

MED-INFO

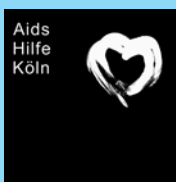
Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

2015

Heilung

Durch die heutzutage zur Verfügung stehenden guten Behandlungsmöglichkeiten ist die HIV-Infektion inzwischen von einer tödlichen Bedrohung zu einer chronischen Infektion geworden. Die meisten Infizierten können hiermit gut leben. Dennoch ist das Fernziel nicht eine dauerhafte Behandlung, sondern eine Heilung.

 Deutsche
AIDS-Hilfe



Was bedeutet „Heilung“?

Beim Thema „Heilung von HIV“ stellt sich aber zunächst einmal die Frage, was der Begriff eigentlich genau meint. In den Medien finden sich dazu mehrere Schlagwörter:

- „sterilizing cure“ meint dabei die „echte“ Heilung, d.h. die Entfernung aller potenziell infektiösen Viren aus dem Körper.
- „functional cure“, wird in Anlehnung an die Krebsmedizin auch als „Remission“ bezeichnet. Dies meint einen Zustand, bei dem zwar noch Viren bzw. deren Erbmateriale im Körper vorhanden sind, diese sich aber auch ohne die Einnahme von Medikamenten nicht mehr vermehren können. Damit wäre der Betroffene auch nicht mehr infektiös.

Mit beiden Ansätzen ließe sich HIV theoretisch langfristig besiegen. Die Methode müsste allerdings möglichst nebenwirkungsarm und vor allem kostengünstig sein, um möglichst vielen Menschen flächendeckend zur Verfügung stehen zu können.

Wo liegen die Schwierigkeiten?

Bei all den Anstrengungen, die in den letzten Jahren und Jahrzehnten unternommen wurden, stellt sich die Frage, weshalb es bis heute keine massentaugliche Heilung von HIV gibt.

HIV gehört zu einer bestimmten Gruppe von Erregern, die als „Retroviren“ bezeichnet werden. Das bedeutet, dass sie nicht nur in Körperzellen eindringen und diese für ihre Zwecke „umprogrammieren“, sondern zusätzlich bauen diese Viren auch noch ihre eigenen Baupläne, das Erbmateriale, in das menschliche Erbgut unserer Zellen ein. Und zwar ausgerechnet auch in besonders langlebige Zellen, die praktisch genau so alt werden wie wir selbst. Solange auch nur eine dieser Zellen mit eingebautem HIV-Erbmateriale in unserem Körper verbleibt, kann die Infektion nach Absetzen der HIV-Medikamente wieder aufflammen, das heißt, dass die Viren sich erneut vermehren. Für eine dauerhafte Heilung müsste man also einen Weg finden, entweder alle diese Zellen zu eliminieren oder das Virus-Erbmateriale zu 100% aus diesen Zellen zu entfernen. Dies würde der berühmten Suche nach nicht nur einer Stecknadel im Heuhaufen, sondern nach Millionen Stecknadeln in Milliarden Heuhaufen entsprechen.

Trotz dieser vielen entmutigenden Tatsachen, gibt es Befunde, die Grund zum Optimismus geben. Schließlich ist die Heilung von HIV in mindestens einem Fall gelungen:

Der „Berliner Patient“

grundsätzlich möglich ist. Leider ist die angewandte Methode jedoch nicht tauglich für die breite Anwendung.

Timothy Brown hatte neben seiner HIV-Infektion eine aggressive Form eines Blutkrebses, eine akute Leukämie. Diese Art von Erkrankung behandelt man, indem durch eine Bestrahlung und eine intensive Chemotherapie versucht wird, alle Krebszellen abzutöten. Diese Therapie greift jedoch auch die Knochenmarks-Stammzellen im Knochen an und vernichtet sozusagen die „Blutzellen-Fabrik“ des Körpers. Da ein Mensch ohne Blutzellen-Produktion auf kurz oder lang nicht mehr lebensfähig ist, ersetzt man durch eine Transplantation das Knochenmark des Erkrankten durch das gesunde Knochenmark eines Spenders. Dieses baut dann ein neues blutbildendes System und damit auch ein neues Immunsystem auf. Diese Methode ist allerdings oft mit Komplikationen behaftet und hat eine Sterblichkeit von etwa einem Drittel der Patienten zur Folge. Timothy Brown entschied sich dennoch, das Risiko einzugehen.

