



Das gläserne Virus

36

HIV-Test

Medizin der Zukunft

Neuer HIV-Test ermöglicht individuelle Therapie

HIV hat viele Gesichter. Das AIDS auslösende Virus reproduziert sich selbst und erzeugt dabei zahlreiche Veränderungen in seinem Gencode. Die Folge: Medikamente verlieren ihre Wirksamkeit. Der „Trugene® HIV-1 Genotyping Test“ von Bayer entschlüsselt das Erbgut des Virus und macht Resistenzen sichtbar. So schafft er die Basis für eine individuelle HIV-Therapie.

Jeder Patient hat seine ganz eigene Krankheit, auch wenn die erste Diagnose dieselbe sein mag. Das gilt nirgends mehr als bei HIV-Infektionen. Die persönliche und medizinische Vorgeschichte des Patienten spielt sehr oft eine große Rolle und muss so weit wie möglich bei der Entscheidung für eine Therapie berücksichtigt werden. HIV aber, das „human immunodeficiency virus“, ist bei jedem Krankheitsfall eine weitere Unbekannte.

Denn das Virus erfindet sich auf molekularer Ebene immer wieder neu. Bei allen Organismen wie auch Viren ist das genetische Material die Vorlage für die jeweiligen Proteine, liefert gewissermaßen deren Bauanleitung. Veränderungen im Erbgut, so genannte Mutationen, können damit zu einer Ab-



HIV-Test: Diana Pabilona bereitet Proben für den neuen Trugene® HIV-1 Genotyping Test vor.

wandlung der Proteinstruktur führen. HIV hat eine der höchsten bisher bekannten Mutationsraten. Das Virus befällt bestimmte menschliche Immunzellen und nistet sich in ihnen ein, indem es sein Erbgut in den Gencode des Betroffenen einbaut. Diese Sequenz wird bei der Produktion neuer Viren als Vorlage genutzt. Zwei der Enzyme, die direkt an der Virusreplikation beteiligt sind, arbeiten sehr ungenau. Die Folge: Das Virus mutiert. Im Durchschnitt unterscheidet sich das genetische Material eines jeden neu produzierten Virus in mindestens einer Position vom Original, das die Zelle infiziert hat.

„Bei einer Infektion werden ständig neue Viren produziert“, so Dr. Peter Knüppel, Senior Vice President der

Division Diagnostics von Bayer im kalifornischen Berkeley. „Dem Druck der medikamentösen Therapie versucht der Erreger durch Mutationen auszuweichen.“ Eine Virengeneration nach der anderen mit großer genetischer Vielfalt reproduziert sich. Wird die Behandlung weitergeführt, überleben aufgrund des starken Selektionsdrucks nur die immunen Erreger. In manchen Fällen dauert es nur wenige Wochen, bis die ursprüngliche Virenvariante durch einen resistenten Stamm ersetzt ist.

Wenn der Wirkstoff sein Ziel verkennt, wird er unwirksam

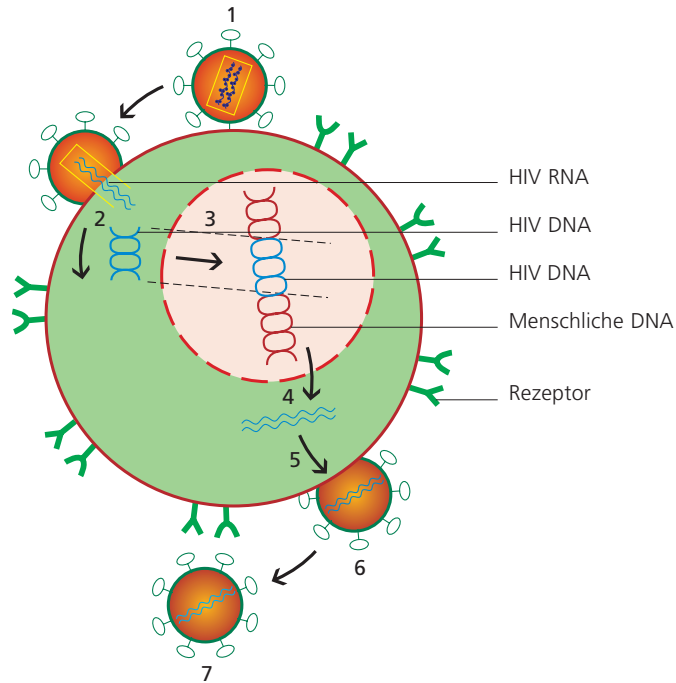
„Schätzungen zufolge werden bereits etwa zehn Prozent der Neuinfektionen durch Viren verursacht, die schon Resis-

