

Hasardspiel in der Zelle

Mit traditionellen Heilmethoden ist dem Aids-Erreger nicht beizukommen. Der Göttinger Nobelpreisträger Manfred Eigen, der das Verhalten der HIV-Viren in Labor-

versuchen studiert hat, erwägt deshalb neue Strategien. Eigens Resümee: Mit den Waffen der Gentechnik ließe sich der heimtückische Erreger vielleicht schlagen.

Die Invasion der unsichtbaren Killer begann gegen Ende der sechziger Jahre. Damals wechselten die ersten Kommandos westwärts über den Atlantik und nahmen Quartier in den Metropolen des amerikanischen Kontinents.

Wie Außerirdische, die sich nach der Landung zunächst still im verborgenen einnisten, bevor sie die Maske fallen lassen und offen zum Angriff übergehen, so nahmen sich auch die HIV-Viren Zeit: Zehn, zwölf Jahre vergingen, bis die ersten Aids-Opfer an der Seuche erkrankten und starben.

Das war um 1980. Als die Forscher vier Jahre später das HIV-Virus identifizierten, war die Epidemie nicht mehr aufzuhalten. Heute stirbt in den USA alle neun Minuten ein Mensch an Aids, alle 54 Sekunden wird ein weiterer neu mit HIV infiziert. Weltweit tragen inzwischen 10 Millionen Menschen das Virus im Körper; im Jahre 2000 werden es schätzungsweise 40 Millionen sein.

Doch der Erreger, der innerhalb von zwei Jahrzehnten zur Menschheitsplage wurde, ist „kein Evolutionsprodukt unserer Zeit“: Das jedenfalls glaubt der Göttinger Chemie-Nobelpreisträger Manfred Eigen, der die Entwicklungsgeschichte des HIV-Virus mit den Methoden der Molekularbiologie rekonstruiert hat. Nach Eigens Berechnungen ist der Krankheitserreger uralte: Seine Karriere begann vor rund 800 Jahren in Afrika – ungefähr zu der Zeit, als König Richard Löwenherz zum Kreuzzug nach Jerusalem aufbrach.

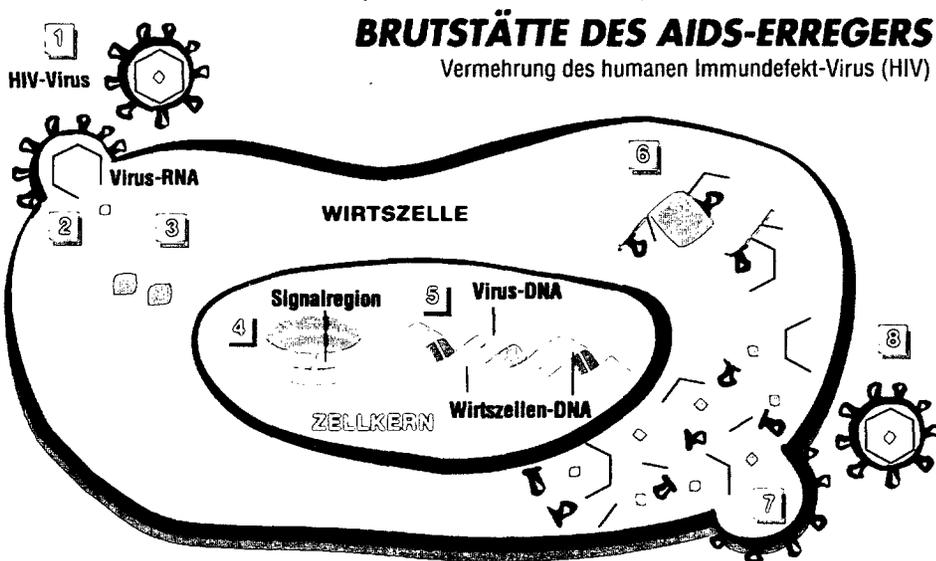
Viele Jahrhunderte brauchte das HIV-Virus, bis es sich durch stetige Änderung seines Genprogramms zu jener gefährlichen Killer-Mikrobe entwickelt hatte, die allen gängigen Abwehrstrategien der Mediziner trotzt; sie konnten

der Seuche bislang weder mit Medikamenten noch mit Impfstoffen beikommen.

Professor Eigen, der sich am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen seit Jahren der Virusforschung widmet, hält es für denkbar, daß die tückischen Erreger einst in grauer Vorzeit dem menschlichen Erbgut entsprungen sind. Die Eindringlinge, die im Körper ihrer Opfer die Immunabwehr lahmlegen, verfügen laut Eigen „gewissermaßen über Insider-Kenntnisse, die sie für ihre egoistischen Zwecke einsetzen“.