An dieser Stelle kam seinem behandelnden Arzt, Prof. Hütter, eine außergewöhnliche Idee. Warum nicht einen Stammzellspender suchen, bei dem nicht nur die Gewebemerkmale passen, sondern der auch noch eine genetische Resistenz gegen eine HIV-Infektion hat? Bei etwa einem Prozent der Bevölkerung findet man eine Veränderung im Erbgut, ihnen fehlt durch einen genetischen Defekt ein bestimmtes Oberflächeneiweiß (CCR5) der CD4-Zellen. HIV braucht dieses Oberflächeneiweiß für das Andocken an die Zelle. Betroffene Menschen können sich praktisch nicht mit HIV infizieren, sie sind HIV-resistent. Ansonsten sind diese Menschen, soweit man heute weiß, durch das Fehlen von CCR5 nicht beeinträchtigt. Ein solcher Spender wurde gesucht und gefunden. Niemand aber konnte voraussehen, wie sich die Übertragung von HIV-resistenten Stammzellen auf einen bereits HIV-Infizierten auswirken würde. Nach der Bestrahlung, der Chemotherapie und der anschließenden Übertragung der Stammzellen wurde beschlossen, die HIV-Therapie abzusetzen und man wartete ab.

Das Ergebnis übertraf die kühnsten Hoffnungen der Forscher. Denn es passierte – Nichts! Die Viruslast blieb unter der Nachweisgrenze, selbst mit den empfindlichsten Messmethoden war kein Virus mehr zu entdecken. Man begann Gewebeprobe zu entnehmen. Doch egal wo man suchte, im Darm, in Lymphknoten, ja sogar im Gehirn – man fand kein HIV mehr. Trotzdem blieben die Forscher skeptisch.

Denn man wusste, dass der Patient bereits vor seiner Behandlung Viren im Blut hatte, die nicht den CCR5-Rezeptor benutzen sondern eine andere Eintrittspforte wählen, den CXCR4-Rezeptor. Diese Viren hätten sich theoretisch vermehren müssen. Taten sie aber nicht. Und niemand weiß, warum. Vielleicht waren durch die Bestrahlung und die Chemotherapie tatsächlich alle Zellen, die mit diesen Viren infiziert waren, vernichtet worden. Vielleicht war es auch die Immunreaktion der übertragenen Zellen gegen die (virusinfizierten) Zellen des „alten“

Nach heutigem Wissensstand gelang es erstmals bei dem Amerikaner Timothy Ray Brown eine HIV-Infektion zu heilen. Dies gibt Grund zu der Annahme, dass eine Heilung zumindest

Immunsystems, eine sogenannte „graft versus host reaction“, GvHR. Ungeachtet der Gründe ist nach mittlerweile mehreren Jahren bei Timothy Brown noch immer keine Spur von HIV nachweisbar. Er gilt inzwischen offiziell als „geheilt“. Wie jedoch bereits eingangs erwähnt, ist diese Methode nicht nur wegen der exorbitant hohen Kosten sondern auch und vor allem wegen der unakzeptabel hohen Komplikationsrate nicht für den breiten Einsatz geeignet. Darüber hinaus müssen Patienten nach Stammzelltransplantationen in der Regel lebenslang Medikamente einnehmen, die das Immunsystem unterdrücken, sogenannte Immunsuppressiva. Diese sind notwendig, um eine Reaktion des Immunsystems, das ja aus körperfremden Stammzellen entstanden ist, gegen den eigenen Körper zu unterdrücken. Man ersetzt also eine Art von Pillen, die HIV-Medikamente, gegen eine andere, die Immunsuppressiva, die meist deutlich mehr Nebenwirkungen haben. Aber immerhin wurde damit bewiesen, dass es prinzipiell möglich ist einen HIV-Infizierten zu heilen.

Geht es auch einfacher? Die „Bostoner Patienten“

Dieser Beweis der Heilung von Timothy Brown hat die Forschung ungemein beflügelt. Es wird mittlerweile nach Wegen gesucht, wie dieses Ergebnis einfacher, kostengünstiger und mit weniger Risiken erreichen werden kann. Auch wenn bis heute nicht endgültig geklärt ist, warum Timothy Brown überhaupt geheilt werden konnte. Aufschluss geben aber die Daten der beiden „Bostoner Patienten“, bei denen es ebenfalls nach einer Knochenmarktransplantation zunächst zu einer Remission gekommen war. Bei beiden gab es aber wichtige Unterschiede zum „Berliner Patienten“:

- die verabreichte Chemotherapie war weniger aggressiv
- sie erhielten keine Bestrahlung
- das Spenderknochenmark hatte keine CCR5-Genveränderung, die neuen Zellen waren also nicht resistent gegen HIV
- die HIV-Therapie wurde nicht sofort, sondern erst 2,8 bzw. 4,5 Jahre nach der Transplantation abgesetzt.

Im ersten Fall kam es nach 80 Tagen zum Wiederanstieg der Viruslast, im zweiten Fall nach über 200 Tagen.

Vermutlich war es bei Timothy Brown die Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung, die den Vorrat an infizierten, aber „schlummernden“ Zellen zunächst dramatisch reduziert hat. Die Reaktion des transplantierten „neuen“ Immunsystems gegen noch verbliebene, infizierte Immunzellen dürfte diesen Vorrat noch weiter vermindert haben. Da nun die neuen Zellen des

Immunsystems bei Timothy Brown durch ihre genetische Veränderung gegen HIV resistent sind, können sich eventuell noch vorhandene Viren nicht wieder in einem neu angestoßenen Infektionszyklus im Körper ausbreiten.

