

HIV: Eine Entdeckung zur Erschließung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und weltweiter Fortschritte bei der Gesundheitsvorsorge (Nobel-Vortrag)**

Françoise Barré-Sinoussi*

AIDS · HIV · Nobel-Vortrag · Virologie

Die Anfänge

Die Geschichte beginnt vor mehr als 25 Jahren mit den ersten klinischen Beobachtungen einer neuen alarmierenden Epidemie. Im Juni 1981 berichteten Ärzte in den Vereinigten Staaten zum ersten Mal über Fälle von *Pneumocystis carinii* bei homosexuellen Männern.^[1] In der Folge wurden in Frankreich die ersten Fälle einer Krankheit beobachtet, die später unter der Bezeichnung AIDS Berühmtheit erlangen sollte. Damals arbeitete ich mit Luc Montagnier und Jean-Claude Chermann am Institut Pasteur. Im Dezember 1982 setzten sich Ärzte aus Frankreich mit uns in Verbindung und stellten uns Material aus der Lymphknotenbiopsie eines AIDS-Patienten zur Verfügung, aus dem das ätiologische Agens isoliert werden sollte.

Zu der Zeit wurde von der Hypothese ausgegangen, dass das für AIDS verantwortliche ätiologische Agens ein Retrovirus sein könnte. Das einzige damals nachgewiesene menschliche Retrovirus war das humane T-Zell-lymphotrope Virus (HTLV), von dem bekannt war, dass es eine Transformation der T-Zellen verursachte. Es hätte daher nahe gelegen, die Zellen aus der Lymphknotenbiopsie zu kultivieren und lediglich zu beobachten, ob eine Transformation von T-Zellen stattfand. Glücklicherweise gingen wir nicht davon aus, dass HTLV notwendigerweise die Ursache der Krankheit war, und entschieden, dem Kulturüberstand alle drei bis vier Tage Proben zu entnehmen, um sie auf RT-Aktivität (RT = reverse Transkriptase) zu untersuchen. Tatsächlich konnten wir eine solche RT-Aktivität zunächst beobachten, die dann kurze Zeit später, in Korrelation mit Zelltodereignissen, wieder abnahm. Zuerst dachten wir an eine auf Gewebekomponenten der Kultur zurückzuführende Toxizität, doch nach Zugabe frischer Lymphozyten und frischer Komponenten zur Kultur wurde das gleiche Zelltodphänomen in Korrelation mit dem Auftreten einer RT-Aktivität beobachtet. Wir folgerten daraus, dass das Virus selbst für das Phänomen verantwortlich war.

Ein erster Bericht über die Isolierung dieses neuen humanen Retrovirus (damals bekannt als LAV, Lymphadenopathie-assoziiertes Virus) wurde im Mai 1983 veröffentlicht.^[2] Darin beschrieben wir, dass LAV auf peripheren mononukleären Blutzellen und auf Nabelschnurblut-Lymphozyten vermehrt werden konnte. Weiterhin beschrieben wir das virale Protein p25 und stellten insbesondere fest, dass keine

oder nur geringe Kreuzreaktivität mit HTLV-1-Proteinen festzustellen war, was darauf hinwies, dass wir es mit einem neuen menschlichen Virus zu tun hatten. Im gleichen Bericht zeigten wir auf, dass bei einem zweiten von AIDS betroffenen Patienten Antikörper gegen LAV vorhanden waren. Doch der Bericht über das Virus war erst der Anfang.

Die Isolierung des Virus reichte nicht aus, um die Fachwelt davon zu überzeugen, dass das Virus mit AIDS in Zusammenhang stand. Daher war es entscheidend, das Virus weiter zu charakterisieren und eine eindeutige Verbindung zwischen dem Virus und der Krankheit nachzuweisen, damit die Fachwelt und die relevanten Behörden zu überzeugen waren, dass das neu isolierte Virus das für die aufkommende Epidemie ursächliche Agens war. 1983 entschieden wir, sofort alle anderen im Labor durchgeführten Forschungsprojekte auszusetzen (einschließlich von Untersuchungen, ob MMTV-Sequenzen mit Brustkrebs in Zusammenhang gebracht werden können – eine noch heute gültige Hypothese) und ein Netzwerk effizienter Kooperationen mit Ärzten, Immunologen und Molekularbiologen aufzubauen. Um bestimmen zu können, ob das neu isolierte Virus tatsächlich für die Erkrankung verantwortlich war, von der AIDS-Patienten betroffen waren, entwickelten wir in kurzer Zeit einen serologischen Test zur Durchführung sero-epidemiologischer Untersuchungen.^[3] Bedeutsam ist, dass dieser Test in der Folge als Diagnoseinstrument für Blutuntersuchungen zum Einsatz kam. Die Entwicklung des Diagnosetests wurde durch eine enge und effiziente Partnerschaft mit dem privaten Wirtschaftssektor, namentlich mit Sanofi Pasteur, ermöglicht.

