

tet wurden. Wenn irgendwo das rechtliche Gehör unabdingbar ist, dann doch wohl in erster Linie im Strafverfahren.»

BESCHULDIGTE ANHÖREN

Die Forderung des Strafrechtsprofessors ist deshalb klar: jeder Beschuldigte sollte angehört werden – auch im Strafbefehlsverfahren. Eine Gesetzesänderung tue not. Und der Zeitpunkt, die Verfahrensregeln zu ändern, ist eigentlich günstig, sind doch die Kantone daran, sich von ihren eigenen 26 kantonalen Strafprozessordnungen zu verabschieden. Eine gesamtschweizerische Regelung für den Strafprozess ist in der Pipeline. Nur: Mit dem Entwurf des Bundesrates zur neuen Strafprozessordnung würde alles noch schlimmer, da der Anwendungsbereich des Strafbefehls erweitert werden soll, ohne dass der Angeschuldigte im Normalfall angehört würde. Der Strafrechtsprofessor setzt nun aufs Korrektiv des Parlaments. In diesem Herbst berät der Nationalrat als zweite Kammer über die neue einheitliche Strafprozessordnung.

Martin Killias' Korrekturvorschläge: Ein Strafbefehl soll ohne Anhörung nur mehr dann in Frage kommen, wenn der Beschuldigte den Sachverhalt anerkennt. Zudem dürfe sich der Staatsanwalt nicht mehr nur ausschliesslich auf den – oft lückenhaften – Polizeirapport stützen. «Dass ein Strafbefehl vor Gericht weitergezogen werden kann, bietet keinen Ersatz für die Anhörung durch die erste Behörde. Viele Angeschuldigte verstehen die juristische Formularensprache mit der Rechtsmittelbelehrung im Strafbefehl gar nicht. Der Angeschuldigte muss deshalb schon ganz zu Beginn des Verfahrens zu Wort kommen», sagt Killias, «nicht erst, wenn das Fehlurteil in den Köpfen schon gefällt ist.»

KONTAKT Prof. Martin Killias, martin.killias@rwi.uzh.ch, Rechtswissenschaftliches Institut der Universität Zürich

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds

DOPPELAGENTEN IM REICH DER VIREN

In der Latenzphase können den HI-Viren weder das Immunsystem noch Medikamente etwas anhaben. Marek Fischer will zeigen, mit welchen Tricks sich der Aids-Erreger vor den menschlichen Immunzellen versteckt. Von Matthias Meili

Im Keller des Universitätsspitals Zürich befinden sich Marek Fischers HIV-Labors. Freundliche Menschen in weissen Labormänteln gehen ein und aus, tragen Plättchen mit Zellkulturen bei sich oder holen ein Reagenzglas mit Nukleinsäuren ab, dem genetischen Material von Zellen und Viren. Hier unten versuchen Marek Fischer und seine Mitarbeiter einem der ausgebufftesten Krankheitserreger der Erdgeschichte auf die Schliche zu kommen: dem HI-Virus, das die Immunschwächekrankheit Aids auslöst. Fischer, der sich seit zehn Jahren intensiv mit dem Thema beschäftigt, ist dabei auf alles gefasst: «Alles, was man sich in den wildesten Träumen ausdenken kann, kommt.»

GUT VERSTECKT IN DER WIRTSZELLE

Eine der Strategien des HI-Virus ist die Latenzphase. In dieser Phase, die bald nach einer Neuinfektion einer Zelle eintritt, versteckt sich das Virus als unauffälliges Provirus im Erbgut der Wirtszelle und kann so jahre- bis jahrzehntelang verharren, bis es wieder ausbricht und die Wirtszelle zerstört. In seinem neuesten Projekt ist Fischer einem besonders perfiden Trick des HI-Virus auf der Spur: Das Virus bedient sich der natürlichen Virenabwehr der Wirtszelle – der sogenannten RNA-Interferenz –, um sich in den chromosomalen Schlupfwinkel zu verkriechen.