Die beiden „Bostoner Patienten“ zeigen aber ein grundsätzliches Problem der Forschung auf: Bevor man bei den beiden Patienten die HIV-Therapie absetzte, wollte man sicherstellen, dass kein Virus mehr nachweisbar war. Doch was heißt das genau? HIV bzw. das Erbmateriale des Virus kann im Körper in vier unterschiedlichen Formen auftreten.

Hinzu kommt, dass HIV bei seiner Vermehrung viele Fehler macht. Man geht davon aus, dass etwa 80% der gebildeten Viren wegen solcher Fehler nicht weiter vermehrungsfähig sind. Die RNA bzw. DNA dieser Viren ist aber dennoch nachweisbar, obwohl sie für den weiteren Infektionsverlauf keine Rolle spielen.

Im Prinzip muss man die Tests auf alle unterschiedlichen Formen des HIV-Erbmaterials in allen infizierbaren Zellen durchführen. Also nicht nur in Zellen des Bluts, sondern beispielsweise auch in Zellen des Darms, der Lunge, der Leber und des Gehirns.

Die angewendeten Nachweisverfahren haben alle gewisse Nachweisgrenzen. Dies bedeutet, dass eine Testmethode nur innerhalb bestimmter Mengengrenzen eine verlässliche Aussage erlaubt. Zu viel oder zu wenig verhindern, dass ein Arzt aus dem Ergebnis Rückschlüsse auf die exakte Menge ziehen kann.

Es ist also mit den heute zur Verfügung stehenden Tests gar nicht möglich festzustellen, ab wann auch das letzte Virus aus dem Körper entfernt wurde. Und deshalb kann auch nicht gesagt werden, ab wann es ohne Risiko möglich ist die HIV-Therapie abzusetzen. Denn im Prinzip reicht eine einzige verbliebene infizierte Zelle aus, um die Infektion neu aufflammen zu lassen, das heißt einen neuen Vermehrungszyklus von HIV in Gang zu setzen.

Auf der anderen Seite muss ein Nachweis von HIV nicht unbedingt bedeuten, dass der Patient noch nicht geheilt ist. Solange nur noch defekte, also nicht vermehrungsfähige Viren vorhanden sind, kann keine weitere Infektion von Zellen und auch keine Übertragung auf andere Menschen mehr stattfinden. Eine Unterscheidung zwischen ansteckungsfähigen und defekten Viren ist heute jedoch nicht ohne weiteres möglich. Der einzig verlässliche Test besteht im Absetzen der Behandlung. Steigt die Viruslast dann wieder an, war der Patient ganz offensichtlich nicht geheilt.

Wie lange es nach dem Absetzen der Medikamente bis zum Anstieg der Viruslast dauert, kann dabei sehr unterschiedlich sein und unter Umständen lange dauern. Dies liegt daran, dass die besonders langlebigen CD4-Gedächtniszellen normalerweise ruhen und ihren Stoffwechsel nur auf Sparflamme betreiben. Unter solchen Umständen kann sich HIV in ihnen nicht vermehren. Jede Gedächtniszelle wartet darauf einem ganz bestimmten Erreger zu begegnen. Je nach dem kann es Jahre oder sogar Jahrzehnte dauern, bis diese Gedächtniszelle dann wieder aktiviert wird – und damit auch HIV. Vielleicht passiert es überhaupt nicht mehr, vielleicht schon nach wenigen Tagen. Dieser Prozess ist also stark vom Zufall abhängig und deshalb nicht wirklich vorhersehbar.

Damit ergibt sich ein praktisches Problem: Selbst wenn die Viruslast nach Absetzen der Medikamente nicht wieder ansteigt – ab wann ist dann ein Patient als „geheilt“ zu bezeichnen? Theoretisch ist es nicht ausgeschlossen, dass auch bei Timothy Brown die Viruslast irgendwann wieder ansteigt.

Erst geheilt – dann wieder nicht: Das „Mississippi Baby“

Das „Mississippi Baby“ ist ein anderes Beispiel einer vermeintlichen Heilung, die sich leider als Fehlschlag herausstellte. Das Kind war 2010 von einer HIV-positiven Mutter zur Welt gebracht worden. Da ihre HIV-Infektion erst während der Geburtseinleitung entdeckt wurde, hatte sie keine Behandlung erhalten.

30 Stunden nach der Geburt wurde beim Kind eine HIV-Therapie begonnen. Tests hatten ergeben, dass das Kind definitiv HIV-infiziert war. Das Baby erhielt die HIV-Therapie 18 Monate lang. Danach verschwand die Mutter, brachte das Kind nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen und gab dem Kind auch keine Medikamente mehr. Fünf Monate später erschien sie mit ihrem Kind wieder in der Ambulanz. Zu diesem Zeitpunkt lag die Viruslast des Kindes ohne Therapie unter 20 Kopien/ml, war also nicht nachweisbar. Zwei Jahre später war die Viruslast bei dem nun vier Jahre alten Kind bei einer Routineuntersuchung wieder nachweisbar und die CD4-Zellzahl war erniedrigt. Aus diesem Grund wurde wieder eine HIV-Therapie begonnen.

