DER SPIEGEL

NR. 23, 4. JUNI 2007



Selbstmord der Aids-Viren Seite 166

Der Kampf gegen Aids kommt kaum voran, sogar hierzulande steigt die Zahl der Neuinfektionen. Doch nun hat die deutsche Virologin Karin Mölling einen neuen Therapieansatz entwickelt: Sie bringt die Erreger dazu, Selbstmord zu begehen.

Aids-Forscherin Mölling

MEDIZIN

Selbstmord des Killers

In vielen Weltregionen scheint der Kampf gegen Aids aussichtslos. Doch ein neues Behandlungsprinzip weckt Hoffnungen: Künstliches Erbgut zwingt das Virus, sich selbst zu zerstören.



Medizin-Nobelpreisträger James Watson, einer der Entdecker der DNA-Doppelhelix, brauchte nur ungefähr zehn Sekunden, um zu kapieren, dass er wirklich Weltbewegendes

gerade etwas gehört hatte.

"Great!", erklärte er, nachdem ihm die deutsche Virologin und Aids-Forscherin Karin Mölling von ihrer neuesten Entdeckung berichtet hatte.

Und auch HIV-Papst Robert Gallo, einer der Entdecker des Aids-Virus, war sofort angetan: "Karin", sagte er, "das funktioniert zwar irgendwie durch die Hintertür – aber es ist wirklich pfiffig!"

In der Tat ist das, was jetzt in der Fachzeitschrift "Nature Biotechnology" präsentiert wird, eine kleine Sensation: Mölling, 64, Aids-Forscherin der ersten Stunde, ist es gelungen, das mörderischen Aids-Virus selbst in den Selbstmord zu treiben. Jetzt konnte sie sogar zeigen, dass dieses Prinzip nicht nur in Zellkulturen.

sondern auch bei Versuchstieren funktioniert

Dabei benutzt die Virologin, die an der Universität Zürich lehrt, einen äußerst raffinierten Trick: Sie aktiviert ein viruseigenes Enzym vorzeitig – und zwar genau jenes Müllentsorgungsenzym, das nach dem Kopieren des Erbguts dafür zuständig ist, das ursprüngliche, ältere Virus-Erbgut zu zerschneiden. Ergebnis: Das Virus zerstört seine eigene Erbinformation, bevor es eine Kopie davon angefertigt hat. Der Virus-Bauplan geht verloren – und der Erreger geht zugrunde (siehe Grafik).

"Ich bin wirklich davon beeindruckt, wie Karin dies alles im Alleingang herausgefunden hat", sagt Gallo, der an Mölling vor allem schätzt, dass sie sowohl hart arbeiten als auch kreativ sein kann. "Ich würde mich riesig freuen, wenn daraus jetzt ein neues Aids-Medikament entstünde."

"Was diesen Ansatz so attraktiv macht, ist seine völlige Neuartigkeit", urteilt auch Joseph Romano von der Organisation The International Partnership for Microbicides (IPM). "So etwas hat bislang noch nie jemand gemacht."

IPM, das unter anderem von der Bill & Melinda Gates-Stiftung finanziert wird, will nun mit ersten Tests beginnen, um herauszufinden, ob sich Möllings Entdeckung womöglich dazu eignet, endlich ein gutfunktionierendes Mikrobizid zu entwickeln – also einen Stoff, der als Scheidenzäpfchen Frauen vor einer Ansteckung mit dem HI-Virus schützen kann, deren Partner keine Kondome benutzen. Neben einer (noch immer nicht möglichen) HIV-Impfung und dem Einsatz von Kondomen gelten Mikrobizide inzwischen als eine der wichtigsten Strategien zur Eindämmung der Aids-Pandemie.

Fortschritte auf diesem Gebiet tun in der Tat bitter not. Inzwischen sind weltweit rund 40 Millionen Menschen mit HIV infiziert, 95 Prozent davon in Entwicklungsländern. Auf dem G-8-Gipfel in Heiligendamm wollen sich die sieben führenden Industrienationen und Russland deshalb auf eine Aufstockung der finanziellen Mittel zum weltweiten Kampf gegen die Immunschwäche verständigen. US-Präsident George W. Bush will nach einem Bericht der "Washington Post" über einen Zeitraum von fünf Jahren sogar 30 Milliarden Dollar bereitstellen.