1984 veröffentlichten Gallo sowie Levy und Mitarbeiter Berichte, die die Identifizierung des für AIDS ursächlichen Agens bestätigten.^[4,5]

[*] Prof. F. Barré-Sinoussi
Institut Pasteur, Unit of Regulation of Retroviral Infections
Department of Virology
25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris, Cedex 15 (Frankreich)

[**] Copyright© The Nobel Foundation 2008. Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

Vom Krankenbett zum Labor und zurück

Die HIV-Forschung stützte sich in diesen ersten Jahren auf ein Wechselspiel zwischen klinischen Befunden, Grundlagenforschung im Labor und der daraus folgenden Entwicklung klinischer Instrumentarien. Die Identifizierung und anfängliche Charakterisierung des Virus führte zu den ersten diagnostischen Tests, mit denen das Virus durch Blutuntersuchungen nachgewiesen werden konnte, und folglich zur Prävention einer Übertragung durch Blut und Blutprodukte. Das zunehmende Wissen über das Virus, seine bewiesene Verbindung zu AIDS und seine Übertragungswege führten zur Einrichtung von Beratungs- und Untersuchungsprogrammen mit dem Ziel der Prävention sexueller Übertragungen. Die Kenntnis, dass dieses Virus Zellen infizierte, die den CD4-Rezeptor tragen,^[6–8] und die Tatsache, dass HIV zytopathogen auf CD4-Lymphozyten wirken konnte, war die Grundlage für eine Überwachung von CD4-Zellen bei HIV-infizierten Patienten. Die Charakterisierung der viralen RT-Aktivität war die Begründung für den ersten Einsatz von Azidothymin (AZT) als Therapie für HIV-Patienten^[9] und insbesondere zur Verhinderung einer Mutter-Kind-Übertragung von HIV. Berichte über erste Beobachtungen einer Resistenz gegen die Monotherapie ließen schnell darauf schließen, dass die Wirksamkeit von AZT allein begrenzt war. Diese Beobachtungen führten in den frühen 90er Jahren zur Entwicklung der kombinierten Therapie, auch bekannt als hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART). Die Klonierung und Sequenzierung des HI-Virus,^[10,11] durchgeführt von Molekularbiologen am Institut Pasteur, stellten das notwendige Basiswissen zur Verfügung, um die virale Last zu bestimmen und Resistenzentwicklungen gegenüber der Therapie zu überwachen (Abbildung 1).

Die Klonierung und Sequenzierung des HI-Virus ermöglichten auch, einen Einblick in die ungeheure Diversität und den Ursprung von HIV zu gewinnen. Frühe Studien wiesen darauf hin, dass HIV-1 aus der Übertragung eines Virus von Schimpansen auf Menschen hervorgegangen sein könnte. In Zusammenarbeit mit dem Centre Pasteur in Kamerun konnte eine neue Gruppe von HIV-1 identifiziert werden (isoliert aus einer weiblichen Person mit AIDS): die HIV-1-Gruppe N, die sich von den Gruppen O und M unterscheidet. In der Sequenzierung von Affenviren konnte ein Schimpansenvirus isoliert werden, das sehr eng mit der HIV-1-Gruppe N verwandt ist.^[12,13]



Françoise Barré-Sinoussi wurde 1947 in Paris geboren. Sie promovierte 1974 an der Faculté des sciences de Paris und begann 1975 ihre wissenschaftliche Karriere am INSERM. 1986 wurde sie Laborleiterin, 1992 Abteilungsleiterin und 1996 Professorin und Leiterin der Forschungsgruppe über die Biologie von Retroviren am Institut Pasteur. Zu ihren wichtigsten Auszeichnungen neben dem Nobelpreis gehören der König-Faisal-Preis und der Ehrenpreis der International AIDS Society. Im Jahr 2006 wurde sie zum Offizier der Französischen Ehrenlegion ernannt.

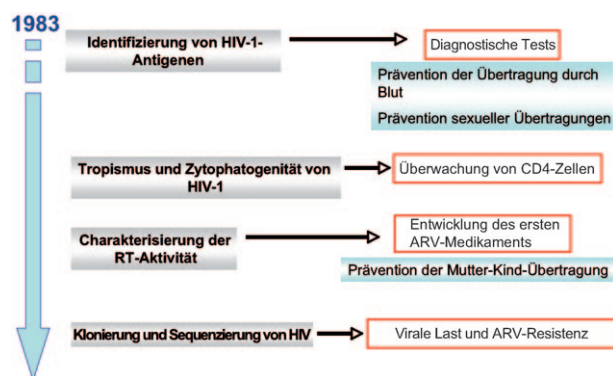


Abbildung 1. HIV-Forschung: vom Krankenbett zur Laborbank und zurück.

Determinanten der HIV-Pathogenese

Seit der Entdeckung des Virus haben wir gelernt, dass HIV-Infektionen sehr viel komplexer sind als ursprünglich angenommen, wobei die Mechanismen, die zur AIDS-Pathogenese führen, bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Wir haben jedoch bedeutenden Einblick in das Virus und in die Evolution der durch das Virus verursachten Krankheit gewonnen. Zum Beispiel wissen wir heute, dass sich das Virus bald nach einer HIV-Infektion in die Wirtszellen integriert und dabei dauerhafte Reservoirs bildet. Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Krankheitsentwicklung und -progression und der Viruslast besteht: Tatsächlich korreliert die Spitzenviruslast mit einem starken Abfall der Anzahl von CD4-Zellen, die mit sinkender Viruslast teilweise wieder hergestellt werden. Während der letzten Jahre haben wir bedeutende Fortschritte erzielt und erkannt, dass die HIV-Infektion eine chronische Immunaktivierung verursacht. Sehr bald nach der Virus-Exposition sind bei HIV-infizierten Patienten Marker allgemeiner und persistenter T-Zell-Aktivierung feststellbar. Ausgehend von der engen Korrelation zwischen Immunaktivierung und Krankheitsverlauf könnten sich Marker für die T-Zell-Aktivierung als bessere Prognosemarker für den Krankheitsverlauf herausstellen als die Viruslast oder die Anzahl der CD4-Zellen. Heute ist weiterhin bekannt, dass HIV-Infektionen zu einer frühen massiven Depletion von CCR5⁺CD4⁺-Gedächtnis-T-Zellen im Magen-Darm-Trakt führen, verbunden mit einer Translokation mikrobieller Produkte aus dem Darmlumen. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um zu bestimmen, ob die mikrobielle Translokation Ursache oder Folge der massiven T-Zell-Depletion ist.^[14,15]