Auch in diesem Fall muss man davon ausgehen, dass einige wenige Zellen als Reservoir, das heißt als eine Art Vorratskammer, dienen. Die Aktivierung dieser Zellen erfolgt mehr oder weniger zufällig und so dauerte es zwei Jahre, bis die HIV-Infektion wieder aufflammte. Leider gibt es zur Zeit kein Verfahren, das vorhersagen kann, ob jemand wirklich geheilt ist oder ob sich die Viren nach unbestimmter Zeit wieder vermehren werden. Das ist momentan eines der ganz großen Probleme der Heilungsforschung. Denn letztendlich wird man in Studien zu diesem Thema die HIV-Therapie irgendwann absetzen müssen. Es wäre schön zu wissen, bei welchen Patienten man das gefahrlos tun kann. Zwar bringt eine kurzfristige Vermehrung des Virus in aller Regel nicht gleich um, aber jede Vermehrung des Virus wird auch neue, langlebige Zellen infizieren und damit das Reservoir wieder vergrößern. Dazu kommt, dass die Virusvermehrung mit Entzündungsreaktionen einhergeht und so beispielsweise ein Herzinfarkt ausgelöst werden kann.

Die Hoffnung beruht also darauf, dem Immunsystem beizubringen, die verbleibenden Viren selbst in Schach zu halten und so an der Vermehrung zu hindern. Ähnliches funktioniert bei vielen anderen chronischen Virusinfektionen. Die Infektion ist dann zwar vorhanden, wird jedoch vom Immunsystem beherrscht und löst dadurch beim Betroffenen keine Symptome aus.

„Post-Treatment Controller“

Der Begriff „Post-Treatment-Controller“ bezeichnet das im letzten Abschnitt geschilderte Phänomen, dass Infizierte nach Absetzen der Medikamente die Infektion erfolgreich in Schach halten können.

Daten hierzu liefert die VISCONTI-Studie („Virological and immunological studies in controllers after treatment interruption“). Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten untersucht, die innerhalb von 10 Wochen nach der Infektion behandelt worden waren, also eine sehr frühe Behandlung erhielten. Diese Behandlung wurde im Durchschnitt etwa drei Jahre durchgeführt. Danach wurde die Behandlung abgesetzt. Bei 14 der untersuchten Patienten war auch Monate bis Jahre nach Absetzen der Therapie keine oder nur eine sehr geringe Viruslast messbar. Die Zeitspanne nach Absetzen der Therapie betrug im Durchschnitt etwa siebeneinhalb Jahre. Die Viruslast lag bei allen Patienten unter 400 Kopien/ml, und bei 12 der 14 auch unter 50 Kopien/ml.

Ein möglicher Einwand wäre, dass in der Studie sogenannte „Elite-Controller“ vorschnell behandelt wurden. Diese Patienten hätten das Virus vielleicht auch ganz ohne Therapie unter Kontrolle gebracht.

Dagegen spricht aber die Häufigkeit: Die Autoren geben an, dass bis zu 15% der frisch Infizierten, deren Behandlung innerhalb der ersten 10 Wochen nach der Infektion begonnen wird, langfristig zu „Controllern“ werden. Das sind deutlich mehr, als man „Elite-Controller“ erwarten dürfte. Hinzu kommt noch, dass die Post-Treatment-Controller in der VISCONTI-Studie ein deutlich anderes immunologisches Profil haben, als es typischerweise bei Elite-Controllern vorliegt. Ihre zelluläre Abwehr gegen HIV ist nicht deutlich stärker ausgeprägt als bei „üblichen“ HIV-Infizierten. Wie schaffen sie es dennoch, HIV in Schach zu halten?

Hier spielen vermutlich mehrere Faktoren eine Rolle:

- durch die sehr frühe Therapie wird die Ausbreitung von HIV in langlebige Zellen verringert. Tatsächlich findet man bei den Controllern nur sehr wenig HIV in solchen langlebigen Gedächtniszellen des Immunsystems
- gerade die Zellen, die HIV bekämpfen können, werden bei einer HIV-Infektion normalerweise als erstes infiziert und zerstört. Durch die Frühtherapie bleibt vermutlich ein großer Teil dieser wichtigen Abwehrzellen erhalten
- die massive Immunaktivierung und Entzündung, die normalerweise mit einer HIV-Infektion einhergeht, wird verhindert. Aus Untersuchungen weiß man, dass dies ein wichtiger Faktor ist um das Gleichgewicht zwischen Virus und Immunsystem zu Gunsten des Immunsystems zu beeinflussen

Dennoch werden nicht alle früh therapierten HIV-Infizierten zu Controllern. Es gibt also wohl noch zusätzliche Faktoren, die zu einem günstigen Ausgang beitragen.

