

Thermus thermophilus: Prof. Dr. Harry Noller leitet seit 1992 das Zentrum für Molekularbiologie der RNA an der Universität von Kalifornien in Santa Cruz, USA. Er wurde am 10. Juni 1939 in Oakland, Kalifornien/USA geboren. Noller studierte Biochemie an der Universität von Kalifornien in Berkeley, USA, und promovierte in Chemie an der Universität von Oregon, USA. Nach Forschungsaufenthalten in England und der Schweiz kehrte er in die USA zurück, wo er seit 1968 an der Universität in Santa Cruz arbeitet. Für seine Arbeiten auf dem Gebiet der RNA- und Ribosomenforschung wurde Noller ebenfalls mehrfach ausgezeichnet, darunter 2004 mit dem Massry-Preis für Ribosomen-Forschung (gemeinsam mit Ada Yonath). Er ist Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften, darunter seit 1992 der Nationalen Akademie der Wissenschaften, USA.



somen, die zur Bildung funktionsfähiger Proteine führen.

Noller und seine Arbeitsgruppe hatten sich der Ribosomenstruktur mehr als zwei Jahrzehnte zuvor zunächst biochemisch genähert. Ihm gelang es, die Struktur der ribosomalen RNS vorherzusagen, die an der Aneinanderreihung der Aminosäuren bei der Proteinsynthese beteiligt ist. Seine Forschungsergebnisse deckten sich mit den Erkenntnissen, die Ada Yonath mit Hilfe der Röntgenkristallografie gewinnen konnte. Noller und sein Team entschlüsselten zudem als erste Forschungsgruppe weltweit die vollständige Struktur eines Ribosoms

des Bakteriums *Thermus thermophilus*. Darauf aufbauende Arbeiten führten Details zutage, wie ein Ribosom die genetische Information in Form von Boten-RNS in die Synthese von Proteinen überführt.

Ausblick – Neue Generation von Antibiotika

Ribosomen sind molekulare Maschinen, die die genetische Information in Form von Boten-RNS in Proteine übersetzen. Die mit Hilfe der Röntgenkristallografie gewonnenen Erkenntnisse haben auch dazu beigetragen zu verstehen, wie dies geschieht. So ist es heutzutage möglich, die Ribosomen bestimmter

Bakterien mit Hemmstoffen, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip exakt daran binden, zu blockieren. Dies könnte zukünftig zur Entwicklung einer neuen Generation von Antibiotika führen, die Bakterien bereits auf der Ebene der Proteinsynthese – an den Ribosomen – angreifen. ◆

Die Autorin
Dr. Monika Mölders [siehe Seite 93]

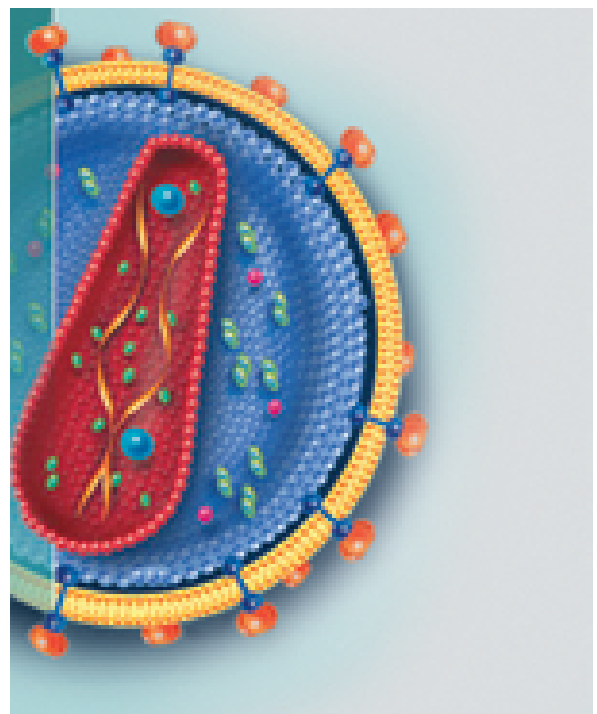
Aids – ein Unfall der viralen Evolution?

