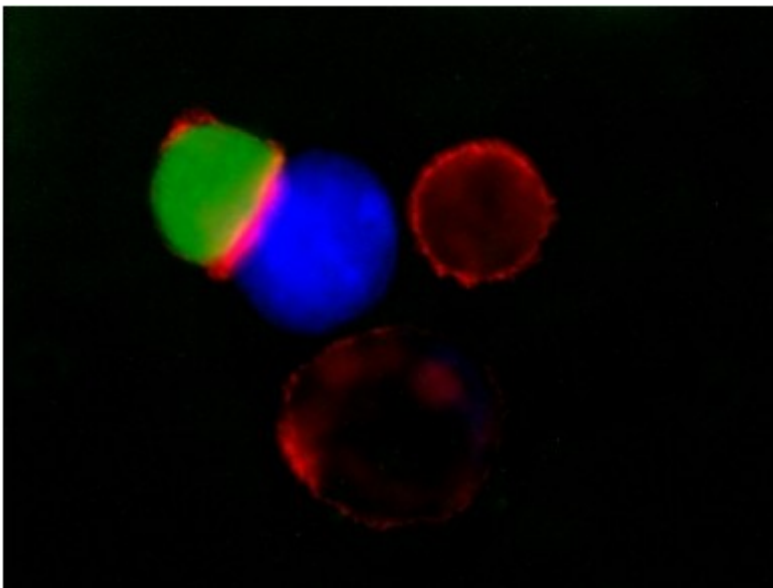


Wie sich Immunzellen gegen HIV wehren

Wissenschaftler um die Virologen Professor Dr. Oliver T. Fackler und Professor Dr. Oliver T. Keppler vom Universitätsklinikum Heidelberg haben einen Mechanismus aufgeklärt, mit dem sich das menschlichen Immunsystem vor HI-Viren schützt: Ein Protein stoppt in ruhenden Immunzellen, den sogenannten T-Helferzellen, die Vermehrung des Virus, indem es die Übersetzung des Viren-Erbgut in eine für die Zelle lesbare Version verhindert. Die bahnbrechenden Ergebnisse geben neue Einblicke in die molekularen Hintergründe der Immunschwächekrankheit AIDS und könnten Ansatzpunkte für neue Therapien eröffnen. Die Studie wurde jetzt, vorab online, im internationalen Fachjournal Nature Medicine veröffentlicht.



HIV infizierte T Zelle (grün) im Konjugat mit einer B Zelle (blau). Am Zell-Zell Kontakt reichern sich zelluläre Strukturen an (gelb). Diese Zell-Zell Interaktion ist wichtig für die Aktivierung der T Zelle und somit für die Fähigkeit von HIV, sich in dieser Zelle zu vermehren.

© Universitätsklinikum Heidelberg

Humane Immundefizienz- bzw. HI-Viren befallen verschiedene Zellen des menschlichen Immunsystems, am häufigsten die sogenannten T-Helferzellen. Diese Lymphozyten spielen eine Schlüsselrolle in der Infektionsabwehr, da sie bei Kontakt mit Krankheitserregern weitere Immunzellen aktivieren und Abwehrreaktionen in Gang setzen. Im Laufe der HIV-Infektion werden sie kontinuierlich dezimiert bis schließlich das Immunsystem versagt: Es kommt zur AIDS-Erkrankung mit verschiedenen Infektionen.

Im gesunden Menschen befindet sich die große Mehrzahl von T-Helferzellen im Blut in einer Ruhephase. Sie werden erst durch den Kontakt mit den Krankheitserregern, auf deren Abwehr sie spezialisiert sind, aktiviert. Im aktivierten Zustand sind die Zellen anfällig für eine Infektion durch HIV. „Ruhende T-Helferzellen hingegen sind immun gegen HIV: Das Virus dockt zwar an und bringt seine Erbinformation in die Zelle ein, aber danach geht es nicht weiter. Wir haben erforscht, warum“, erklärt Professor Fackler, Arbeitsgruppenleiter in der Abteilung Virologie des Departments für Infektiologie. Auch bei einer späteren Aktivierung der T-Helferzellen kommt es nicht zur Virenvermehrung, weil das Erbgut des Virus in dieser Zeit abgebaut wurde.

HIV-Erbgut kann nicht in zellkompatible Version übersetzt werden

Das Team um Professor Fackler und Professor Keppler, der im April 2012 von Heidelberg an das Universitätsklinikum Frankfurt wechselte und dort das Institut für Medizinische Virologie leitet, entdeckte, dass das zelluläre Protein SAMHD1 entscheidend zum Schutz der ruhenden Immunzellen beiträgt. Das Eiweiß ist sowohl in ruhenden als auch aktivierten T-Helferzellen im Einsatz und fängt sogenannte Nukleotide, Bausteine der Erbinformation, ab. In der aktiven Phase, in der die Zellen ihre Erbinformation verdoppeln und sich teilen, werden die dazu benötigten Nukleotide beständig nachproduziert. Die Menge an Nukleotiden in der Zelle bleibt daher gleich. Im Ruhezustand benötigt die Zelle keine Nukleotide und stoppt den Nachschub, SAMHD1 baut die verbliebenen Nukleotide ab. „Damit fehlt den HI-Viren vermutlich ebenfalls das Material, um ihre Erbinformation in eine für die Zelle brauchbare Version umzuschreiben und vervielfältigen zu lassen“, erklärt Fackler.

Wurde SAMHD1 im Experiment ausgeschaltet, waren auch ruhende T-Helferzellen anfällig für eine Infektion. Ebenso wie Immunzellen von Patienten, die aufgrund einer Erbkrankheit kein SAMHD1 bilden können. „Das zeigt, dass HIV sich nur dann in Lymphozyten vermehren kann, wenn die Wirkung des Schutzproteins SAMHD1 aufgehoben ist“, sagt Keppler. Darüber hinaus entdeckten die Forscher, dass sich diesem frühen Schutzmechanismus noch weitere anschließen müssen: Auch ohne SAMHD1 wurden aus ruhenden T-Helferzellen keine neuen Viren freigesetzt. Indem sie nun die Schutzfunktion von SAMHD1 kennen und blockieren können, können die Wissenschaftler erstmals auch einen Blick auf die nachgeschalteten Mechanismen werfen. „Wir hoffen, dass wir mit Hilfe dieser Erkenntnisse neue Strategien im Kampf gegen HIV entwickeln können“, so der Virologe.

Pressemitteilung

02.10.2012

Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg (26.09.2012)

Weitere Informationen

Literatur:

Baldauf, H-M., Pan, X., Erikson, E., Schmidt, S., Daddacha, W., Burggraf, M., Schenkova, K., Ambiel, I., Wabnitz G., Gramberg, T., Panitz, S., Flory, E., Landau, N.R., Sertel, S., Rutsch, F., Lasitschka, F., Kim, B., König, R., Fackler, O.T. and Keppler, O.T. (2012). The deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4+ T cells. Nature Medicine, published online ahead of print September 12, doi:10.1038/nm.2964..

Prof. Dr. Oliver T. Fackler

Department für Infektiologie, Virologie?

Universitätsklinikum Heidelberg

Tel.: 06221/ 56 - 13 22

E-Mail: Oliver.Fackler(at)med.uni-heidelberg.de



UniversitätsKlinikum Heidelberg