Vermutlich wird langfristig also ein Kombinationsansatz nötig sein, um chronisch HIV-Infizierte heilen zu können. Dazu könnten folgende Faktoren beitragen:

- Unterdrückung der HIV-Infektion durch eine Kombinationstherapie
- Verkleinerung des Reservoirs
- unterstützende Maßnahmen zur Kontrolle verbliebener latenter (verborgener) Viren

Zu diesen drei Punkten gibt es inzwischen sehr konkrete Ideen. Als am besten umsetzbar hat sich die Kombinationstherapie erwiesen. Bei den meisten HIV-Infizierten kann sie die Viruslast innerhalb weniger Wochen unter die Nachweisgrenze senken.

Zur Verkleinerung des Reservoirs werden derzeit verschiedene Methoden diskutiert:

„Shock and kill“

Meist geht es dabei darum, die im Erbgut „schlummernden“, „latenten“ Viren zu aktivieren und sie damit für die HIV-Therapie und für das Immunsystem angreifbar zu machen („shock and kill“). Das klingt verlockend einfach, ist aber in der Realität schwer umsetzbar. Um die Gedächtniszellen auf breiter Front zu aktivieren, ist eine massive Aktivierung des Immunsystems mit einer ebenso massiven Entzündungsreaktion nötig – in etwa vergleichbar mit einer Blutvergiftung (Sepsis). Das würde ein Großteil der Patienten nicht überleben. Also ist man nun auf der Suche nach Methoden, wie man die Gedächtniszellen „sanft“ aufwecken könnte, ohne den Patienten diesem Risiko auszusetzen. Dies könnte auf verschiedenen Wegen möglich sein. So hat man inzwischen mit verschiedensten Substanzen wie Immunglobulinen (auf das Immunsystem einwirkende Eiweißmoleküle), Rheumamedikamenten und einer Reihe von Krebsmedikamenten zeigen können, dass sie zu einer Aktivierung von Gedächtniszellen führen. Allerdings gibt es auch hier wieder einige Dinge zu beachten: Bei dieser Aktivierung können „versehentlich“ auch andere ruhende Viren wie z.B. Herpes, CMV (Cytomegalievirus) oder auch im menschlichen Erbgut abgelegte virale Altlasten, sogenannte „humane endogene Retroviren= HERVs“, oder ruhende Krebszellen aufgeweckt werden. Hier gilt es also, sehr vorsichtig vorzugehen und einen Schritt nach dem anderen zu erforschen um die Patienten keinem unkalkulierbaren Risiko auszusetzen. Momentan ruhen große Hoffnungen auf einer Gruppe von Substanzen, die als Histon-Deacetylase-Inhibitoren= HDACi bezeichnet werden. Histone sind Eiweiße im Zellkern, um die das Erbmateriale wie auf Spulen aufgewickelt ist. Um

Gene ablesen zu können (also zu aktivieren), muss die DNA für kurze Zeit von den Histonen gelöst werden. Dies wird normalerweise durch das Anhängen von Essigsäureresten (Acetylreste) eingeleitet. Werden diese Acetylreste durch das Enzym Histon-Deacetylase wieder entfernt, ist die DNA gleichsam verschlossen und wird nicht mehr abgelesen. Durch die Hemmung dieses Enzyms kann also die Ablesung von Genen und damit auch von HIV-Erbmaterial ausgelöst werden. Erste Versuche in dieser Richtung unternahm man mit Valproinsäure, einem Mittel gegen epileptische Anfälle und Vorinostat, einem Krebsmedikament. Beide konnten in Laborexperimenten zwar die Expression von HIV steigern, beim Einsatz an Patienten sah man allerdings keine entscheidenden Veränderungen, dazu war die Wirksamkeit beider Substanzen zu schwach. Mit stärkeren HDAC-Inhibitoren wie Panobinostat oder Romidepsin sah man vereinzelt einen leichten Anstieg der Viruslast trotz der HIV-Behandlung, was für eine Freisetzung von Viren aus Reservoirs sprach. Trotzdem verringerte sich die Größe des Reservoirs nicht. Dies spricht dafür, dass wohl das „Shock“ funktioniert, aber mit dem „Kill“ hapert es noch. Allerdings ist noch unklar, was dies langfristig für Folgen haben könnte. Schließlich sind die CD4-Gedächtniszellen das Langzeitgedächtnis unseres Immunsystems. Werden viele dieser Zellen vernichtet, verlieren wir womöglich den Schutz gegen eine Vielzahl von Krankheiten, die wir bereits durchgemacht haben oder gegen die wir geimpft wurden. Nicht zuletzt sind einige der HDAC-Inhibitoren mutagen, das heißt sie können Veränderungen im Erbmaterial und damit möglicherweise Krebs auslösen. Hier muss die langfristige Sicherheit dieser Substanzen sehr kritisch überwacht werden.