Die Entwicklung und der Verlauf der durch HIV verursachten Erkrankung stehen in enger Verbindung mit einer Reihe von Determinanten, die sowohl das Virus selbst als auch den Wirt betreffen. Tatsächlich wird jeder individuelle Krankheitsverlauf durch ein empfindliches Wechselspiel zwischen viralen und wirtbezogenen Faktoren bestimmt. Das Virus selbst unterliegt großen Veränderungen: Sowohl sein Tropismus und seine Replikationsfähigkeit als auch die intrinsischen immunsupprimierenden Eigenschaften einiger

viraler Proteine beeinflussen die Pathogenese der HIV-Infektion. Auch einige Wirtsfaktoren tragen dazu bei, dass unterschiedliche HIV-infizierte Personen unterschiedliche Krankheitsverläufe zeigen. Bei jedem Menschen ist die adaptive Immunantwort (einschließlich CD8- und CD4-spezifischer Zellantworten) sehr fein abgestimmt. Dadurch wird die Infektion unterschiedlich kontrolliert. In gleichem Maße führen unterschiedliche genetische Polymorphismen von Rezeptoren, Liganden und zentralen Immunproteinen zu spezifischen Modulationen der Wirtantwort auf die HIV-Infektion. Vor kurzem wurde erkannt, dass Menschen und nicht-menschliche Primaten eine Reihe von Proteinen besitzen, die eine Infektion mit HIV/SIV drosseln können und somit eine entscheidende Rolle für die intrazelluläre angeborene Immunabwehr spielen. Kurz gesagt ist daher der spezifische Verlauf der durch HIV hervorgerufenen Krankheit das Ergebnis eines komplizierten Wechselspiels zwischen Virus und Wirt.

Natürliche Modelle des HIV-/AIDS-Schutzes

Natürliche Modelle bieten entscheidende Einblicke in die Schutzmechanismen gegen HIV-Infektion und Krankheitsprogression.

Eine sehr kleine Zahl von Menschen (bekannt als exponierte Nichtinfizierte, EU, exposed uninfected) scheinen trotz wiederholter HIV-Exposition einer Infektion gegenüber resistent zu sein. Eine von uns in Vietnam durchgeführte Studie analysierte zwei Gruppen von Drogenkonsumenten mit gemeinsamer Nutzung von Injektionsnadeln. Beide Gruppen waren mit Hepatitis-Viren und HTLV infiziert; eine Gruppe jedoch war sowohl bei serologischen als auch bei PCR-Untersuchungen beständig HIV-negativ. Zur Untersuchung der an diesem natürlichen Schutz gegen eine Infektion mit HIV beteiligten Mechanismen wurden die angeborenen Immunantworten der beiden Gruppen verglichen. Die beiden Gruppen zeichneten sich durch einen wesentlichen Unterschied in der Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) aus; so zeigte die EU-Gruppe typischerweise eine gesteigerte Aktivität der NK-Zellen.^[16] Wir führten weitere Untersuchungen des NK-Repertoires im Zusammenhang mit dieser gesteigerten Aktivität durch. Die Analyse ergab bei der EU-Gruppe ein im Vergleich zur Kontrollgruppe bzw. HIV-infizierten Personen erhöhtes Verhältnis von spezifischen NK-Rezeptoren. Darüber hinaus exprimierten die funktionalen aktivierten NK-Zellen bei der EU-Gruppe signifikant höhere Mengen an CD161-Rezeptoren als bei Kontrollpersonen. Dies legt nahe, dass bei den exponierten Nichtinfizierten eine spezifische Untergruppe von NK-Zellen am Schutz vor HIV-Infektion beteiligt ist.

Ein weiteres aufschlussreiches Modell sind die wenigen Personen, die trotz einer Infektion mit dem Virus in der Lage sind, seine Replikation unter Kontrolle zu halten. Obwohl diese wenigen Menschen (bekannt als HIV-Controller oder Elite-Controller) per Definition seit mindestens zehn Jahren infiziert sind und keine antiretrovirale Behandlung erhalten, liegt bei ihnen die Zahl der RNA-Kopien im Plasma unter der Nachweisgrenze. Im Jahr 2007 berichteten wir über die HIV-

suppressierende Fähigkeit der CD8-T-Lymphozyten von HIV-Controllern, die in der Lage sind, die HIV-Replikation in den CD4-T-Zellen zu unterdrücken.^[17,18] Die Mehrheit der HIV-Controller in dieser ersten Studie verfügt über CD8-T-Zellen, die infizierte CD4-T-Zellen eliminieren können. Weitere Analysen zeigten bei HIV-Controllern zwar eine Aktivierung der CD8-T-Zellen, die jedoch geringer ausfiel als bei HIV-Progressoren, also Menschen mit fortschreitender HIV-Infektion. Auch wenn die meisten der HIV-Controller CD8-T-Zellen mit der Fähigkeit zur Suppression zu besitzen scheinen, so gibt es doch einige Personen, die dieses Merkmal nicht aufweisen, das Virus aber trotzdem effizient unter Kontrolle halten. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass es wahrscheinlich mehr als nur einen Immunmechanismus gibt, der zur straffen Kontrolle der HIV-Replikation bei diesen wenigen glücklichen Individuen beiträgt.