Warum das Immunsystem infizierter Affen nicht zerstört wird –
Nachwuchspreis für Michael Schindler

Warum das humane Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) im Menschen Aids hervorruft, während nahe verwandte Affen-Immundefizienzviren (SIV »Simian Immunodeficiency Virus«) ihre natürlichen Affenwirte nicht krank machen, war lange Zeit nicht zu erklären. Dr. Michael Schindler (28), Institut für Virologie des Universitätsklinikums Ulm, hat gemeinsam mit einem internationalen Forscherteam eine der Ursachen dafür gefunden. In seiner Doktorarbeit, betreut von Prof. Dr. Frank Kirchhoff, konnte der Biologe zeigen, dass die meisten SI-Viren – im Gegensatz zu HIV-1 – die Aktivierung von infizierten T-Helferzellen blockieren. Diese Eigenschaft ist wahrscheinlich für beide Seiten von Vorteil: Das Virus kann einerseits im Affen lebenslang überdauern (persistieren) und sich vermehren, und der infizierte Affe entwickelt andererseits kein Aids. Für diese interna-

tional beachteten und hochrangig publizierten Arbeiten wurde Michael Schindler mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis 2007 ausgezeichnet. Der Preis ist mit 60 000 Euro dotiert und wurde gemeinsam mit dem renommierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis am 14. März 2007, dem Geburtstag von Paul Ehrlich, in der Frankfurter Paulskirche überreicht.

Aids, eine der bedrohlichsten Infektionskrankheiten unserer Zeit, ist das Ergebnis der Übertragung von Affen-Immundefizienzviren auf den Menschen. HIV-1 M, der Haupterreger von Aids 1, stammt ursprünglich aus Schimpansen der Art *Pan troglodytes* 2 und wurde erst in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts auf den Menschen übertragen. HIV-1 O, das sich weniger effektiv als HIV-1 M in der menschlichen Population ausbreitet hat und ebenfalls Aids ver-



1 Die HIV-1-Infektion führt beim Menschen fast immer zu einer chronischen, starken Aktivierung des Immunsystems.

Mit dem Nef-Protein und seiner Bedeutung für die Entstehung von Aids beschäftigte sich Dr. Michael Schindler (Mitte) bereits in seiner Diplomarbeit; während seiner Promotion vertiefte er das Thema weiter. Der Träger des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises baut im Institut für Virologie des Universitätsklinikums Ulm eine eigene Nachwuchsgruppe auf. Hier bei der Preisverleihung in der Paulskirche mit Hilmar Kopper, Vorsitzender des Stiftungsrats, und Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn, Vorsitzender der Auswahlkommission (rechts).



ursacht, ist eng mit einem aus Gorillas isolierten SIV verwandt. Der natürliche Wirt des zweiten humanen Aids-Virus, HIV-2, ist die Rauchgraue Mangabe (*Cercocebus atys*) **3**. HIV-2 ist für weniger als ein Prozent aller HIV-Infektionen weltweit verantwortlich und kommt vor allem in Ländern Westafrikas vor. Mittlerweile wurden SI-Viren in rund vierzig afrikanischen Affenarten nachgewiesen. Obwohl diese Viren als »Immundefizienzviren« bezeichnet werden, verursachen sie in ihren natürlichen Wirten meist keine Erkrankung. Der wesentliche Unterschied zwischen der asymptomatischen SIV-Infektion und der pathogenen HIV-1 Infektion ist, dass eine HIV-1-Infektion beim Menschen fast immer zu einer chronischen, starken Aktivierung des Immunsystems führt. Dadurch erschöpft sich nach mehreren Jahren dessen Regenerationsfähigkeit, und es entwickelt sich das Krankheitsbild Aids. Im Gegensatz dazu zeigen die natürlichen Affenwirte keine starke Immunaktivierung und können lebenslang mit dem Virus leben, ohne dass das Immunsystem zerstört wird.