Bis zu 90 Prozent aller HIV-infizierten Zellen eines angesteckten Patienten befinden sich im Stadium der Latenz. Für die Immunabwehr sind die Angreifer so unsichtbar, weil das Virus nur noch als doppelsträngiger DNA-Abschnitt auf dem Chromosom der Wirtszelle integriert ist und dabei keine neuen Viruspartikel bildet. Auch die modernen antiviralen Medikamente, die gegen die Viruspartikel gerichtet sind und vor allem die Neuinfektion von gesunden Zel-

len verhindern, greifen in dieser Phase nicht. Studien haben gezeigt, dass die biologische Halbwertszeit einer latent infizierten Immunzelle bis 44 Monate dauern kann. Dies ist mit ein Grund, weshalb Aids zwar behandelt, aber noch nicht geheilt werden kann. Dann plötzlich, vermittelt von bestimmten Auslösern, wird die Virusproduktion wieder angekurbelt und der fatale Kreislauf von Viren-Produktion und deren Ausschüttung, der zum Tod der Wirtszelle führt, setzt ein.

«Man weiss heute viel über das aktive Virus, aber man weiss sehr wenig über die Latenzphase», sagt Marek Fischer. «Wie es in das Versteck abtaucht, aber auch wie das Virus diese Phase über Jahre hinweg aufrechterhalten kann, ist bisher ein Rätsel.» Wer gibt das Signal zum Abtauchen? Arbeitet das Virus mit einer molekularen Tarnkappe wie beim Eintritt in die Wirtszelle? Oder benutzt es bestimmte Zellen als trojanisches Pferd? Laut Fischers Arbeitshypothese ist das Virus noch raffinierter: Es usurpiert eines der wichtigsten antiretroviralen Werkzeuge der Zelle, die RNA-Interferenz, und versetzt sich damit selber in die Latenzphase. «Diese Idee ist zwar tollkühn, doch es gibt jetzt bereits einige Arbeiten, die unsere Arbeitshypothese stützen», erklärt er.

Die RNA-Interferenz (Abk.: RNAi) ist eine erst kürzlich entdeckte molekulare Maschinerie der Zelle. Mit ihrer Hilfe kontrolliert sie die Aktivität von Genen oder schaltet sie sogar ganz ab. Im Zellkern liegen die Gene ja als definierte Abfolge von Nukleinsäurebausteinen vor, wobei der gesamte DNA-Doppelstrang beim Menschen drei Milliarden Bausteine lang ist. Ein Gen kann aus hunderten bis tausenden Bausteinen bestehen. Damit ein Gen aber aktiv werden kann, muss die auf diesem Gen im Zellkern enthalte-



Mehr Wissen über die Latenzphase des HI-Virus könnte künftig zu wirkungsvolleren Medikamenten gegen Aids führen.

ne Information in eine transportfähige Boten-RNA (engl.: MessengerRNA oder mRNA) übersetzt werden. Diese wird aus dem Zellkern in die Zellflüssigkeit gebracht, wo die Proteinfabriken der Zelle die Information der Boten-RNA ablesen und in ein funktionierendes Protein übersetzen. Bei der RNA-Interferenz wird dieser Prozess gezielt blockiert, indem aus dem Gen neben der Boten-RNA noch weitere viel kürzere RNA-Abschnitte hergestellt werden. Diese führen über einen komplizierten und streng regulierten Pfad zur gezielten Zerstörung der komplementären Boten-RNA des entsprechenden Gens. Der Überbegriff der zumeist 21 Basenpaare kurzen RNA-Abschnitte heisst Mikro-RNA (miRNA), wobei es verschiedene Klassen wie siRNA (small interfering RNA) oder dsRNA (doppelsträngige RNA) gibt.