Auf Grund der mannigfaltigen Probleme des „shock and kill“-Ansatzes setzen einige Forscher auf eine Variante der Methode, die sich beim „Berlin-Patient“ als erfolgreich erwiesen hat: Bei Timothy Brown trugen vermutlich die übertragenen Stammzellen mit einem Defekt im Gen für den CCR5-Rezeptor entscheidend zum Erfolg bei. Vielleicht könnte man durch eine gentechnische Veränderung auch die CD4-Zellen von bereits HIV-Infizierten gegen HIV wappnen?

Gentechnologische Verfahren

Heute stehen drei Methoden zur Verfügung, mit denen sehr gezielte Eingriffe ins Erbgut möglich sind:

– Zinkfinger-Nukleasen: Mit ihnen lassen sich an genau definierten Stellen im Erbgut Schnitte setzen. Diese werden zwar anschließend vom Reparatursystem des Körpers „geflickt“, aber dabei werden zusätzliche Bausteine ins Erbmaterial gleichsam als „Klebstoff“ eingefügt, so dass ein Gen dadurch inaktiv werden kann. Auf diese Weise lässt sich prinzipiell auch das Gen für den CCR5-Rezeptor abschalten (HIV könnte dann nicht mehr in die Zelle gelangen). Erste Studien, bei denen nur CD4-Zellen verändert wurden, waren erfolgreich. Allerdings sterben diese CD4-Zellen nach einigen Wochen ab. Für einen langfristigen Erfolg müssten also Stammzellen verändert werden. Doch bevor man diesen Schritt wagt, müssen noch

weitere Daten zur Sicherheit der Methode gesammelt werden. So fand man z.B. heraus, dass die Zinkfingernukleasen in 2% der Zellen nicht nur das Gen für den CCR5-Rezeptor stilllegten, sondern auch für den nahe verwandten CCR2-Rezeptor. Dieser Nebeneffekt könnte weitere, unerwünschte Wirkungen nach sich ziehen.

- CRISPR/Cas ist eine neuere Methode, die es nicht nur erlaubt, ein Gen an einer bestimmten Stelle zu schneiden, sondern auch, an dieser Stelle ein anderes Gen einzufügen, z.B. für ein – wie auch immer geartetes – „anti-HIV-Gen“. Damit lassen sich zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen: Die Immunzellen werden resistent gegen HIV und bilden zusätzlich noch einen Faktor, der HIV bekämpft.
- TALEN sind ebenfalls „genetische Scheren“, die an definierten Stellen Gene durchschneiden und damit inaktivieren können. Allerdings sollen sie dabei genauer vorgehen als z.B. die Zinkfinger-Nukleasen.

Die Fortschritte der Gentechnik erlauben heute zielgerichtete Eingriffe ins Erbmaterial, wie wir sie bisher nicht kannten. Gerade bei Eingriffen in das Erbgut von Stammzellen ist aber höchste Vorsicht geboten, da diese ein Leben lang erhalten bleiben und ihre Veränderungen unter Umständen auch die nachfolgende Generation betreffen können, wenn beispielsweise Keimbahnzellen verändert wurden.

Eine andere Idee sieht vor, in HIV-infizierten Zellen ein Enzym zu produzieren, das das Erbmaterial von HIV wieder aus dem menschlichen Erbgut herausschneidet. Dazu bieten sich im Prinzip die oben genannten Methoden an. Zu diesem Zweck sind aber noch weitere, hoch spezifische Enzyme entwickelt worden, allen voran die TRE-Rekombinase. Mit ihr ist es in Zellkulturen und auch schon im Mausmodell gelungen, infizierte Zellen von HIV zu befreien. Das Enzym ist dabei so maßgeschneidert, dass es nur in HIV-infizierten Zellen überhaupt aktiv wird. Doch auch hier gibt es noch einige Probleme: Jede infizierte Zelle muss mit diesem Enzym behandelt werden. Noch ist nicht klar, wie man das erreichen könnte. Außerdem können pro Zelle mehrere Kopien von HIV, manchmal bis zu einigen hundert, integriert sein und jede einzelne davon muss entfernt werden. Und nicht zuletzt macht es die unglaubliche genetische Vielfaltigkeit von HIV extrem schwer, alle möglichen Varianten sicher zu erkennen und zu entfernen. Die bisherigen Experimente fanden nur mit genau definierten Laborstämmen von HIV statt, in der „freien Wildbahn“ dürfte es ungleich schwieriger werden.