Zwei Fähigkeiten kommen den HIV-Marodeuren bei ihrem Zerstörungswerk besonders zustatten: Als sogenannte Retroviren klinken sie ihr genetisches Programm in die Erbinformation ihrer Wirtszellen ein. Deren Zellstoffwechsel wird damit gezwungen, unablässig neue Generationen von HIV-Viren zu produzieren (siehe Grafik).

Noch wichtiger für den Erfolg der Aids-Erreger ist ihre Wandlungsfähigkeit. In der raschen Abfolge immer neuer HIV-Generationen entsteht eine riesige, höchst verwirrende Fülle von HIV-Varianten (Mutationen), die sich mehr



ENTWICKLUNGSZYKLUS DES AIDS-VIRUS

- 1** Mit Hilfe eines Schlüssel-Schloß-Mechanismus dockt das HIV-Virus an die Zellmembran.
- 2** Das Virus schleust sein Gen-Programm (Virus-RNA) in die Wirtszelle ein.
- 3** Dort wird die Virus-RNA in doppelsträngige DNA „übersetzt“.
- 4** Zum Schutz gegen Informationsverlust rollt sich die Virus-DNA auf.
- 5** Eine bestimmte Signalregion auf der Virus-DNA sorgt dafür, daß die Erbinformation des Aids-Erregers in den Genvorrat der Wirtszelle eingebaut wird.
- 6** Anschließend zwingt die Virus-DNA im Zellkern bestimmte Zell-Enzyme zur Produktion neuer Virus-RNA.
- 7** Andere Enzyme produzieren daraus Eiweißstoffe, die den neuzubildenden HIV-Viren als Hülle dienen.
- 8** Die neuen Aids-Viren verlassen die Wirtszelle.

DER SPIEGEL

oder weniger stark voneinander unterscheiden.

Ursache für den hektischen Formenwechsel sind Irrtümer bei der Übertragung des genetischen Codes auf die nächste Generation, eine Fehlerquote, die nach Professor Eigens Laboruntersuchungen verblüffend hoch liegt; sie übertrifft millionenfach die Mutationsrate etwa von Einzellern und Bakterien.

Anfangs hatte die entfesselte Verwandlungskunst der HIV-Viren den Wissenschaftlern Rätsel aufgegeben. Nach herrschender Lehrmeinung steuern hohe Mutationsraten eine Spezies schleunigst in den Abgrund. Wird der genetische Code, der verschlüsselte Organisationsplan für eine Lebensform, im Eiltempo verändert, so verliert er rasch seinen Sinn; die Reproduktion der Art erlischt.

Auch Virusforscher Eigen hatte sich zunächst gefragt, wie die äußerst wandlungsfähigen Aids-Erreger „unter diesen Umständen ihren typischen pathogenen Charakter über eine entwicklungsgeschichtlich bedeutsame Spanne aufrechterhalten“ konnten. Inzwischen hat der Professor beim Studium der HIV-Gene eine Antwort gefunden.

Generell, so ermittelte Eigen, verkraften primitive Lebensformen höhere Mutationsraten als kompliziertere Arten wie Insekten oder Säugetiere. Doch nur Viren sind imstande, die Genfehlerquote dramatisch zu steigern und aus dem dabei entstehenden Wirrwarr von Mutationen Nutzen zu ziehen.

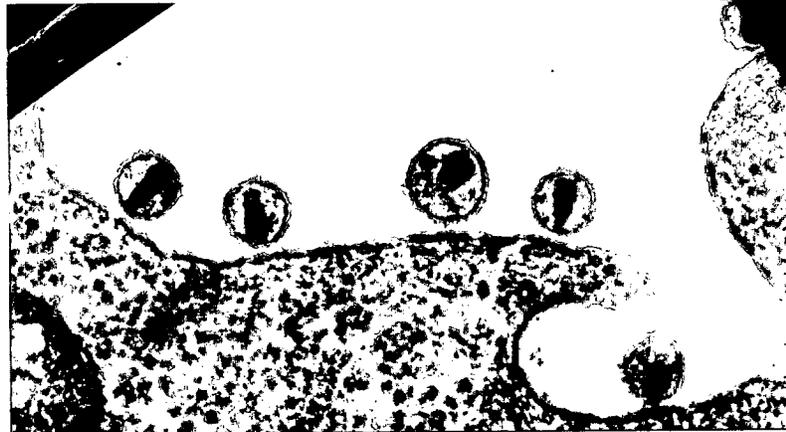
HIV-Viren sind nach Eigens Erkenntnissen Meister in der Herstellung von Mutationen; mit geradezu artistischer Geschicklichkeit entwerfen sie bei jedem Generationswechsel zahllose neue Virus-Varianten – ein Hasardspiel allzeit hart an der Grenze zum Untergang: Ein großer Teil der mutierten HIV-Viren erweist sich als wenig oder gar nicht lebensfähig; mitunter verlieren sie bis zu 90 Prozent der Erreger ihre krankmachende Potenz.

