmen. Doch auch nach über 20 Jahren intensiver Aids-Forschung ist noch keine solche Vakzine in Sicht. Weshalb ist es so schwierig, einen wirksamen Aids-Impfstoff herzustellen?

Wie alle Viren baut auch HIV seine Erbsubstanz in die DNA seiner Wirtszelle ein und missbraucht deren Stoffwechsel für die eigene Vermehrung. HIV infiziert und zerstört exakt jene Zellen des Immunsystems, die dafür zuständig wären, das Virus abzuwehren. Grosse Schwierigkeiten bereitet auch die enorme Wandlungsfähigkeit von HIV. Bei seiner rasanten Vermehrung kopiert das Virus seine Erbsubstanz mit ungewöhnlich vielen Fehlern, was zu immer neuen Virusvarianten führt. «Wenn zwei Menschen sich mit dem HI-Virus infizieren, haben diese bereits nach kurzer Zeit genetisch unterscheidbare Virenschwärme», erklärt Trkola.

VIRUS MIT TARNKAPPE

Dank dieser Wandlungsfähigkeit entkommt das HI-Virus nicht nur dem Immunsystem des Menschen, sondern auch immer wieder den Hemmstoffkombinationen der Medizin. Inzwischen weiss man auch, dass wichtige Oberflächenstrukturen des Virus durch eine Zuckerschicht abgeschirmt sind. Das Virus hat also auch eine Art Tarnkappe entwickelt, um dem Immunsystem zu entgehen. Die Tatsache, dass jede Weltregion ihre typischen Virenstämme hat und es nicht nur ein HI-Virus gibt, sondern viele verschiedene Unterarten, kompliziert die Sache noch zusätzlich. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass konventionelle Impfstoffe, die darauf abzielen, Antikörper gegen ein fixes Merkmal des Erregers zu erzeugen, bei HIV nichts ausrichten können.

Seit Jahren untersucht Alexandra Trkola, wie das HI-Virus in die menschlichen Zellen gelangt und wie man das Eindringen verhindern kann. Zusammen mit Forschergruppen in Wien, New York und Zürich hat sie drei im Laborversuch



Die jahrelange Forschung hat sich gelohnt: Alexan



dra Trkola ist es gelungen, die Antikörper gegen das HI-Virus zu charakterisieren.

identifizierte Antikörper charakterisiert, die in der Lage sind, das HI-Virus zu hemmen. Zusammen mit einem vierten, von einer amerikanischen Forschergruppe charakterisierten Antikörper sind dies die wirksamsten neutralisierenden Antikörper gegen HIV, die bisher gefunden wurden. Diese Antikörper binden sich an Oberflächenstrukturen des HI-Virus und behindern so den Eintritt des Erregers in die menschliche Wirtszelle.

IMPfung VORGETÄUSCHT

In einer klinischen Studie hat das Team um Alexandra Trkola und Huldrych Günthard gemeinsam mit Kollegen des Instituts für Mikrobiologie der ETH Zürich und der Firma Polymun in Wien untersucht, ob und in welchem Umfang diese Antikörper in HIV-infizierten Personen wirksam sind. «In unserer Studie haben wir vorgetäuscht, wie ein funktionierender Impfstoff wirken könnte», erläutert Trkola. Da nur eine beschränkte Menge monoklonaler Antikörper zu Verfügung stand, musste man anhand von nur 14 HIV-Patienten zeigen, ob die Antikörper wirken oder nicht. Die HI-Viren der Studienteilnehmenden mussten gegenüber allen drei verwendeten Antikörpern im Reagenzglas empfindlich sein. Acht Personen waren schon seit längerem mit HIV infiziert, sechs hatten eine akute Infektion mit dem Aids-Erreger. Die Studienteilnehmer erhielten während drei Monaten wöchentlich eine Infusion des Antikörper-Cocktails. Zwölf weitere HIV-Patienten, die keine Antikörper erhielten, dienten als Kontrollgruppe.