Trotz aller beschriebenen Probleme kann man die Prognose wagen, dass Gentechnik in der einen oder anderen Form bei der Heilung von HIV beteiligt sein wird. Es müssen aber noch Wege gefunden werden, die dafür nötigen Werkzeuge irgendwie ins Innere der infizierten Zellen zu bringen. Dafür bieten sich sogenannte Vektoren an. So nennt man gentechnisch veränderte Viren, die im Labor künstlich zu einem bestimmten Zweck umgebaut wurden und Erbgut transportieren, das ihnen von Wissenschaftlern mit auf den Weg gegeben wird. Dies ist

beispielsweise mit HI-Viren als Ausgangsmaterial möglich. Diese würden bereits von Natur aus dieselben Zielzellen erreichen, wie „echtes“ HIV. Dort könnten sie die heilenden Werkzeuge als genetische „Blaupause“ in die Zellen bringen, wo sie von der Zelle selbst gebaut werden und ihre Wirkung entfalten können.

Antikörper

Viele HIV-Infizierte bilden irgendwann im Verlauf der Infektion wirksame Antikörper, dies aber in der Regel viel zu spät. Diese Antikörper können immer nur eine begrenzte Anzahl von verschiedenen Virustypen neutralisieren. Das Virus verändert sich aber schneller als das Immunsystem Schritt halten kann. Nur einigen wenigen Infizierten gelingt es, diese „breit neutralisierenden Antikörper“ (broadly neutralizing antibodies, bnAb) frühzeitig zu bilden und damit das Virus an der Vermehrung zu hindern. Wenn nur wenige verschiedene Viren vorliegen, sind diese Antikörper hocheffektiv. Es könnte also durchaus sein, dass man mit diesen Antikörpern eine funktionelle Heilung erreichen könnte, wenn vorher das Reservoir entsprechend verkleinert wurde und die Vielfaltigkeit der Viren verringert wurde.

Solche Antikörper kann man „von außen“ als Infusion verabreichen. Dies müsste aber alle paar Wochen wiederholt werden, da der Körper diese Eiweiße im Laufe der Zeit abbaut. Eine andere Möglichkeit, ist, den Körper durch eine sogenannte therapeutische Impfung in die Lage zu versetzen, diese Antikörper selbst zu bilden. Das wäre eine optimale Lösung, denn eine solche Impfung müsste eigentlich nicht nur das Fortschreiten der Erkrankung verhindern, sondern auch vorbeugend wirksam sein und damit eine HIV-Infektion verhindern können. Auch hier sind in letzter Zeit große Fortschritte erzielt worden. Zum einen können moderne Impfhilfsstoffe (Adjuvantien) die Impfantwort deutlich verbessern, zum anderen scheint es inzwischen möglich, aus einem vorhandenen Antikörper das passende Impf-Antigen zu entwickeln. Erste Studien in diese Richtung sind bereits angedacht.

Eine weitere Idee, die auf dem Einsatz von Antikörpern basiert, ist noch in einer sehr frühen Phase der Entwicklung: In den Lymphknoten sitzen Abwehrzellen, die zwar theoretisch HIV-infizierte Zellen abtöten könnten, aber praktisch „blind“ sind. Koppelt man nun einen Antikörper, der diese Killerzellen erkennt mit einem Antikörper, der HIV-infizierte Zellen erkennt, können durch diesen Antikörper die Killerzellen und HIV-infizierten Zellen so eng aneinander gekoppelt werden, dass die Killerzellen ihre Arbeit verrichten und die HIV-infizierte Zelle abtöten können.

Außer diesen skizzierten Ansätzen zum Thema Heilung gibt es noch eine Reihe von ungewöhnlichen Ideen. Hier sollen nur zwei Methoden erwähnt werden:

Weitere experimentelle Ansätze

Eines der großen Probleme bei der Bekämpfung von HIV ist dessen unglaubliche Wandlungsfähigkeit. Das Enzym Reverse Transkriptase, das HIV für seine Vermehrung benutzt, arbeitet aber vergleichsweise ungenau. Bei etwa einer von 10.000 Erbinformationen macht sie einen Fehler – dies führt zu Veränderungen im Virus, den Mutationen. Allerdings kann HIV nur eine begrenzte Anzahl von Mutationen verkräften; wenn zu viele gleichzeitig auftreten, werden die Gene für wichtige Virusbestandteile so stark verändert, dass sich HIV nicht mehr vermehren kann. Nun berichtete eine kleine Firma vor einiger Zeit über einen Wirkstoff, dem sogenannten KP-1461, der angeblich die Fehlerrate der Reversen Transkriptase deutlich erhöhen könnte. In Zellkulturen hatte dies nach einigen Vermehrungsrunden zu einem Zusammenbruch der Virenpopulation geführt. Daraufhin wurden erste Studien am Menschen durchgeführt. Die letzte dieser Studien wurde allerdings schnell abgebrochen, weil man beim Menschen keinerlei Wirkung hinsichtlich der Viruslast sah. Das Virus vermehrte sich wie eh und je, aber man fand immerhin eine erhöhte Mutationsrate. Doch als man die ursprünglichen Laborexperimente noch einmal durchführte, konnten die Ergebnisse plötzlich nicht mehr nachgewiesen werden. Es bleibt abzuwarten, ob diese Substanz tatsächlich einen erfolgversprechenden Weg darstellt. Sollte dieser Ansatz der „Hypermutation“ tatsächlich funktionieren, könnte man damit eine Vermehrung des Virus in Gegenwart des Wirkstoffes zulassen. Nach einiger Zeit müssten sich so viele Mutationen angesammelt haben, dass die Viruspopulation schlagartig zusammenbricht. Das Virus hätte sich selbst bis zur Lebensunfähigkeit entstellt und wäre ungefährlich geworden.