Tiermodelle sind ein zentrales Element in vielen Bereichen der biomedizinischen Forschung. HIV und das eng damit verwandte Gegenstück aus dem Tierreich, das Simiane Immundefizienzvirus (SIV), sind streng primatenspezifische Viren. Daher spielen Affenmodelle, die einer SIV-Infektion gegenüber empfänglich sind, für das Verständnis der Infektion und des Krankheitsverlaufs eine Schlüsselrolle. Die meisten der natürlich infizierten afrikanischen Primaten, wie z. B. afrikanische Grüne Meerkatzen, entwickeln im Gegensatz zu asiatischen Rhesusaffen kein AIDS und bieten daher ein einzigartiges Modell zur Untersuchung von Schutzmechanismen gegen AIDS.^[19,20] Interessanterweise ist das SIV in der Lage, sich sowohl in Affenmodellen mit pathogener als auch apathogener Infektion zu vermehren. Das legt nahe, dass die Virusreplikation nicht der alleinige bestimmende Faktor für den Verlauf von AIDS ist. Beide Modelle zeigen einen massiven Rückgang von CCR5⁺CD4⁺-Zellen im Magen-Darm-Trakt. Eine teilweise Wiederherstellung der CD4⁺-Zellen und das Fehlen der Apoptose gewährleisten jedoch, dass die Darmschleimhaut im Modell mit apathogener Infektion intakt bleibt, und hemmen somit die mikrobielle Translokation. Vergleichende Analysen der beiden Primatenmodelle zeigen, dass die T-Zell-Aktivierung während der chronischen Phase der Virusinfektion der zentrale Unterschied zwischen den apathogenen und den pathogenen Infektionen ist. Tatsächlich ist die chronische T-Zell-Aktivierung das Kennzeichen für HIV-1-Infektionen beim Menschen und pathogenen SIV-Infektionen bei Rhesusaffen. Das Profil der T-Zell-Aktivierung wird jeweils durch die angeborene Immunantwort bestimmt, die insbesondere durch die dendritischen Zellen vermittelt wird. Das Rhesusaffenmodell zeigt eine anhaltendere Rekrutierung von plasmazytoiden dendritischen Zellen (PDCs, die Hauptproduzenten von Interferon- α) in die Lymphknoten.^[21,22] In jüngerer Zeit haben wir zum Vergleich der Genprofile der beiden Primatenmodelle Mikroarrays verwendet. Hiermit konnten wir beobachten, dass Signalwege des Typ-1-Interferons in beiden Modellen aktiviert werden, diese Aktivierung im Modell mit nicht-pathogener Infektion jedoch nur in den sehr frühen Phasen der Infektion erfolgt. Diese Beobachtung trägt zu der Hypothese bei, dass in den sehr frühen Stadien der Infektion Schlüsselereignisse stattfinden, die bestimmenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Zwischen den Modellen

mit apathogener und pathogener Infektion lassen sich in der frühen, akuten Phase der SIV-Infektion wichtige Unterschiede beobachten, darunter auch eine stärkere Induktion proinflammatorischer Zytokine bei der pathogenen Infektion (Abbildung 2).

Marker	SIVagm	SIVmac
	nicht-pathogen	pathogen
Aktivierung von T-Zellen	+	+
Darmschleimhaut	+++	+++
Abbau von CCR5+CD4+ mikrobielle Translokation	-	+
Zytokine	-	++
TNF- α , IL-6, IL-12 ₇	+	+
TGF- β 1	-	+
Smad7	-	+
Rekrutierung von PDC in die Lymphknoten	+	++

Abbildung 2. Vergleich der nicht-pathogenen und pathogenen SIV-Infektion.

Die frühe, akute Phase der Infektion mit HIV scheint den Krankheitsverlauf demzufolge ausschlaggebend zu bestimmen. Angesichts der Bedeutung dieser sehr frühen, auf die Infektion folgenden Phase sollte verstärkt die Rolle der angeborenen Immunabwehr, der ersten Verteidigungslinie unseres Körpers gegen Infektionen, bedacht werden.

Durch ein In-vitro-Modell einer Kokultur von natürlichen Killerzellen (NK) mit dendritischen Zellen (DCs), die das natürliche Angriffsziel einer HIV-Infektion sind, konnte ein detaillierter Einblick in die Rolle des angeborenen Immunsystems für HIV gewonnen werden. Dieses In-vitro-Modell zeigte auf, dass die Expression einer Reihe von Oberflächenrezeptoren der NK-Zellen, insbesondere des CD85j-Rezeptors, reduziert ist, wenn die Zellen mit infizierten DCs Kontakt haben. Wir beobachteten ebenfalls, dass die Subpopulation von NK-Zellen, die den CD85j-Rezeptor exprimiert, in der Lage ist, die Vermehrung des HIV in DCs stark zu unterdrücken.^[23] Diese Unterdrückung wird durch Inkubation mit monoklonalen Antikörpern gegen HLA-Klasse I (die natürlichen Liganden von CD85j) nur teilweise gemindert, jedoch durch Inkubation mit einem rekombinanten CD85j-Protein stark aufgehoben. Dies legt nahe, dass die Interaktion zwischen CD85j und einem besonderen (noch unbekannten) Liganden zu Signalwegen führen könnte, die für die Suppression notwendig sind.

