

## Pressemitteilung

### TWINCORE - Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

Dr. Jo Schilling

12.09.2016

<http://idw-online.de/de/news658849>

Forschungsprojekte, Kooperationen  
Biologie, Chemie, Medizin  
überregional



## Gilead Sciences fördert translationale HIV Forschung an TWINCORE und MHH

Das Gilead Förderprogramm Infektiologie 2016 unterstützt Forscher des TWINCORE und der Medizinischen Hochschule Hannover bei der Erforschung eines innovativen Therapieansatz gegen das HI-Virus mit 50.000 Euro. In dem Projekt „Cellular survival mechanisms as therapeutic targets to eradicate HIV“ aktivieren die Forscher mit einem zweistufigen Mechanismus die in den Immunzellen versteckten Viren und töten anschließend die infizierten Zellen. Die Strategie funktioniert in standardisierten Laborzelllinien mit ungefährlichen Bausteinen des HI-Virus gut und wird jetzt auf menschliche Zellen und infektiöse Viren übertragen - mit Wirkstoffen, die bereits als Medikamente zugelassen sind.

Mit Medikamenten, die verhindern, dass sich HI-Viren vermehren, gelingt es in aufwändigen Kombinationstherapien inzwischen, den Krankheitsverlauf zu bremsen, oder sogar zu stoppen. Von Heilung sind Wissenschaftler und Mediziner jedoch weit entfernt. HIV-Infizierte müssen ein Leben lang täglich Medikamente mit Nebenwirkungen einnehmen, damit das Krankheitsbild AIDS nicht ausbricht. An das Viren-Reservoir in den ruhenden Immunzellen - die jederzeit aktiv werden können - kommen die Wissenschaftler jedoch nicht heran: es gelingt noch nicht, die infizierten Immunzellen zu finden und zu töten. Der Ansatz von Juniorprofessorin Christine Goffinet, Leiterin der Arbeitsgruppe Angeborene Immunität und Virale Evasion am Institut für Experimentelle Virologie des TWINCORE und Prof. Georg Behrens, HIV-Spezialist der Klinik für Immunologie und Rheumatologie der MHH, zielt genau auf dieses Reservoir ab: Sie wollen das schlummernde HI-Virusgenom aufwecken und anschließend alle T-Zellen töten, in denen das Virus aktiv ist. „In Kombination mit antiretroviraler Therapie könnte so das Reservoir an latent infizierten T-Zellen ausgemerzt werden, aus denen sich das Virus wieder reaktivieren lässt“, erklärt Christine Goffinet.

Um die Viren zu wecken, lockern die Wissenschaftler zunächst die fest verknäulten Chromatinstrukturen im Zellkern der ruhenden T-Zellen. „Wir rütteln die schlafenden Zellen sozusagen chemisch mit dem Kick-Wirkstoff an der Schulter, diese wachen auf und damit aktivieren sie automatisch die in die Gene eingebaute HIV-Erbinformation.“ Sobald das Virus beginnt, sich zu vervielfältigen, startet die Zelle einen zellulären Selbstreinigungsmechanismus: ihr Autophagie-Programm. Dessen Aufgabe ist es, in zellulären Stresssituationen - wie etwa der HIV-Reaktivierung - überschüssiges, defektes oder fremdes Material in der Zelle zu zerlegen. „Und hier setzt dann der zweite Schritt an“, sagt Christine Goffinet. „Diejenigen Zellen, in denen HIV reaktiviert wird, sind besonders empfänglich gegenüber Autophagie-Inhibitoren und gehen in den Zelltod. HIV-negative Zellen können mit der Autophagie-Inhibition gut umgehen und nehmen keinen Schaden.“

„Der Ansatz ist vergleichbar mit einer Chemotherapie bei einer Tumorerkrankung“, erklärt der Kliniker Georg Behrens. „Die Chemotherapeutika gegen Krebs wirken ebenfalls sehr breit und aggressiv, werden aber auch nur über einen kurzen Zeitraum angewendet.“ Die Strategie, alle Zellen zu wecken und all diejenigen zu töten, die gerade intensiv mit Aufräumarbeiten beschäftigt sind, funktioniert in standardisierten Laborzelllinien mit ungefährlichen einzelnen Bausteinen des HI-Virus gut. „Jetzt müssen wir den nächsten Schritt gehen und möchten die Wirksamkeit unseres Ansatzes in menschlichen primären Immunzellen mit echten, infektiösen HI Viren überprüfen.“ Und dieser Schritt vom Labor zum Menschen - die Arbeit mit Zellen direkt von Menschen und dem infektiösen Virus - ist die Expertise der

Translationsforscher am TWINCORE.

„Dieser Kick & Kill Ansatz an sich ist nicht neu“, sagt die Virologin Christine Goffinet, „allerdings wurden bisher meist immunbasierte Ansätze getestet und setzen für die Kill-Stufe Immunzellen ein, die die infizierten Zellen angreifen. Immunzellen arbeiten jedoch selten quantitativ und wenn nur eine Zelle des HIV-Reservoirs im Patienten übrig bleibt, gewinnt die Infektion wieder die Oberhand.“ Der metabolische Ansatz der hannoverschen Forscher ist radikal – und sollten die Experimente mit menschlichen Zellen ebenso erfolgreich sein, wie die Vortests, werden sich Christine Goffinet und Georg Behrens einen Hauch von Hoffnung auf eine innovative Therapie erlauben, denn die beiden Wirkstoffe, die sie als „Kicker“ und „Killer“ verwenden, sind bereits zugelassene Medikamente. Kick ist ein Chemotherapeutikum gegen multiples Myelom, eine Form des Knochenmarkkrebses, und Kill ist ein Malaria-Medikament.



Jun.-Prof. Christine Goffinet und Prof. Georg Behrens  
TWINCORE/Schilling