Ein weiterer interessanter Ansatz hat wieder das Immunsystem zum Ziel: Ist eine Immunantwort erfolgreich gewesen und der Erreger vernichtet, muss die Reaktion des Körpers wieder heruntergefahren werden. Dies geschieht u.a. durch Aktivierung des sogenannten PD1-Rezeptors auf Immunzellen, wodurch diese in den programmierten Zelltod (Apoptose) getrieben werden. Durch HIV wird dieser Rezeptor aber ebenfalls blockiert, so dass Zellen, die HIV wirksam bekämpfen könnten, schnell absterben. Man hofft, durch die Blockade von PD1 die körpereigene Abwehr gegen HIV verbessern und intensivieren zu können.

Ausblick

Trotz aller großen Fortschritte in den letzten Jahren gibt es bisher immer noch nur einen Fall eines geheilten Patienten. Mit ziemlicher Sicherheit wird er jedoch nicht der letzte bleiben. Ähnlich wie bei der Therapie der HIV-Infektion wird auch für die Heilung letztendlich ein Kombinationsansatz erforderlich sein. Da die Therapie aber heute für die meisten Patienten relativ problemlos und nebenwirkungsarm

möglich ist, wird diese zukünftige „Heilungskombi“ hohe Ansprüche hinsichtlich der Sicherheit und der Verträglichkeit erfüllen müssen. Denn die Heilung ist zwar wünschenswert, aber nicht um jeden Preis. Wie lange es bis zur Heilung für alle noch dauert, kann derzeit nicht wissenschaftlich fundiert vorhergesagt werden.

MED-INFO

Medizinische Informationen zu HIV und Aids

Impressum

Redaktionsschluss Dezember 2014

Herausgegeben von der

Aidshilfe Köln e.V.
Beethovenstraße 1
50674 Köln
Tel: 0221 20 20 30
in Zusammenarbeit mit der
Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

Text

Siegfried Schwarze

Redaktion

Uschi Peters
Armin Schafberger

Redaktionsgruppe

Yann Betton
Robert Swinkels
Alexandra Wolter
Yannic Batzler
Markus Lepine

Layout und Druckvorbereitung

neue maas 11 GmbH, Köln

Herstellung

X-PRESS
Lützowstr. 107
10785 Berlin

Auflage

6.000

MED-INFO dient der persönlichen Information und ersetzt nicht das Gespräch mit einer Ärztin oder einem Arzt.

Bestellnummer dieser Ausgabe: 140084

MED-INFO ist bei der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. zu bestellen:
Tel: 030 69 00 87-0
Fax: 030 69 00 87-42
aidshilfe.de

Neue und aktualisierte Ausgaben mit Bestellnummer:

- Nr. 64: Vorsorge und Kontrolluntersuchungen (140064), aktual. 2011
- Nr. 66: HIV und Krebs (140066), aktual. 2012
- Nr. 67: HIV und Hepatitis C (140067), aktual. 2013
- Nr. 68: HIV und Hepatitis B (140068), aktual. 2013
- Nr. 70: Sexuelle Funktionsstörungen bei Männern mit HIV (140070), aktual. 2011
- Nr. 71: HIV und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (140071), aktual. 2010
- Nr. 73: Magen-Darm- und Leberbeschwerden (140073), aktual. 2013
- Nr. 74: Opportunistische Infektionen (140074), aktual. 2013
- Nr. 75: HIV und Knochen (140075), aktual. 2013
- Nr. 76: Neurologische Erkrankungen bei HIV/Aids (140076), aktual. 2010
- Nr. 77: Laborwerte - und was sie bedeuten (140077), aktual. 2012
- Nr. 78: Müdigkeit - Fatigue - Burnout bei HIV/Aids (140078), aktual. 2011
- Nr. 79: Länger Leben mit HIV (140079), aktual. 2013
- Nr. 80: HIV und Partnerschaft (140080), aktual. 2013
- Nr. 81: Vitamin D (140081), 2011
- Nr. 82: HPV, HIV, Feigwarzen und Krebsvorstufen (140082), 2011
- Nr. 83: HIV und Reisen/Auslandsaufenthalte (140083), aktual. 2011

Diese und weitere MED-INFO-Broschüren sind auf den Internetseiten www.hiv-med-info.de oder www.aidshilfe-koeln.de einzusehen und als PDF-Datei zu laden.

Geschützte Warennamen, Warenzeichen sind aus Gründen der besseren Lesbarkeit nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Alle Angaben in dieser Ausgabe entsprechen dem Wissensstand bei Fertigstellung der Broschüre.