Doch selbst in Ländern wie Deutschland ist das Aids-Problem noch nicht gelöst. Im Gegenteil: Die Zahl der HIV-Neuinfektionen hat, wie vorige Woche bekannt wurde, einen neuen Höchststand seit dem Beginn der systematischen Erhebung 1993



Aidskranke Frau (in Malawi) Scheidenzäpfchen gegen die Pandemie?

Zerstörerische Vermehrung

Neuer Therapieansatz zur Selbstzerstörung des Aids-Virus

Normaler Virus-Zyklus

Zur Vermehrung des Aids-Virus wird zunächst mit Hilfe eines Enzyms die Virus-RNA in DNA übersetzt.

Virus-RNA DNA-Strang

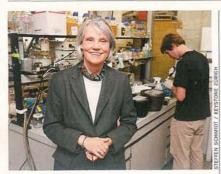
Danach wird das Enzym RNase H aktiviert, welches die ursprüngliche Virus-RNA zerstört.

rstört.

Zuletzt wird ein Doppelstrang gebildet, der ins Erbgut der Zelle eingebaut wird. Dort gibt die Viren-DNA das Kommando zur Massenproduktion neuer Viren.

DNA-Doppel-strang





Virologin Mölling "Klügste Frau von ganz Berlin"

erreicht. Mit 2611 Erstdiagnosen im Jahr 2006 stieg sie im Vergleich zum Vorjahr um vier Prozent.

Zwar ist Aids zumindest in den Industrienationen dank neuartiger Medikamente zu einem chronischen Leiden geworden, mit dem die Betroffenen über viele Jahre hinweg leben können. Doch die Wandlungsfähigkeit des Aids-Erregers, der sich der Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem mit einem raffinierten Versteckspiel zu entziehen weiß, ist enorm. Ständig drohen die Viren, gegen die eindämmenden Medikamente resistent zu werden.

Intensiv wird deshalb weiter an der Entwicklung neuer Substanzen gearbeitet. Inzwischen existieren Hemmstoffe gegen drei der vier Virus-Enzyme. Doch alle Versuche, auch das vierte Enzym zu unterdrücken, blieben bislang erfolglos: Die Substanzen, die dafür in Frage kamen, erwiesen sich als zu giftig für den menschlichen Organismus.

Möllings Entdeckung dürfte deshalb bei den Pharmafirmen auf großes Interesse stoßen: Ihre neuartige Therapie setzt genau an jenem vierten und letzten Virus-Enzym an, an dem sich die Medikamenten-Entwickler bislang die Zähne ausgebissen haben – an der sogenannten RNase H.

Seit fast 40 Jahren ist Mölling von diesem Enzym geradezu besessen. Kein Wunder: Sie hat es entdeckt.

Bereits 1971 erschien ihre Doktorarbeit, in der sie die RNase H – lange vor dem Bekanntwerden von Aids – in einem Vogel-Retrovirus nachwies. Um im menschlichen Körper vermehrt zu werden, müssen Retroviren (zu denen auch das Aids-Virus zählt) ihr Erbgut umschreiben – von der Virus-RNA in die zum menschlichen Erbgut passende DNA. Sobald der erste DNA-Strang gebildet wird, zerschneidet RNase H dann das überflüssig gewordene Virus-Erbgut.

Als zehn Jahre nach Erscheinen von Möllings Dissertation die ersten Meldungen über Aids auftauchten und bald klar wurde, dass es sich bei dem todbringenden Erreger um ein Retrovirus handelte, wusste Mölling sofort: Mit der RNase H hielt sie einen möglichen Schlüssel zur Bekämpfung der Seuche in der Hand.

"Ich habe dann versucht, einen Hemmstoff gegen dieses Enzym zu erzeugen", erzählt sie. Als die studierte Physikerin und Arzttochter – von Kollegen einst als "klügste Frau von ganz Berlin" gerühmt – den von ihr entwickelten DNA-Schnipsel Mitte der neunziger Jahre erstmals an Zellkulturen testete, stockte ihr fast der Atem: "Die Wirkung war viel stärker, als alles, was ich bislang gesehen hatte."