Die Studie zeigte, dass die neutralisierenden Antikörper bei Personen, die sich erst vor kurzem angesteckt hatten, ziemlich gut wirkten. Hier konnte die relativ rasche Vermehrung der HI-Viren, wie sie nach Absetzen einer antiretroviralen Therapie normalerweise beobachtet wird, um einige Wochen verzögert werden. Bei Personen mit einer länger bestehenden HIV-Infektion hingegen war der Effekt deutlich geringer. Mit dieser Arbeit, welche im Mai 2005 in der renommierten Fachzeitschrift «Nature Medicine» veröffentlicht wurde, ist erstmals bewiesen worden, dass neutralisierende Antikörper in HIV-infizierten Menschen einen hemmenden Effekt auf HI-Viren haben.

Gemäss Huldrych Günthard ist eine solche

WENN SCHWULE HEIRATEN

Gleichgeschlechtliche Paare, Patchworkfamilien: Den vielfältigen Beziehungsformen steht ein Familienrecht gegenüber, das sich an der bürgerlichen Ehe orientiert. Das muss sich ändern, findet der Jurist Peter Breitschmid. Von Simona Ryser

Jörg steht im Trainer in der Wohnung. Er muss zum Eislauftraining. Doch zuerst setzt er sich mit Felix an den Stubentisch und trinkt noch einen Espresso. Die beiden leben im selben Haus in getrennten Wohnungen. Seit bald 16 Jahren sind sie ein Paar. «Wenn wir 20 Jahre schaffen, heiraten wir», lacht Jörg. Ab nächstem Jahr wäre das in der ganzen Schweiz möglich – 2007 tritt das Partnerschaftsgesetz in Kraft. Es erlaubt einem gleichgeschlechtlichen Paar, sich auf dem Zivilstandsamt eintragen zu lassen. 34 Artikel stark ist das neue Partnerschaftsgesetz und regelt Steuern, Erbschaft und Vorsorge des frischvermählten weiblichen oder männlichen Paares analog zur konventionellen Ehe.

Gleichgeschlechtliche Beziehungen, Patchworkfamilien, Lebensabschnittspaare – das heterosexuelle Ehebandnis ist nur eine von mehreren Varianten, das Privatleben unter Dach und Fach zu bringen. Die Gesellschaft hat sich verändert. Sollen die existenziellen Bedürfnisse heutiger Menschen abgesichert sein, müssen entsprechende gesetzliche Anpassungen her. Wie aber die entsprechenden rechtlichen Regelungen aussehen sollen, bereitet den Juristen Kopfzerbrechen. Peter Breitschmid von der rechtswissenschaftlichen Fakultät der Universität Zürich plädiert für ein flexibles Modell, das sämtliche lebensprägende Beziehungsformen zwischen zwei erwachsenen Personen berücksichtigen müsste. «Das Familienrecht muss sich lösen von der jahrzehntealten gesetzlichen Struktur, die sich auf Ehe-, Kindes- und Vormundschaftsrecht beschränkt», sagt der Professor für Familienrecht. Oft hinkt die Gesetzgebung dem wahren Leben hinterher. Das geltende Familienvermögens- und das Erbrecht etwa basiert weitgehend auf der Vorstellung der bürgerlichen Ehe des 19. Jahrhunderts. Freilich müssen neue soziale Lebensformen zuerst von einer breiteren Bevölkerung akzeptiert

werden, bevor sie rechtlich geschützt werden können. «Ein Gesetz bildet letztlich gesellschaftliche Mehrheitsauffassungen nach, insofern kann es nicht der vorausseilende Fortschritt sein», sagt Breitschmid. Vor 20 Jahren noch wäre das Partnerschaftsgesetz bei einer Abstimmung wohl nicht durchgekommen. Heutzutage ist das Verständnis in der Bevölkerung grösser.

