## NEUE ZUERCHER ZEITUNG VOM 13. JUNI 2007

## Das Aids-Virus mit eigener Waffe schlagen

Vorzeitige Aktivierung eines Enzyms zerstört die Erbinformation

Um wirkungsvolle Aids-Medikamente zu entwickeln, suchen Wissenschafter in der Regel nach Substanzen, die molekulare Werkzeuge des HI-Virus hemmen. Karin Mölling und ihr Team vom Institut für medizinische Virologie an der Universität Zürich jedoch sind einen völlig anderen Weg gegangen. Die Forscher entdeckten einen Mechanismus, mit dem sie bei Retroviren, zu denen auch der Aids-Erreger zählt, ein Enzym vorzeitig aktivieren können. Als Folge wird der Abbau des Virus-Erbguts eingeleitet – und zwar noch bevor eine Sicherungskopie zur Produktion neuer Viruspartikel erfolgen kann. Das Team konnte die Wirksamkeit dieses neuen Prinzips nun erstmals an Mäusen demonstrieren. 1

Die Ursprünge dieser Idee reichen etwa zehn Jahre zurück. Damals beobachteten die Forscher immer dann eine starke Hemmung der HIV-Vermehrung in ihren Zellkulturen, wenn sie kurze, synthetisch hergestellte DNA-Stückchen zugaben. Doch erst im letzten Jahr kamen sie hinter das Wirkprinzip der haarnadelförmigen Erbgut-Schnipsel, die sich gezielt an eine bestimmte Region des Viren-Erbguts anlagern. Dadurch wird einem viralen Enzym vorgetäuscht, die für die Vermehrung notwendige Abschrift des Erbguts hätte bereits begonnen. Darum zerschneidet das Virusenzym die Erbgutvorlage zu früh; der Vermehrungszyklus des Virus kommt zum Erliegen.

Zur Überprüfung des Wirkungsmechanismus entwickelten die Forscher ein Modell für die Maus. Da sich die Nager nicht mit HIV infizieren lassen, wurden die Studien mit einem speziellen Mäuse-Retrovirus, dem «spleen focus forming virus», durchgeführt, das bei den Tieren Blutkrebs auslöst. Auch hier erwiesen sich die kleinen

DNA-Stückchen - nun auf das Erbgut des Mäusevirus zugeschnitten – als wirksam. So verringerte etwa eine Vorbehandlung der Viruspartikel mit den DNA-Stückchen die Virusmenge im Blut der Tiere fünf Tage nach der Infektion im Vergleich zu Kontrolltieren um mehr als die Hälfte. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die kleinen DNA-Stücke das Virus bereits «angreifen» können, bevor es in Zellen eingedrungen ist. Effektiv war die Therapie auch dann, wenn die DNA-Stückchen den Tieren vor, gleichzeitig oder kurz nach der Infektion mit dem Virus gespritzt wurden. Bei den so behandelten Tieren schritt die Blutkrebserkrankung vergleichsweise langsamer fort, mehr Mäuse überlebten, und in einigen Fällen liess sich damit sogar die virale Infektion ganz verhindern. Die Forscher fanden zudem keine Hinweise dafür, dass das Virus als Folge der Behandlung mutiert und resistent geworden wäre - möglicherweise, weil das Virusenzym bei der neuartigen Therapie nicht blockiert, sondern nur ausgetrickst wird.

Für die Weiterentwicklung als mögliches AidsMedikament wäre es nun wichtig herauszufinden,
wie die synthetischen DNA-Stückchen überhaupt
in die Körperzellen und die Viruspartikel gelangen. Möglicherweise könnte dann die Aufnahme
optimiert und die benötigte (derzeit noch relativ
hohe) Konzentration an DNA-Stückchen vermindert werden. Da die Erbgut-Schnipsel die Viren
nicht nur innerhalb der Wirtszelle, sondern offenbar auch schon vor dem Eindringen in die Zellen
dazu bringen, sich selber anzugreifen, wäre ein
Einsatz als vaginales Mikrobiozid oder zur Prophylaxe nach einer möglichen Infektion denkbar.

Ulrike Gebhardt

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Nature Biotechnology 25, 669-674 (2007).