Doch warum die Substanz so potent war, blieb ihr zunächst ein Rätsel. "Ich wusste zwar, dass mein Stoff gänzlich anders funktionieren musste als gängige Hemmstoffe", sagt Mölling, "denn der Ef-

3,6 0/0
Tagesgeldzinsen*

BÖRSE

1. Platz
Bestes klassisches Tagesgeld
comdirect
AUSGABE 12/2007

*Variabler Zinssatz p.a. bis 30.000 Euro.

www.comdirect.de oder
01803 - 44 45 (0,09 €/Min.)

.comdirect
Ihr Geld kann mehr

fekt war einfach ungleich dramatischer. Aber ich habe fast zehn Jahre gebraucht, um zu verstehen, dass ich keinen Hemmstoff gefunden hatte, sondern das genaue Gegenteil: einen Aktivator."

Öffenbar gaukelt die Substanz dem Virus erfolgreich vor, der komplementäre DNA-Strang sei bereits gebildet. Das veranlasst sodann die RNase H, die ursprüngliche Virus-RNA zu früh zu zerschneiden: Das Virus begeht gleichsam Selbstmord.

Dieses Prinzip ist nicht nur elegant – es hat auch gewisse Ähnlichkeit mit einem körpereigenen Mechanismus, der unter anderem der Virenabwehr dient und für dessen Entdeckung vergangenes Jahr der Medizin-Nobelpreis vergeben wurde: die sogenannte RNA-Interferenz. Kleine RNA-Schnipsel (siRNA) können dabei Gene im menschlichen Erbgut – auch solche, die von Viren eingeschleust wurden – gezielt blockieren und damit unschädlich machen.

Längst haben sich auch die Aids-Forscher auf die siRNA gestürzt, die innerhalb weniger Jahre zu einem Motor der Biotech-Branche wurde; im Kampf gegen fast sämtliche große Krankheiten – vom Herzinfarkt bis hin zu Krebs und Alzheimer – knüpfen sich gewaltige Hoffnungen an dieses Molekül. Allerdings stoßen die Forscher immer wieder auf ein großes Hindernis: Die siRNA lässt sich nur schwer in Körperzellen einschleusen.

Genau dieses Problem hat Mölling mit ihrem haarnadelförmigen DNA-Schnipsel – den sie inzwischen siDNA nennt – nicht. Relativ problemlos vermag die Substanz offenbar infizierte Zellen zu entern – und sogar die Viren selbst.

Tatsächlich zeigen Möllings Versuche, dass die siDNA das Virus bereits zu zerstören vermag, bevor es überhaupt eine Körperzelle befallen hat. Ihre neuesten Tierversuche haben ergeben, dass die Substanz bei rechtzeitiger Gabe bei einem Teil der Versuchstiere eine Infektion gänzlich verhindern kann.

Diese Befunde machen die siDNA zu einem vielverheißenden Kandidaten für eine Aids-Prophylaxe: entweder als Mikrobizid in einem Scheidenzäpfchen oder als sogenannte Postinfektionsprophylaxe direkt nach einer HIV-Übertragung – etwa, wenn ein Arzt sich mit einer verseuchten Nadel gestochen hat.

Auch die Ansteckung eines Neugeborenen während der Geburt ließe sich durch die kleinen DNA-Schnipsel möglicherweise verhindern – und zwar wesentlich einfacher als durch die bislang gebräuchlichen Medikamente. Statt einer mehrwöchigen Therapie wäre dann lediglich eine Infusion während der Wehen notwendig; denn schon wenige Stunden nach der intravenösen Gabe entfaltet die siDNA ihre Wirkung. "Gerade in Entwicklungsländern", sagt Mölling, "wäre das ein Riesenfortschritt."

Dass die Substanz intravenös verabreicht werden muss, macht sie für eine konventionelle Aids-Dauerbehandlung jedoch eher ungeeignet. Allerdings wäre es denkbar, sie für eine "Rettungstherapie" einzusetzen, wenn das HI-Virus gegen die konventionellen Aids-Medikamente resistent geworden ist.

Gegen ihre Therapie mit siDNA, hofft Mölling, werde das Aids-Virus vermutlich nur selten Resistenzen entwickeln: "Die siDNA zwingt das Virus ja nur etwas zu tun, was es sowieso sehr gern tut."

VERONIKA HACKENBROCH