tenzen tragen“, berichtet Dr. Rainer Ziermann, Leiter der Abteilung Scientific Affairs HIV in der Diagnostics Division bei Bayer HealthCare in Berkeley. Noch immer ist AIDS – das letzte Stadium einer HIV-Erkrankung – eine unheilbare und in fast allen Fällen tödlich verlaufende Krankheit. Doch mittlerweile stehen bereits mehr als zwanzig Präparate für die HIV-Therapie zur Verfügung.

Fast alle wirken sehr spezifisch auf eines von zwei Schlüsselenzymen des Virus: die Reverse Transkriptase und die Protease. Wie Schlüssel und Schloss müssen die Wirkstoffe mit den Enzymen interagieren, um deren Funktion einzuschränken oder zu blockieren. Dieses schwierige Zusammenspiel kann oft schon durch kleine Verände-

Der HIV-Lebenszyklus

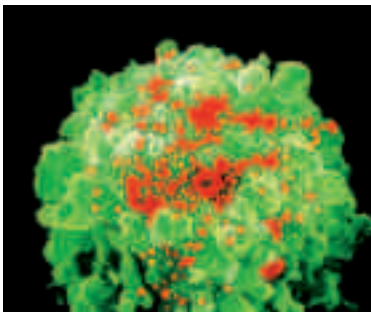
Alle Viren müssen in Wirtszellen eindringen, um weitere Viren produzieren zu können. Im Falle von HIV sind es bestimmte Immunzellen, an die der Erreger andockt 1 und sein Erbgut einbringt 2. Dieses wird in der Zelle über einen Zwischenschritt in das genetische Material des Menschen eingebaut 3. Das virale Erbgut wird zusammen mit dem der Zelle abgelesen, sodass entsprechende Proteine produziert werden können 4, 5. Die neuen Virenpartikel „knospen aus“, sie verlassen also die Zelle 6, 7.



38

HIV-Test

Tödlich: Elektronenmikroskopisches Bild des HI-Virus.



rungen in der Enzymstruktur gestört werden. Erkennt der Wirkstoff das Zielmolekül nicht mehr, verliert er seinen therapeutischen Effekt.

Wegen der hohen Mutationsrate von HIV setzt die Standardtherapie mindestens zwei verschiedene Präparate aus verschiedenen Kategorien ein. Das Konzept hinter der Kombinationstherapie beruht auf Wahrscheinlichkeiten: Das Virus wird eher nur gegen ein Medikament resistent werden, als gleichzeitig gegen zwei oder mehrere Präparate. „Steigt die virale Last allerdings trotzdem wieder an, muss der Medikamentenmix geändert werden“, so Knüppel.

Dieses Problem war der Anlass, einen Virustest zu entwickeln, mit dem man

nicht nur die Zahl der Viren im Blut bestimmen kann, sondern mit dessen Hilfe sich auch Rückschlüsse auf die Art der möglichen Mutationen ziehen lassen. Der so genannte Trugene® HIV-1 Genotyping Test ist ein Beispiel für die molekularen Tests, die erst seit relativ kurzer Zeit auf dem Markt erhältlich sind, aber bereits zu einer Revolution in der Diagnose verschiedener Krankheiten geführt haben: Sie ermöglichen eine maßgeschneiderte Therapie oder die Änderung einer Behandlung, die nicht mehr wirksam ist. Diese Art der Nachweismethoden ist derzeit das am schnellsten wachsende Segment im Diagnostikamarkt.

Immer öfter wird die Anwendung des Trugene® HIV-1 Genotyping Tests auch

bei neuen HIV-Patienten empfohlen, die noch keine antivirale Therapie durchgemacht haben. Das technische Prozedere ist für die Ärzte sehr einfach. Sie müssen nur die Plasmaproben ihrer HIV-Patienten, also Blut ohne Proteine, direkt an ein Labor schicken.