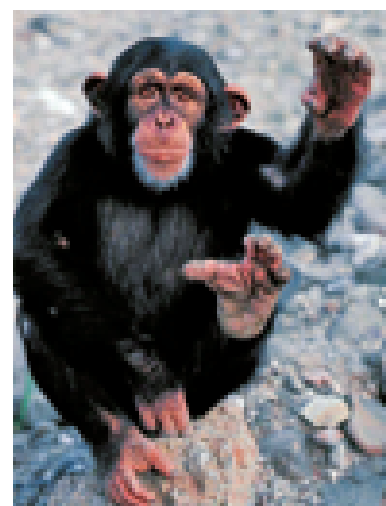
Unterschiede zwischen pathogenen und asymptomatischen Infektionen

Patienten, die mit HIV-1 infiziert sind, erkranken ohne medikamentöse Behandlung meist innerhalb von sechs bis acht Jahren an Aids. Hauptursache hierfür ist nicht die hohe Viruskonzentration im Blut, sondern wahrscheinlich eher eine chronische Überaktivierung des Immunsystems. In Zellkultur ist hier-

für ein Phänomen verantwortlich, das die Wissenschaftler als »aktivierungsinduzierten Zelltod« bezeichnen (AICD, »activation induced cell death«). Im Immunsystem eines Gesunden werden T-Helferzellen durch Fremdstoffe oder Erreger (Antigene) aktiviert. Diese stimulieren ihrerseits B-Lymphozyten, Antikörper zur Verteidigung zu bilden. Danach sterben die T-Helferzellen ab oder differenzieren zu Gedächtnis-T-Zellen, die bei einem erneuten Kontakt mit dem Antigen – auch Jahrzehnte später – sehr viel schneller mit dem Eindringling fertig werden. Eine Theorie zur Entstehung von Aids ist, dass in der chronischen Phase der HIV-1-Infektion ein Wettlauf zwischen Virus und Immunsystem stattfindet: HIV-1 infiziert und aktiviert T-Helferzellen, um sich effektiv vermehren zu können. Infizierte T-Zellen produzieren große Mengen Viren und sterben kurze Zeit später ab. Das Immunsystem muss diesen Verlust fortwährend ausgleichen. Nach einigen Jahren ist dessen Regenerationsfähigkeit erschöpft, die T-Zellzahl fällt schnell ab, und es kommt zur Immundefizienz. So unterscheiden sich Patienten mit hoch pathogener HIV-1-Infektion von Menschen, die mit dem weniger gefährlichen HIV-2 infiziert sind, nicht durch die Menge an Viren, die ihren Körper überschwemmt – diese kann in beiden Fällen hoch sein. Der Hauptunterschied ist vielmehr das Ausmaß der Hyperaktivierung des Immunsystems. Um den Gesundheitszustand eines HIV-Infizierten zu beurteilen, kann daher bei niedrigen T-Zellzahlen die Im-

munaktivierung ein aussagekräftiger Marker sein, als es die Virusmenge in seinem Körper ist.

So vermehren sich beispielsweise apathogene SI-Viren in ihren Affenwirten sehr effektiv, die Tiere werden jedoch nicht krank. Die Wissenschaftler erklären sich das damit, dass sehr viele T-Zellen in der chronischen Phase der Infektion zwar infiziert werden, diese aber geringere Virusmengen als HIV-1 beim Menschen produzieren, was sich allerdings durch ihre insgesamt längere Lebensdauer wieder ausgleicht. Durch das Ausbleiben der hohen Immunaktivierung wird das Immunsystem hierbei nicht geschädigt.



