HIV verrät seine Gegenspieler

Zahlreiche zelluläre Proteine schützen uns vor viralen Infektionen und können diese meist verhindern oder zumindest effektiv kontrollieren. Welche dieser sogenannten antiviralen Faktoren am wirksamsten sind und warum sie bei manchen Viren, wie HIV-1 oder SARS-CoV-2, weitgehend versagen, ist jedoch bislang noch wenig verstanden.

Gemeinsam mit Kollegen aus München gelang es Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern am Institut für Molekulare Virologie des Universitätsklinikums Ulm (UKU), HI-Viren herzustellen, die ihre Gegenspieler verraten.

Viren sind Meister der Anpassung und Sabotage. Durch ihre rasche Vermehrung, gepaart mit hoher Variabilität und enormer Anpassungsfähigkeit, sind Viren wie zum Beispiel HIV-1 und SARS-CoV-2 besonders wirkungsvoll. Aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften gelingt es ihnen, die Immunabwehr des Menschen effektiv zu umgehen oder auszuschalten.

„Im Rahmen der Studie haben wir zusammen mit Kollegen von der LMU in München eine neue Methode entwickelt, um HIV-1 so zu verändern, dass das Virus selbst die antiviralen Mechanismen preisgibt", erklärt Prof. Dr. Frank Kirchhoff, Leiter des Instituts für Molekulare Virologie am UKU. Dazu wurde die sogenannte CRISPR/Cas9 Methode, bei der gezielt Gene ausgeschalten werden, mit der enormen Anpassungsfähigkeit von HIV-1 kombiniert. Bei diesem Verfahren werden vermehrungsfähige HI-Viren mit Genscheren ausgestattet, die es ihnen ermöglichen, jeweils genau einen antiviralen Faktor auszuschalten. Gleichzeitig verrät die Genschere dabei, welchen Faktor sie zum Ziel hat.

„Wir haben über 1.600 dieser Viren hergestellt und sie gegen das angeborene Immunsystem einer Zelle antreten lassen. Die ‚Gewinner-Viren', also diejenigen, die sich am schnellsten in Zellkultur vermehren, weil sie einen wichtigen Verteidigungsfaktor ausschalten, erlauben es uns, ihre zellulären Gegenspieler zu enthüllen", erläutert der Virologe Jun. Prof. Dr. Konstantin Sparrer vom UKU. „Die Genscheren funktionieren dabei nur in Gegenwart eines Proteins (Cas9), welches natürlicherweise allein von Bakterienzellen produziert wird. Somit haben die ‚Verräter-Viren' in normalen menschlichen Zellen keinerlei Vorteil gegenüber ursprünglichen HI-Viren", verdeutlicht Sparrer weiter.
Wesentlich für die erfolgreiche Durchführung dieser – häufig sehr aufwendigen und speziellen – Verfahren ist die enge Zusammenarbeit in einem professionellen Team. Neben Prof. Sparrer und Prof. Kirchhoff waren am Institut für Molekulare Virologie vor allem die PhD-Studierenden Caterina Prelli Bozzo und Alexandre Laliberté maßgeblich an der Umsetzung und Veröffentlichung der Studie beteiligt.

Die Forschergruppe konnte unter Anwendung des neuen Verfahrens antivirale Faktoren identifizieren, welche die virale Infektion, Genexpression, Virusfreisetzung und Infektiosität viraler Partikel hemmen. Die Methodik eröffnet darüber hinaus zahlreiche Möglichkeiten für weitere Entdeckungen und virale Forschungsentwicklungen.

Publikation:

Prelli Bozzo C, Laliberté A, De Luna A, Pastorio C, Regensburger K, Krebs S, Graf A, Blum H, Volcic M, Sparrer KMJ, Kirchhoff F. Replication competent HIV-guided CRISPR screen identifies antiviral factors including targets of the accessory protein Nef. Nat Commun. 2024 May 7;15(1):3813. doi: 10.1038/s41467-024-48228-x.

Pressemitteilung

13.08.2024
Quelle: Universitätsklinikum Ulm

Weitere Informationen

- Universitätsklinikum Ulm - Institut für Molekulare Virologie