Trugene®-HIV-Test erkennt die mutierten Viren

„Die Labortechniker kommen zu einer mehrtägigen Schulung in ein Trainingszentrum“, berichtet Dr. Susan Bromley, Director Product Development Molecular Products der Diagnostics Division von Bayer HealthCare im US-amerikanischen Walpole bei Boston.

Diagnostikexperte:
Dr. Peter Knüppel von Bayer HealthCare





Glasfaserkapillaren: Sie werden zur Fragmentanalyse und beispielsweise auch für die Auftrennung bei der DNA-Sequenzierung benutzt.

„Danach analysieren sie noch in ihren eigenen Labors ein paar Proben, um eine Zertifizierung zu erhalten. Erst dann dürfen sie die Auswertung des Trugene® HIV-Genotyping Tests anbieten.“

Dabei ergeben sich in der Regel keine Probleme: „Alle wichtigen Reagenzien werden schon mitgeliefert, und die Handhabung folgt einem Standardprotokoll.“ Labormitarbeiter isolieren aus der Plasmaprobe das Genmaterial des HI-Virus und entschlüsseln Teile davon. Die DNA-Sequenz, die die Protease und einen Abschnitt des Enzyms Reverse Transkriptase codiert, liegt dann Baustein für Baustein entziffert vor. Diese so genannten Sequenzen werden mit einem Abschnitt des Viren-erboguts ohne Mutationen, dem „Goldstandard“, verglichen. Abweichungen in der Reihenfolge der molekularen Buchstaben des Gencodes werden aufgelistet.

Resistenzreport erleichtert die Auswahl der Medikamente

Eine spezielle Bayer-Software überprüft dann, ob diese Mutationen bekannt sind und ob sie bereits mit Resistenzen gegen Medikamente in Verbindung gebracht werden können. Das Ergebnis dieser Auswertung ist detailliert auf dem Resistenzreport dargestellt, den der Arzt erhält. Neben den wichtigsten Mutationen sind darauf

auch alle HIV-Medikamente genannt. Dieses Dokument liefert dem behandelnden Arzt bei weitem nicht den weiteren therapeutischen Fahrplan, aber unersetzliche Anhaltspunkte für den Beginn oder den weiteren Verlauf der Behandlung.

Experten sind auch gefragt. Eigens für den Trugene® HIV-1 Genotyping Test wurde ein Gremium ins Leben gerufen, um den so genannten Algorithmus, die Liste von Mutationen und die zugehörigen Resistenzen, zu erarbeiten. „Dieses so genannte ‚consensus panel‘ aus 14 internationalen Experten arbeitet völlig unabhängig von Bayer“, berichtet Ziermann. „Sie treffen sich meist nach großen HIV-Konferenzen und fassen ihre neusten Ergebnisse zusammen.“ Alles fließt in einen Abschlussbericht ein, der dann noch die Zustimmung der US-amerikanischen „Food and Drug Administration“, kurz FDA, benötigt. „Das alles ist ein gigantischer Aufwand“, so Ziermann. Aber er lohnt sich: Das Panel und der immer wieder aktualisierte Algorithmus garantieren eine Auswertung der viralen Sequenzen nach dem neusten Stand der Forschung. Das macht den Bayer-HIV-Test zu einem der bedeutsamen auf dem Markt. Den Ritterschlag gab es schon: Der Trugene® HIV-1 Genotyping Test ist das erste Diagnose-Verfahren dieser Art, das die Genehmigung der

FDA besitzt. Und der Test hat sein Entwicklungspotenzial noch nicht ausgeschöpft. „Derzeit fügen wir zusätzliche genomische Regionen dazu, sodass in Zukunft mehr von dem HIV-Genom sequenziert werden wird“, so Bromley. „Es gibt noch so viele Möglichkeiten, die Behandlung der Patienten mit dieser Technologie zu verbessern.“

www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/AZ.HTM
Informationen des Robert-Koch-Instituts zur HIV-Situation in Deutschland.

Todesrate steigt

Immer mehr Menschen leben weltweit mit HIV/AIDS. Auch die Zahl der Patienten, die an der Infektion sterben, nimmt zu.