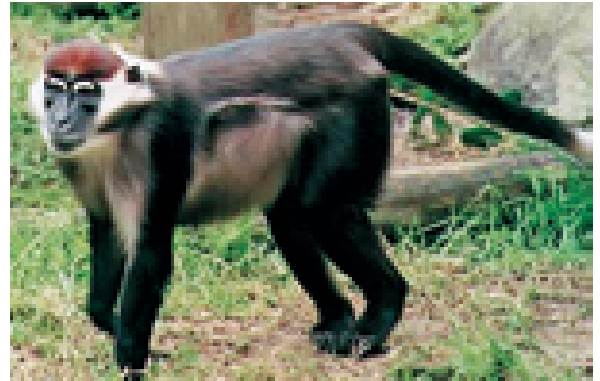
2 Aids ist das Ergebnis der Übertragung von Affen-Immundefizienzviren (SIV) auf den Menschen. Mittlerweile wurden SIVs in rund vierzig afrikanischen Affenarten nachgewiesen. Der Haupterreger von Aids, HIV-1 M, stammt ursprünglich aus Schimpansen der Art *Pan troglodytes*.

Worauf die unterschiedliche Immunaktivierung beruht, war allerdings lange Zeit unklar. Bereits vor mehr als 15 Jahren rückte das Nef-Protein, ein virales Eiweiß, in den Fokus der Wissenschaftler. Es gilt als wichtiger Virulenzfaktor, der entscheidend zur Entwicklung von Aids beiträgt **4**. So verstärkt das Nef-Protein von HIV-1 die Aktivierung von infizierten T-Helferzellen, während viele Nef-Proteine von Affen-Immundefizienzviren (SIV) genau das Gegenteil bewirken. »Um aktiviert werden zu können, benötigen T-Helferzellen den T-Zellrezeptor«, erläutert Dr. Michael Schindler. »Die Nef-Proteine der meisten SI-Viren entfernen einen wesentlichen Bestandteil dieses Re-

zeptors, das CD3-Molekül, von der Zelloberfläche und blockieren dadurch die Aktivierung und das vorzeitige Absterben der Virus-infizierten T-Helferzellen. Der Haupterreger von Aids, HIV-1 und dessen unmittelbare Vorläufer, haben diese Fähigkeit verloren.« Prof. Dr. Frank Kirchhoff, Abteilung für Virologie des Universitätsklinikums Ulm und Doktorvater von Michael Schindler, ergänzt: »Die Funktionsfähigkeit des Nef-Proteins ist entscheidend für das Wohl und Wehe der T-Helferzellen. So reguliert das Nef-Protein von Affen-Immundefizienzviren und des weniger pathogenen

Aids-Erregers HIV-2 das CD3-Molekül von der Oberfläche der T-Helferzellen herunter. Damit »schützen« diese Viren die T-Helferzellen für ihre Zwecke: Sie sorgen dafür, dass die T-Zellaktivierung nicht »überschießt« und ihre eigene »Brutstätte« nicht abstirbt und können sich so ungestört vermehren.«

Damit wirken die Nef-Proteine der meisten Viren wie ein »Ventil«. Sie lassen soviel T-Zellaktivierung zu, dass sich das Virus effektiv vermehren kann und die für den Wirt schädliche Aktivierung des Immunsystems gleichzeitig verhindert wird. Diese wichtige Schutzfunktion des