Zukünftige Forschungsarbeiten werden sich darauf konzentrieren müssen, ein besseres Verständnis der komplexen wechselseitigen Modulation („Crosstalk“) von dendritischen, NK- und T-Zellen bei einer HIV-Infektion wie auch der Modulation von Signalkaskaden und humoralen Faktoren zu erarbeiten, die einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben können (Abbildung 3).

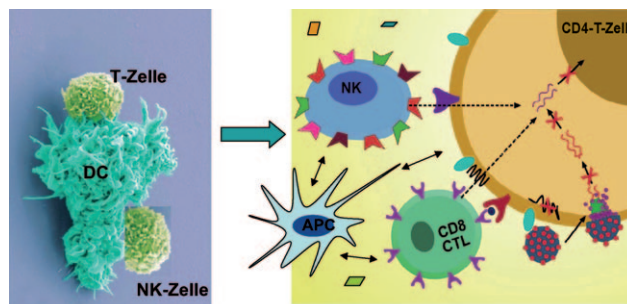


Abbildung 3. Mögliche Mechanismen der HIV-Kontrolle. Die Kontrolle des HI-Virus kann durch ein komplexes Wechselspiel zwischen angeborenen und adaptierten Immunsystemen bestimmt sein. Natürliche Killerzellen (NKs) könnten HIV durch direkte Eliminierung infizierter Zellen oder durch Bereitstellen einer optimalen Zytokinumgebung kontrollieren. HIV-spezifische CD8-Zellen mit zytotoxischen Eigenschaften könnten ebenfalls eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle der HIV-Infektion spielen. Weitere Kontrollmechanismen beruhen auf der Produktion von neutralisierenden Antikörpern und intrazellulären Restriktionsfaktoren, die in den Replikationskreislauf von HIV eingreifen.

HIV/AIDS: Der Stand der Epidemie im Jahr 2008 und zukünftige Ausrichtung

Ende 2007 lebten 33 Millionen Menschen mit HIV, im gleichen Jahr hatten sich 2.7 Millionen neu mit dem Virus infiziert, und weitere 2 Millionen waren an AIDS gestorben.^[24] Diese Zahlen zeigen auf, dass HIV/AIDS noch immer ein großes globales Gesundheitsproblem ist. Seit der Entdeckung des HIV sind enorme Fortschritte bei der Entwicklung von antiretroviralen Medikamenten (ARV) erzielt worden, ebenso wie bei ihrer Bereitstellung: Im Jahr 2002 erhielten nur etwa 2 % der behandlungsbedürftigen Menschen eine Therapie, seither ist diese Zahl auf 30 % im Jahr 2008 angestiegen. Trotz des deutlich verbesserten Zugangs zu Medikamenten kommen auf jeden Patienten, der eine Behandlung mit ARV beginnt, zwei bis drei neue HIV-Infektionen. Die Vorteile antiretroviraler Medikamente sind unbestreitbar. Ihre Bedeutung kommt in Botsuana klar zu Tage, wo auf die Einführung von ARV im Jahr 2002 ein Rückgang der AIDS-bedingten Todesfälle im Land folgte.

Doch trotz der immensen Vorteile antiretroviraler Therapien müssen noch immer viele Probleme aufgegriffen werden. Die Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten ist eine lebenslange Behandlung mit entsprechenden wirtschaftlichen Schranken. Bei lebenslanger Behandlung kann es zudem auch zu Resistenzen gegen die Medikamente kommen, zu Stoffwechselstörungen und Krebs. Es gibt keine Heilung von HIV, und daher ist es wesentlich, alle präventiven Maßnahmen weiter zu untersuchen und zu fördern. Die Tragfähigkeit von Präventionsprogrammen zur Verhinderung von HIV-Infektionen ist erwiesen. Erfolge sind zu verzeichnen bei der Einschränkung der sexuellen Übertragung (hauptsächlich durch die Förderung des Kondomgebrauchs) und der Einschränkung der Mutter-Kind-Übertragung von HIV durch eine verbesserte Diagnosestellung und Einführung der antiretroviralen Behandlung für HIV-positive Schwangere. Forschungsarbeiten zu präventiven Maßnahmen werden weiter geführt. Vor kurzem hat man erkannt, dass die

Beschneidung von Männern das Infektionsrisiko herabsetzen kann und somit Teil eines umfassenden Präventionsplanes sein könnte. Präventionsprogramme, die derzeit untersucht werden, beinhalten Prä- und Postexpositionsprophylaxe, und weitere Forschungsarbeiten über spezifische antivirale Mikrobizide, die bisher nur enttäuschende Resultate geliefert haben, könnten zu positiven Ergebnissen führen.

Trotz unzähliger Fortschritte im Bereich der HIV-Forschung in den letzten 25 Jahren stellen sich noch immer viele neue Aspekte der HIV-Infektion und -Immunpathogenese heraus. Klar ist, dass derzeit viele Bereiche in der HIV-Forschung eine nähere Untersuchung verlangen und viele Arbeitsgebiete von verstärkter Grundlagenforschung profitieren werden. Weitere Einsichten in die sehr frühen Stadien der HIV-Infektion, einschließlich der Entstehung von Virusreservoirs und der induzierten Immunantworten, sind wesentlich für die Entwicklung neuer Therapien und Impfstrategien. Zur zukünftigen Ausrichtung neuer Interventionsstrategien, die noch detaillierter untersucht werden sollten, zählen z. B. die Identifizierung neuer Angriffspunkte und der Einsatz von siRNA zur Begrenzung der HIV-Infektion. Die letzten Jahre haben die zentrale Rolle der chronischen Immunaktivierung für den Krankheitsverlauf unterstrichen. Sollte nachgewiesen werden, dass die mikrobielle Translokation zumindest teilweise für diese Immunaktivierung verantwortlich ist, müssen Medikamente, mit denen die mikrobielle Translokation begrenzt werden kann, als alternative Therapiestrategien geprüft werden.

