

## Informationsmaterial:

### Resistenz gegen HIV

Das HI-Virus existiert als menschlicher Krankheitserreger ungefähr seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts und zeichnet sich durch eine relativ hohe Evolutionsrate aus. Dieses ist u.a. dadurch bedingt, dass Mutationen des Erbgutes häufig sind, da bei der Replikation des Genoms zum einen keine Fehlerkorrektur stattfindet und zum anderen die Generationsdauer sehr kurz und die Vermehrungsrate hoch ist. Das Virus kann sich in einer kurzen Zeitspanne stark verändern und somit dem Immunsystem seines Wirtes immer wieder erfolgreich ausweichen.

Im Gegensatz zu der hohen Evolutionsrate des Virus zeichnet sich sein Wirt, der Mensch, durch eine verhältnismäßig niedrige Evolutionsrate aus. Mutationen sind beim Menschen viel seltener, da die DNA-Replikation zum einen einem effektiven Kontrollmechanismus unterliegt, der Fehler weitestgehend repariert und Mutationen zum anderen wesentlich langsamer im Genom fixiert werden als bei Viren, da die Generationsdauer viel länger und die Vermehrungsrate deutlich geringer ist. Trotzdem schleichen sich Mutationen ein und genau wie im Falle der Viren werden sie, wenn sie vorteilhaft sind, auf Dauer durch Selektion im Genom fixiert. Sind sie nachteilig, werden sie durch Selektion eliminiert. Viele Mutationen sind jedoch zunächst neutral und zeigen, wenn überhaupt, oft erst zu einem viel späteren Zeitpunkt eine Auswirkung auf das Überleben ihres Trägers.

Das Immunsystem des Menschen hat aufgrund der erst kurzen Existenz des HIV und der verhältnismäßig langen Generationszeit des Menschen bisher kaum Gelegenheit gehabt, sich durch natürliche Selektion an die HIV-Epidemie anzupassen und als Reaktion auf die Infektionsbelastung mit HI-Viren eine Resistenz zu entwickeln. Trotzdem ist wiederholt beobachtet worden, dass sich manche Menschen trotz eines hohen Infektions-Risikos nicht mit HIV infizieren oder bei einigen Infizierten die Krankheit AIDS ungewöhnlich langsam voranschreitet. Eine solche Beobachtung wurde beispielsweise zwischen 1978 und 1984 gemacht. In dieser Zeit wurde Spenderblut noch nicht auf HIV getestet (das Virus wurde erst 1981 entdeckt), so dass viele Patienten verunreinigte Blutprodukte erhielten. Etwa 10-25 % der Empfänger sind jedoch nicht zu Virusträgern geworden (Dean & O'Brien, 1998). Untersuchungen ergaben, dass über 10% der Menschen in Europa resistent gegen eine Infektion mit HIV sind. Verantwortlich für eine solche Resistenz ist ein Gen, das auf dem

Chromosom 3 des menschlichen Genoms liegt. Dieses Gen codiert für das Oberflächenprotein CCR5, das auf der Oberfläche der T-Zellen und Makrophagen zu finden ist und vom HI-Virus neben dem CD4-Rezeptor als Co-Rezeptor für die Anheftung genutzt wird.

### CCR5

Der **CCR5-Rezeptor** ist ein Transmembran-Rezeptor bei CD4-Zellen und Makrophagen, der bei einer Immunreaktion notwendig für die Signalübertragung mit Chemokinen ist. Über diesen Rezeptor werden Neutrophile, Basophile, Eosinophile, Lymphocyten und Makrophagen veranlasst, zum Infektionsort zu wandern und die Infektion zu bekämpfen.

Die **Mutation des CCR5-Gens** bewirkt, dass ein verändertes, verkürztes Protein exprimiert wird. Diese Veränderungen haben aber offensichtlich keinen negativen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit des Immunsystems. Andere Chemokin-Rezeptoren scheinen den Mangel an CCR5-Rezeptoren ausgleichen zu können.

Der Mensch besitzt zwei Kopien, also zwei Allele dieses CCR5-Gens, auf dem 3. Chromosomenpaar. Im Juli 1996 entdeckt Mary Carrington, dass es von dem CCR5-Gen verschiedene Allel-Varianten gibt. Unter anderem tauchte ein bestimmtes Allel bei ungefähr jeder fünften Person in mindestens einer Kopie auf: „Beim Vergleich mit dem Standard-Allel für CCR5 stellte sich heraus, dass dem veränderten Allel auf Grund einer Mutation 32 innere Nucleotide fehlen. Der Verlust (die Deletion) hatte hier ein Stopp-Codon entstehen lassen. [...] Das Resultat ist eine stark verkürzte Form des CCR5-Proteins“ (Dean & O'Brien, 1998). Verschiedene Forschergruppen sequenzieren seitdem dieses Gen und untersuchen die Auswirkungen der Mutation. Ein solches Team von Forschern (Samson et al., 1996) untersuchte beispielsweise Proben von über 700 HIV-infizierten Patienten, und verglich diese mit den Sequenzen von über 700 gesunden Personen. Die Ergebnisse der Sequenzvergleiche zeigten, dass sowohl bei Proben von einigen infizierten Patienten, deren Krankheitsverlauf nur sehr langsam fortschritt wie auch bei einzelnen Proben der gesunden Personen Mutationen im CCR5-Gen auftraten.