Weshalb die HIV-Viren das riskante Genpoker schließlich doch gewinnen, hat Eigen bei der Analyse eines einzelnen HIV-Gens herausgefunden; das untersuchte Gen, bestehend aus 2000 RNA-Basen (Buchstaben im genetischen Text), umfaßt ein Fünftel der gesamten Virus-Erbinformation.

In Eigens Laborversuchen zeigte sich, daß die Viren bei ihrem Genhasard zwar mit einem hohen, aber durchaus kalku-



Virusforscher Eigen
„Parasiten aus der Pandorabüchse“



HIV-Viren unter dem Elektronenmikroskop
Mit Täuscher-Tricks die Immunabwehr entwarfnet

lierten Risiko spielen: 20 Prozent der Erbinformationen blieben über die Generationen gänzlich unverändert, 70 Prozent mutierten nur langsam – ein Maß an genetischer Stabilität, mit dem das Virus überleben kann, ohne seinen Grundcharakter zu verlieren.

Nur zehn Prozent des HIV-Gens erwiesen sich bei den Experimenten als „hypervariabel“ (Eigen); sie sind verantwortlich für die furiose Wandelbarkeit des Virus. Ohne Unterlaß verändert dieser Genabschnitt vor allem die Eiweißhülle der HIV-Viren.

Auf den viralen Eiweißmänteln aber sitzen die sogenannten Epitope, Markierungen, die den Antikörpern des Immunsystems zur Feinderkennung dienen. Diese Signalstellen werden von den rapide mutierenden Virus-Genen im Schnellverfahren immer wieder verändert – ein Vexierspiel, das die Immunabwehr zu einem mörderischen Wettlauf zwingt.

Anfangs sind die Immunzellen noch in der Lage, die bösartigen Invasoren in

Schach zu halten (was die ungewöhnlich lange, symptomfreie Latenzphase nach der Infektion erklärt). Allmählich aber erlahmt das immer wieder aufs neue düpierte Abwehrsystem, bis es nach Jahren ununterbrochener Kämpfe erschöpft zusammenbricht. Fortan ist der gleichsam entwaffnete Organismus den Aids-typischen Krankheiten ausgeliefert.

Aus seinen Untersuchungsergebnissen zieht Virusforscher Eigen den Schluß, daß Aids mit traditionellen Heilverfahren nicht zu besiegen sein dürfte. Eigen schlägt neue Strategien vor, die ähnlich verschlagen anmuten wie die Täuscher-Tricks der HIV-Viren.

So spielt er mit dem Gedanken, eine „Anti-Sinn-RNA“ in den Körper von Infizierten einzuschleusen: Diese künstlich hergestellten, einsträngigen Kettenmoleküle sollen sich mit der Erbinformation des Virus zu einer DNA-Spirale verbinden. Dabei würde ein gänzlich sinnloser Gen-text entstehen; der Erreger könnte sich nicht mehr vervielfältigen.

Eine andere Taktik Eigens sieht vor, ringförmige Genschnipsel, sogenannte Plasmide, auf die Viren loszulassen; die gezielt programmierten Genpartisanen sollen in die Wirtszellen eindringen und dort Enzyme produzieren, die das Erbgut der HIV-Viren in Stücke zerlegen und damit unschädlich machen.

Noch komplizierter mutet Eigens Vorschlag an, kurze, im Labor fabrizierte Genfetzen in die infizierten Zellen zu schicken; ihre Aufgabe soll sein, ein bestimmtes Enzym einzufangen, das die HIV-Viren zu ihrer Vermehrung benötigen.

Schließlich sucht Eigen nach einer Methode, mit der sich die ohnehin schwindelerregende HIV-Mutationsrate weiter steigern ließe – bis über jene Grenze, hinter der die Viren-Brut in den evolutionären Abgrund stürzen würde.

Das allerdings dürfte noch dauern. Fürs erste, glaubt der Göttinger Gelehrte, sei weltweit „eine weitere explosive Ausbreitung der Seuche“ zu erwarten.

Dem ungewöhnlich heimtückischen HIV-Virus könnten laut Eigen in Zukunft ähnlich perfide Krankheitserreger folgen: „Aus der Büchse der Pandora“, so schätzt er, „entweichen unentwegt weitere Abarten dieser Parasiten.“