Ebenso wenig dürfen Coinfektionen von HIV und anderen Krankheiten übersehen werden. Coinfektionen von HIV-positiven Patienten sind derzeit ein akutes volksgesundheitliches Problem. Weitere klinische Beachtung und Grundlagenforschung sind notwendig, um diese schwierige Aufgabe anzugehen. Ein besonders augenfälliges Beispiel ist die Coinfektion mit HIV und Tuberkulose: In Schwarzafrika und anderen Regionen mit begrenzten Ressourcen ist die Tuberkulose eine der häufigsten Todesursachen bei HIV-positiven Menschen.

Der ultimative Präventionsansatz wäre ein wirksamer Impfstoff gegen HIV. Doch HIV wartet mit diversen wissenschaftlichen Herausforderungen auf. HIV ist ein Virus, das sich durch ein hohes Maß an genetischer Variabilität auszeichnet, die dem Virus hilft, sich dem menschlichen Immunsystem zu entziehen. Die sehr frühe Bildung von Virusreservoirs, wie sie für HIV charakteristisch ist, erschwert die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs. Der Sachverhalt wird zusätzlich noch dadurch verkompliziert, dass die Übertragung von HIV nicht nur durch das zellfreie Virus, sondern auch durch Zell-Zell-Kontakt erfolgt, und es noch immer unklar ist, welche Mechanismen die Übertragung durch direkten Zellkontakt verhindern können. Um Fortschritte in der Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs zu erzielen, ist das Verständnis der komplexen Fehlfunktionen des Immunsystems wesentlich, die nach der Infektion durch HIV schneller induziert werden als die spezifische Immunantwort. Ein zentraler Schritt in der Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs wird in der Identifikation und Definition der viralen Determinanten liegen, die für frühe pathogene Signale und Mechanismen verantwortlich sind, sodass solche schäd-

lichen, pathogenen Wege verhindert werden können (Abbildung 4).^[25–27] Neben unverzichtbarer Grundlagenforschung verlangt die Entwicklung eines effizienten HIV-Impfstoffs aber auch innovative und kreative HIV-Impfstrategien im Rahmen eines klar definierten internationalen Ansatzes zur Förderung der Zusammenarbeit.

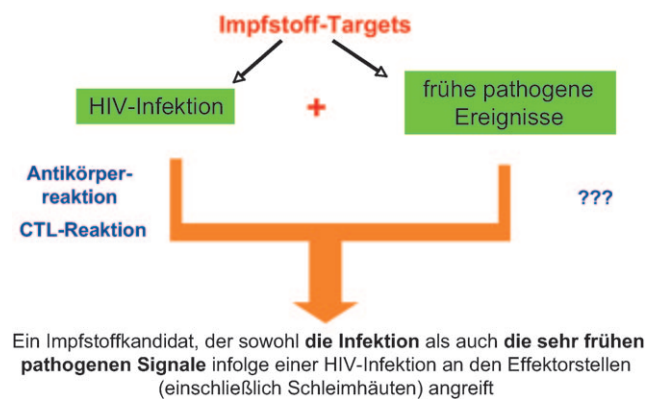


Abbildung 4. Zukünftige Strategien der Impfstoff-Forschung. CTL = zytotoxische T-Lymphozyten.

Nutzen jenseits von HIV/AIDS

HIV kann ein starkes Instrument zur Gewinnung zukünftigen Wissens sein. Die HIV-Forschung hat maßgeblich zum Verständnis der empfindlichen Verhältnisse der Virus-Wirt-Wechselwirkung beigetragen. Fortdauernde Bemühungen, dieses komplexe Virus zu begreifen, haben neue zelluläre Partner aufgedeckt, die an der Infektionskontrolle beteiligt sein könnten. HIV kann dabei helfen, neue Rezeptoren und Liganden sowie neue Signalwege zu identifizieren. Zukünftige Forschung zum Verständnis der HIV-induzierten Immunantworten wird weitergehende Informationen zum komplexen Wechselspiel zwischen angeborener und adaptiver Immunität hervorbringen. Dieses Wechselspiel ist wesentlich für die Induktion einer wirksamen Immunantwort auf Infektionen, und die Aufklärung dieser Mechanismen wird sich auch für andere Krankheiten als wichtig herausstellen.

Angesichts der Schwierigkeiten bei der Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs gegen HIV müssen wir neue, innovative und kreative Konzepte und Strategien für Impfungen gestalten. Diese neuen Strategien können wahrscheinlich auch für die Entwicklung von Impfstoffen gegen andere Infektionskrankheiten oder gar Krebs hilfreich sein.

Der Einsatz von lentiviralen Vektoren in der Gentherapie verschiedener Erkrankungen, darunter z. B. zystische Fibrose und Muskeldystrophie, ist bereits umfassend untersucht. Trotz einiger Rückschläge sind neue und vielversprechende Ergebnisse sehr ermutigend. Dieser Bereich befindet sich noch in einem sehr frühen Stadium, doch können weitere Forschungsarbeiten zu neuen Strategien für die Therapie führen.