Ist ein Mensch homozygot für das „normale“ Allel CCR5 (CCR5/CCR5), besitzt er keine Resistenz gegen AIDS. Handelt es sich jedoch um eine Person, die homozygot für die Mutation dieses CCR5-Gens ist, also 2 mutierte Allele trägt (CCR5 $\Delta$ 32/CCR5 $\Delta$ 32), ist diese resistent gegen HIV. Die Deletions-Mutation führt zu der Ausbildung eines defekten CCR5-Proteins, an dem der Virus nicht mehr anheften kann und eine Infektion somit nicht mehr möglich ist. Handelt es sich bei dem Infizierten um einen heterozygoten Träger der Mutation,

trägt er also ein korrektes und ein mutiertes Allel (CCR5/CCR5 $\Delta$ 32), ist ein partieller Schutz vor der Infektion gegeben. Der vollständige Rezeptor wird nur noch in stark reduziertem Maß hergestellt und der Krankheitsverlauf verzögert sich immerhin um mehrere Jahre (Galvani & Slatkin, 2003) (siehe Abb. 1).

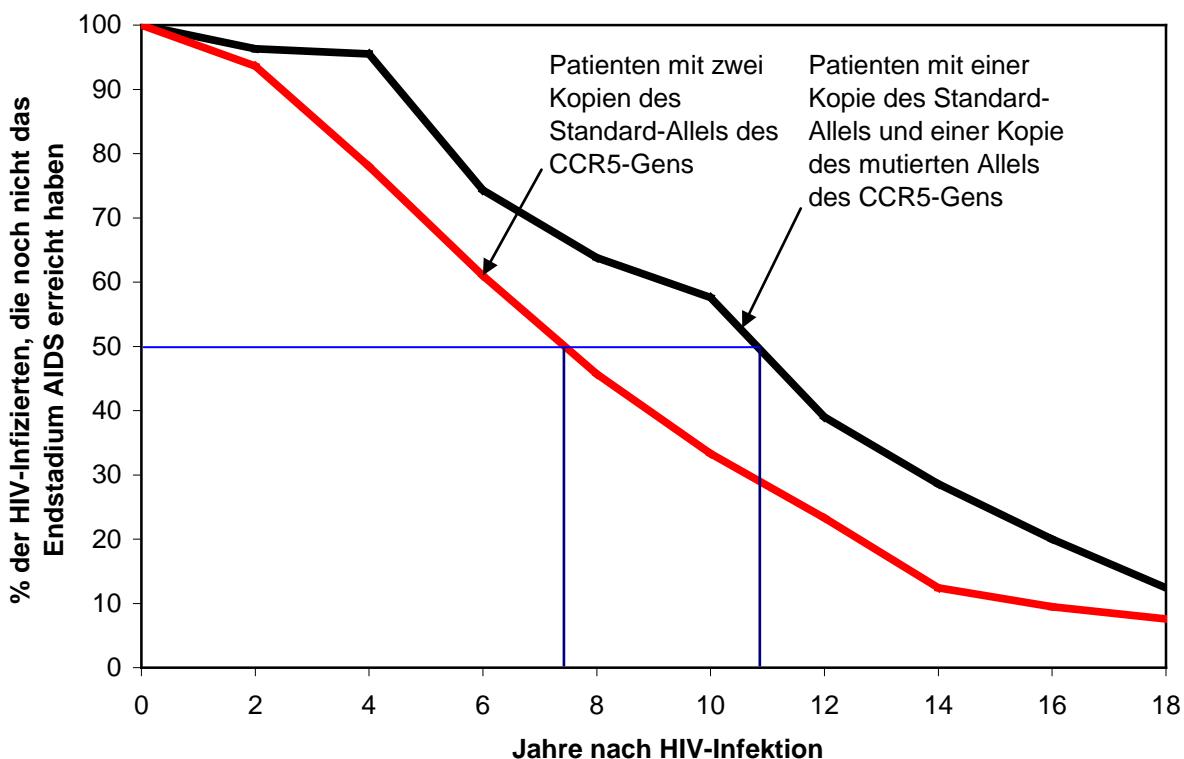


Abb. 1: Krankheitsverläufe bei heterozygoten Trägern der Allele bzw. homozygoten Trägern der Standard-Allele des CCR5-Gens (Dean & O'Brien, 1998; mit freundlicher Genehmigung von Laurie Grace)

### Literatur & links:

- Dean, M. and S. O'Brien (1998). "Die Suche nach Resistenz-Genen gegen AIDS." Spektrum der Wissenschaft 2: 38-45.
- Galvani, A. P. and M. Slatkin (2003). "Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5- $\Delta$ 32 HIV-resistance allele." Proceedings of the National Academy of sciences of the USA **100**(25): 15276-15279.
- Samson, M., F. Libert, et al. (1996). "Resistance to HIV-1 infections in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene." Nature **382**: 722-725.

HIV: the ultimate evolver ([www.evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/\\_0\\_0/medicine\\_04](http://www.evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/_0_0/medicine_04))  
 (letzter Zugriff: Juli 2009)

Ghost of epidemic past ([www.evolution.berkeley.edu/evolibrary/news/081001\\_hivmalaria](http://www.evolution.berkeley.edu/evolibrary/news/081001_hivmalaria))  
 (letzter Zugriff: Juli 2009)

HIV immunity ([www.pbs.org/wgbh/evolution/library/10/4/l\\_104\\_06.html](http://www.pbs.org/wgbh/evolution/library/10/4/l_104_06.html)) (letzter Zugriff: Juli 2009)