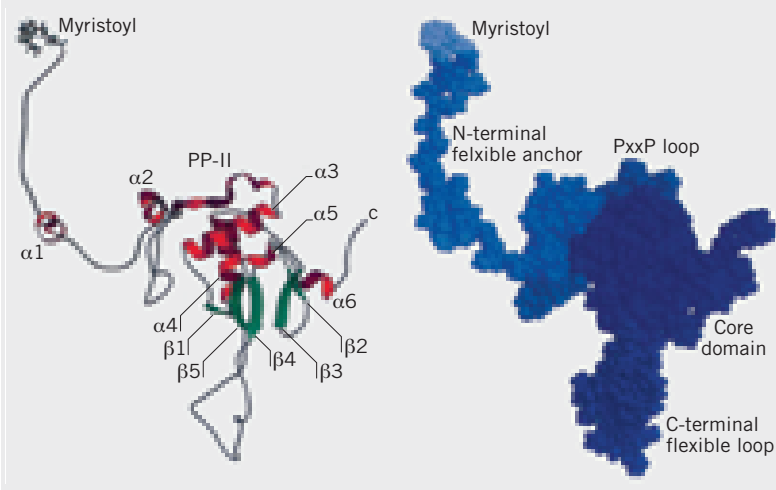


Nef-Proteins ging im Laufe der Evolution der Immundefizienzviren genau in der Viruslinie verloren, die später vom Schimpansen auf den Menschen übertragen wurde und zur Aids-Pandemie geführt hat. »Wir hoffen, dass diese Forschungsergebnisse dazu beitragen werden, neue Wege zu finden, die Zerstörung des Immunsystems durch die HIV-1 Infektion und somit die Entwicklung von Aids zu verhindern«, unterstreicht Prof. Dr. Thomas Mertens, Ärztlicher Direktor des Instituts für Virologie des Universitätsklinikums Ulm, »doch der Weg dahin ist noch weit.«

3 Das zweite humane Aids-Virus, HIV-2, ist weit weniger pathogen als HIV-1. Sein natürlicher Wirt ist die Rauchgraue Mangabe (*Cercocebus atys*).

4 Das im Vergleich zu den Affenimmundefizienzviren mutierte Nef-Protein von HIV-1 verstärkt beim Menschen die Aktivierung von infizierten T-Helferzellen.

Nef-Protein von HIV-1



Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis

Der im Jahr 2006 erstmals vergebene Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis wird von der Paul Ehrlich-Stiftung jährlich an einen Nachwuchswissenschaftler verliehen, der an einer Forschungseinrichtung in Deutschland herausragende Leistungen auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung erbracht hat. Die Höhe des Preisgeldes beträgt bis zu 60 000 Euro. Das Preisgeld muss forschungsbezogen verwendet werden. Vorschlagsberechtigt sind Hochschullehrer und Hochschullehrerinnen sowie leitende Wissenschaftler von Forschungseinrichtungen in Deutschland. Die Nachwuchswissenschaftler dürfen das 40. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Die Auswahl der Preisträger erfolgt durch den Stiftungsrat auf Vorschlag einer Auswahlkommission, der acht deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler angehören. Vorsitzender der Auswahlkommission ist Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn, ehemaliger Vizepräsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität: »Mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis hat die Paul Ehrlich-Stiftung ein wichtiges Zeichen für den wissenschaftlichen Nachwuchs und seine hervorragenden Leistungen gesetzt. Die Höhe des Preises ist so bemessen, dass der Preis über seinen ideellen Charakter hinaus eine echte För-

derung der wissenschaftlichen Arbeit und damit auch eine nachhaltige Ermutigung zu weiteren großen Leistungen darstellt.«

Erste Preisträgerin des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises war im vergangenen Jahr Dr. Ana Martin-Villalba, die am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg arbeitet und dort derzeit eine eigene Nachwuchsgruppe aufbaut. Die Medizinerin untersucht die Rolle des CD95-Signalsystems für physiologische und pathophysiologische Prozesse im Nervensystem. Der CD95-Signalweg steuert den programmierten Zelltod von Nervenzellen. Martin-Villalba hat herausgefunden, dass eine Blockade dieses Signalwegs, beispielsweise nach Rückenmarksverletzungen oder Schlaganfällen, die Folgeschäden reduziert und die Heilung fördert. Nach dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis erhielt sie im vergangenen Jahr zudem den mit 16000 Euro dotierten Heinz Maier-Leibnitz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler darin unterstützt, ihre wissenschaftliche Laufbahn weiterzuverfolgen.

Weitere Informationen im Internet:
www.paul-ehrlich-stiftung.de

Die Autorin
Dr. Monika Mölders, 41, ist Pressereferentin der Roche Diagnostics GmbH in Mannheim. Sie arbeitet freiberuflich als Pressesprecherin der Paul Ehrlich-Stiftung und Medientrainerin. Die Biologin war von 2000 bis 2005 Referentin für Wissenschaftskommunikation an der Universität Frankfurt und in dieser Zeit als Redakteurin auch für »Forschung Frankfurt« verantwortlich.