Verbesserung der globalen Gesundheit: eine Schlüsselrolle des Kampfs gegen HIV/AIDS

Der Kampf gegen HIV ist außerdem eine wichtige, zentrale Komponente bei der Verbesserung der globalen Gesundheit. Mittlerweile wird weitgehend anerkannt, dass Investitionen in die Gesundheit ein zentrales Element nachhaltiger Entwicklung sind. In enger Zusammenarbeit mit Programmen der einzelnen Länder zu HIV/AIDS haben internationale Anstrengungen insgesamt zu einer Verbesserung der globalen Gesundheit geführt, die nicht ausschließlich HIV-Infizierten zugute kommt. Weltweite Interventionen gegen HIV/AIDS stärken lokale Infrastrukturen, tragen bei zum Ausbau von Kapazitäten, erhöhen die Humanressourcen und führen so in hohem Maße zu Verbesserungen im Gesundheitswesen der jeweiligen Länder (Abbildung 5).



Abbildung 5. Nutzen jenseits von HIV: Verbesserung der globalen Gesundheitssysteme.

Der Einfluss von Interventionen gegen HIV/AIDS auf die Verbesserung der Volksgesundheit kann am Beispiel Kambodschas exemplarisch dargestellt werden. Nach dem Zerfall des Khmer-Regimes begannen wir 1994 eine Zusammenarbeit mit Kambodscha. Damals waren, wenn überhaupt, nur extrem begrenzte Humanressourcen verfügbar. Wir begannen ebenso wie andere sehr schnell damit, die Menschen auszubilden, die sehr eifrig und entschlossen waren, etwas über Fortschritte in der Wissenschaft und Medizin zu lernen. 1995 wurde am Institut Pasteur in Kambodscha die erste Einrichtung für freiwillige und vertrauliche Beratung und Untersuchung (Voluntary and Confidential Counselling and Testing, VCCT) geschaffen. Im Verlauf der Zeit haben wir und andere an einer qualitativen Verbesserung der Humanressourcen im Land gearbeitet, und die Qualität der gesundheitsbezogenen Infrastruktur sowie die Zahl der VCCT-Einrichtungen hat sich beträchtlich erhöht. Es gibt heute, im Jahr 2008, mehr als 200 dieser Einrichtungen im gesamten Land. Eine ähnliche Entwicklung konnte bei medizinischen Einrichtungen für die Behandlung opportunistischer Infektionen und antiretroviraler Therapien verzeichnet werden. Diese Einrichtungen finden sich überall im Land und decken einen großen Teil des Gebiets ab. Sie bieten nicht nur Dienstleistungen zur Überwachung und Behandlung von

HIV, sondern beschäftigen sich auch mit anderen Infektionen. Heute erhalten etwa 30000 Patienten eine antiretrovirale Behandlung, und Kambodscha könnte durchaus eines der ersten Länder sein, die das Ziel des flächendeckenden Therapiezugangs bis zum Jahr 2010 erreichen. Ein solcher Fortschritt wäre ohne den festen politischen Willen der dortigen Regierung nicht möglich gewesen.

Es gibt noch viel zu tun, doch wir sind auf dem richtigen Weg hin zu einer Welt ohne AIDS. Dieses Ziel wird mithilfe eines Forschungsansatzes in der Tradition von Louis Pasteur erreicht werden: kontinuierliche Grundlagen- und klinische Forschung, sowohl staatliche als auch privatwirtschaftliche Investitionen, das Eingreifen des Gesundheitswesens sowie – und das sollte besonders anerkannt werden – die Mitarbeit von Menschen, die mit HIV/AIDS leben.

Eingegangen am 24. März 2009

Online veröffentlicht am 27. Juni 2009

Übersetzt von Gudrun Kütke, St. Leon-Rot

- [1] „Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency“: M. S. Gottlieb, R. Schroff, H. M. Schanker, J. D. Weisman, P. T. Fan, R. A. Wolf, A. Saxon, *N. Engl. J. Med.* **1981**, 305, 1425–1431.
- [2] „Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)“: F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dautet, C. Axler-Blin, F. Vézinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, *Science* **1983**, 220, 868–871.
- [3] „Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome“: F. Brun-Vézinet, C. Rouzioux, F. Barré-Sinoussi, D. Klatzmann, A. G. Saimot, W. Rozenbaum, D. Christol, J. C. Gluckmann, L. Montagnier, J. C. Chermann, *Lancet* **1984**, 323, 1253–1256.
- [4] „Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses HTLV-III, from patients with AIDS and at risk for AIDS“: R. C. Gallo, S. Z. Salahuddin, M. Popovic, G. M. Shearer, M. Kaplan, B. F. Haynes, T. J. Palker, R. Redfield, J. Oleske, B. Safai, G. White, P. Foster, P. D. Markham, *Science* **1984**, 224, 500–503.
- [5] „Isolation of lymphocytotropic retroviruses from San Francisco patients with AIDS“: J. A. Levy, A. D. Hoffman, S. M. Kramer, J. A. Landis, J. M. Shimabukuro, L. S. Oshiro, *Science* **1984**, 225, 840–842.
- [6] „The CD4 T4, antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus“: A. G. Dalgleish, P. C. L. Beverley, P. R. Clapham, D. H. Crawford, M. F. Greaves, R. A. Weiss, *Nature* **1984**, 312, 763–767.
- [7] „T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV“: D. Klatzmann, E. Champagne, S. Chamaret, J. Gruest, D. Guetard, T. Hercend, J.-C. Gluckman, L. Montagnier, *Nature* **1984**, 312, 767–768.
- [8] „Selective tropism of lymphadenopathy associated virus LAV, for helper-inducer T lymphocytes“: D. Klatzmann, F. Barré-Sinoussi, M. T. Nugeyre, C. Danquet, E. Vilmer, C. Griscelli, F. Brun-Vézinet, C. Rouzioux, J. C. Gluckman, J. C. Chermann, L. Montagnier, *Science* **1984**, 225, 59–63.
- [9] „Effects of suramin on HTLV-III/LAV infection presenting as Kaposi's sarcoma or AIDS-related complex: clinical pharmacology and suppression of virus replication in vivo“: S. Broder, J. M. Collins, P. D. Markham, R. R. Redfield, D. F. Hoth, J. E. Groopman, R. C. Gallo, R. Yarchoan, H. Cliffordlane, R. W. Klecker, H. Mitsuya, E. Gelmann, L. Resnick, E. Myers, *Lancet* **1985**, 326, 627–630.