Doch was hat das nun mit dem HI-Virus zu tun? Dass Zellen über den RNA-Interferenz-Pfad Viren bekämpfen, ist bekannt. Die angegriffene Zelle produziert Mikro-RNA, die auf Virus-Gene passen, und kann diese Gene so inaktivieren. Ähnliches könnte beim Abtauchen in die Latenzphase vor sich gehen, glaubt Marek Fischer. Die entscheidende Frage ist, ob die Mikro-RNA von der Wirtszelle oder vom Virus gebildet werden. «Wenn diese Werkzeuge vom Virus selber stammen, dann weist das darauf hin, dass das Virus die Maschinerie der Zelle in raffiniertester Weise ausnutzt, um seine Gene abzuschalten und sich zu verstecken», erklärt Marek Fischer. Dass die Annahme kein Luftschloss ist, konnte vor kurzem eine französische Forschergruppe um Robinson Triboulet in Montpellier zeigen. Sie konnten in einer Arbeit vom März dieses Jahres in HIV-infizierten Zellen tatsächlich virencodierte Mikro-RNA nachweisen.

Der RNA-Interferenz-Pfad wird zudem von gewissen Eiweissen reguliert, die auch bei der Produktion der HI-Viren eine wichtige Rolle spielen, so zum Beispiel das Virus-Protein TAT oder ein zelluläres Eiweiss namens TRBP. Beide beeinflussen die Verarbeitung von MikroRNA, beide spielen aber auch bei der Aktivierung der Virus-Gene eine Rolle. Doch nicht genug: Die menschlichen Immunzellen haben noch ein weiteres Abwehrdispositiv zur Verfügung, den so genannten PKR/Interferon-Pfad. Auch in die-

sem Pfad spielt TRBP eine wichtige Rolle. Die Virusabwehr der Zelle und der Lebenszyklus des Virus sind somit eng aneinander gekoppelt. Keine Tarnung also und keine trojanischen Pferde, die das HI-Virus benutzt, sondern Doppelagenten.

In seinem Projekt möchte Marek Fischer mit seinen vier Mitarbeitern nun Licht in dieses dunkle Spiel bringen. Einerseits werden die Zürcher HIV-Forscher das RNA-Interferenz-System von latent infizierten Zellen künstlich blockieren und überprüfen, ob virale Elemente die Maschinerie tatsächlich wieder anwerfen, etwa um in der Latenzphase zu verharren. Andererseits wollen die Forscher mit eigens entwickelten molekularbiologischen Methoden noch intensiver nach viruscodierten Mikro-RNA suchen.

IMMER NEUE ANSTECKUNGEN

Für Marek Fischer geht es dabei vor allem um Grundlagenforschung mit dem Ziel, die Strategien von Viren besser kennen zu lernen. Andererseits könnten die Ergebnisse auch zu neuen Ansätzen für noch bessere Medikamente führen. Für Fischer, der sich neben seiner Forschungstätigkeit alle zwei Wochen in der Aids-Beratung engagiert, ist diese praxisrelevante Dimension seiner Arbeit sehr wichtig. Denn trotz den erfolgreichen antiretroviralen Kombinationstherapien ist der Erreger noch nicht besiegt. Selbst in der Schweiz stecken sich noch immer rund 700 Personen jährlich mit dem HI-Virus an. Und 2006 sind gemäss Bundesamt für Gesundheit wieder 55 Menschen an Aids gestorben. «Die heute wirksamen Medikamente bewirken vor allem, dass weniger Viren im Blut sind, in dem sie deren Vermehrung blockieren oder den Eintritt in die Zellen verhindern. Das ist sicher wichtig. Eine wirkliche Heilung wird jedoch erst möglich, wenn wir auch die Latenzphase in den Griff bekommen.»

KONTAK PD Dr. Marek Fischer, marek.fischer@usz.ch, Prof. Dr. Huldrych Günthard, huldrych.guenthard@usz.ch, Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds



Wie entwickelt sich das Nervensystem? Untersuchun