EXISTENZIELLE ABSICHERUNG

Jörg und Felix sind froh über die Möglichkeit, ihre Lebensgemeinschaft eintragen und dadurch existenziell absichern zu können. Allerdings haben sie eine Registrierung noch nicht konkret ins Auge gefasst. Felix seufzt: «Der Vertrag regelt jene Situationen, von denen man sich wünscht, dass sie nie eintreffen», sagt der 44-jährige Sozialpädagoge, «deshalb schiebt man das Thema immer wieder vor sich her.» Auch die meisten heterosexuellen Konkubinatspaare unterschreiben keinen Vertrag, selbst wenn sie seit Jahren in derselben Wohnung leben und die De-Sede-Ecke, Hund und Auto teilen. Der Gang zum Zivilstandsamt steht ihnen zwar seit je offen – den wollen sie aber vielleicht gerade nicht gehen. Sei es aus antibürgerlichem Reflex, sei es aus steuerlichen Gründen. Kommt es zur Krise – Trennung, Krankheit, Unfall, Tod – kann durchaus der Fall ins existenzielle Loch drohen. Peter Breitschmid macht sich deshalb für eine minimale gesetzliche Regelung des Konkubinats stark: «Selbst bei einem Job profitiert man immerhin von einem arbeitsrechtlichen Minimalschutz, auch wenn man keinen Vertrag unterschrieben hat», sagt der Jurist, «doch gerade im intimsten, existenziellsten Bereich sind viele Menschen gänzlich schutzlos.» Oft bildet die jahrelange Beziehung nicht nur die emotionale, sondern auch die existenzielle Lebensgrundlage. Kommt es zur Auflösung, fallen die Partner

Studie nur machbar, wenn die Grundlagenforschung und die klinische Forschung eng zusammenarbeiten können. Eine wichtige Voraussetzung war auch die Schweizer HIV-Kohortenstudie, in der seit 20 Jahren viele Tausend HIV-infizierte Menschen teilnehmen. Für die Aids-Forschung ist diese Studie ein Glücksfall. Dadurch steht in der Schweiz etwa die Hälfte der HIV-positiven Menschen im Dienste der Forschung. Sie tragen damit direkt zum besseren Verständnis und zur Therapieoptimierung der HIV-Infektion bei.

AUSGEZEICHNETE FORSCHERIN

Für ihre Arbeiten mit neutralisierenden Antikörpern gegen HIV wurde Alexandra Trkola mit dem Forschungspreis 2006 der Elisabeth Glaser Pediatric Aids Foundation ausgezeichnet. Der mit rund 700 000 Dollar dotierte Preis ist eine der bedeutendsten Auszeichnungen weltweit auf dem Gebiet der HIV- und Aids-Forschung. Das Preisgeld wird Trkola helfen, ihre Studien fortzuführen. Als nächstes gelte es zum Beispiel herauszufinden, ob alle drei Antikörper oder nur ein Teil davon die Virenvermehrung unterdrückt haben. Auch die Frage, über welche Mechanismen sich Resistenzen gegen die neutralisierenden Antikörper gebildet haben, möchte sie klären. Diese Ergebnisse, obwohl zurzeit therapeutisch noch nicht umsetzbar, können ein Schritt in Richtung eines funktionierenden HIV-Impfstoffes sein.

Viele Experten sind mittlerweile der Ansicht, dass wahrscheinlich eine breite Palette von HIV-Vakzinen nötig ist. Inzwischen ist man mit den Zielen auch etwas bescheidener geworden. Eine Impfung muss nicht perfekt sein, schon ein Teilschutz wäre ein grosser Erfolg. Doch dies braucht noch einige Zeit, darüber sind sich auch die Optimisten unter den Fachleuten einig.

ZUSAMMENARBEIT Institut für Mikrobiologie der ETH Zürich, Polymun Scientific, Wien.

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds, Unterstützung durch die UBS AG im Auftrag eines Kunden, Gebert Rief Stiftung, FAIR Foundation.

VERANTWORTLICH Prof. Dr. Alexandra Trkola und PD Dr. Huldrych Günthard, Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, alexandra.trkola@usz.ch; huldrych.guenthard@usz.ch