- [10] „Molecular cloning of lymphadenopathy-associated virus“: M. Alizon, P. Sonigo, F. Barré-Sinoussi, J.-C. Chermann, P. Tiollais, L. Montagnier, S. Wain-Hobson, *Nature* **1984**, 312, 757–760.
- [11] „Nucleotide sequence of the AIDS virus LAV“: S. Wain-Hobson, P. Sonigo, O. Danos, S. Cole, M. Alizon, *Cell* **1985**, 40, 9–17.
- [12] „Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O“: P. Maucelère, P. Roques, I. Lousert-Ajaka, M. C. Müller-Trutwin, S. Saragosti, M. C. Georges-Courbot, F. Barré-Sinoussi, F. Brun-Vézinet, F. Simon, *Nat. Med.* **1998**, 4, 1032–1037.
- [13] „The history of SIVS and AIDS: epidemiology, phylogeny and biology of isolates from naturally SIV infected non-human primates NHP, in Africa“: C. Apetrei, D. L. Robertson, P. A. Marx, *Front. Biosci.* **2004**, 9, 225–254.
- [14] „HIV immunopathogenesis and strategies for intervention“: M. Cadogan, A. G. Dalgleish, *Lancet Infect. Dis.* **2008**, 8, 675–684.
- [15] „Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of AIDS“: D. C. Douek, M. Roederer, R. A. Koup, *Annu. Rev. Med.* **2008**, 60, 471–484.
- [16] „Distinctive NK-cell receptor repertoires sustain high-level constitutive NK-cell activation in HIV-exposed uninfected individuals“: S. Ravet, D. Scott-Algara, E. Bonnet, H. K. Tran, T. Tran, N. Nguyen, L. X. Truong, I. Theodorou, F. Barré-Sinoussi, G. Pancino, P. Paul, *Blood* **2007**, 109, 4296–4305.
- [17] „HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection ex vivo and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype“: A. Sáez-Cirión, C. Lacabartz, O. Lambotte, P. Versmisse, A. Urrutia, F. Boufassa, F. Barré-Sinoussi, J.-F. Delfraissy, M. Sinet, G. Pancino, A. Venet, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 6776–6781.
- [18] „HIV controllers: how do they tame the virus?“: A. Saez-Cirion, G. Pancino, M. Sinet, A. Venet, O. Lambotte, *Trends Immunol.* **2007**, 28, 532–540.
- [19] „AIDS pathogenesis: a tale of two monkeys“: G. Silvestri, *J. Med. Primatol.* **2008**, 37 (Suppl 2), 6–12.
- [20] „African non human primates infected by SIV - why don't they get sick? Lessons from studies on the early phase of non-pathogenic SIV infection“: A. S. Liovat, B. Jacquelin, M. J. Ploquin, F. Barré-Sinoussi, M. C. Müller-Trutwin, *Curr. HIV Res.* **2009**, 7, 39–50.
- [21] „Plasmacytoid dendritic cell dynamics and alpha interferon production during Simian immunodeficiency virus infection with a nonpathogenic outcome“: O. M. Diop, M. J.-Y. Ploquin, L. Mortara, A. Faye, B. Jacquelin, D. Kunkel, P. Lebon, C. Butor, A. Hosmalin, F. Barré-Sinoussi, M. C. Müller-Trutwin, *J. Virol.* **2008**, 82, 5145–5152.
- [22] „Antiinflammatory profiles during primary SIV infection in African green monkeys are associated with protection against AIDS“: C. Kornfeld, M. J.-Y. Ploquin, I. Pandrea, A. Faye, R. Onanga, C. Apetrei, V. Poaty-Mavoungou, P. Rouquet, J. Estaquier, L. Mortara, J.-F. Desoutter, C. Butor, R. Le Grand, P. Roques, F. Simon, F. Barré-Sinoussi, O. M. Diop, M. C. Müller-Trutwin, *J. Clin. Invest.* **2005**, 115, 1082–1091.
- [23] „The CD85j + NK cell subset potently controls HIV-1 replication in autologous dendritic cells“: D. Scott-Algara, V. Arnold, C. Didier, T. Kattan, G. Pirozzi, F. Barré-Sinoussi, G. Pancino, *PLoS ONE* **2008**, 3, e1975.
- [24] UNAIDS. Global Report on AIDS Epidemic, **2008**.
- [25] „Challenges in the development of an HIV-1 vaccine“: D. H. Barouch, *Nature* **2008**, 455, 613–619.
- [26] „Critical issues in mucosal immunity for HIV-1 vaccine development“: B. F. Haynes, R. J. Shattock, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2008**, 122, 3–9.
- [27] „Toward an AIDS vaccine“: B. D. Walker, D. R. Burton, *Science* **2008**, 320, 760–764.