



Leibniz-Institut für Altersforschung
Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)

Presseinformation 07.08.2009

**Sperrfrist/Embargozeit: 13.08.09
18:00 MEZ (12:00 EST US-Zeit)**



Leibniz-Institut für Altersforschung
Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)

Genetische Variante im Geschlechtschromosom X verzögert das Auftreten von AIDS bei HIV-infizierten Frauen

Nach HIV-Infektion verläuft die Zerstörung des Immunsystems und damit die Ausprägung von AIDS bei verschiedenen Patienten unterschiedlich schnell. Ein vom Fritz-Lipmann-Institut in Jena koordiniertes, internationales Forscherteam hat erstmals eine genetische Variante auf dem X-Chromosom identifiziert, die bei HIV-infizierten Frauen, aber nicht bei Männern, mit einem verlangsamteten Verlust von Immunzellen in Zusammenhang steht.

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert und zerstört während seiner Vermehrung hauptsächlich CD4-Zellen, eine wichtige Komponente des Immunsystems. Die Geschwindigkeit der fortschreitenden Zellzerstörung kann bei verschiedenen Patienten stark variieren. In der Regel führt sie nach einigen Jahren zum Ausbrechen der Immunschwächekrankheit AIDS, kann sich aber um Jahrzehnte verzögern. Als Ursachen für den unterschiedlich schnellen Verlauf von der HIV-Infektion bis zur AIDS-Erkrankung werden auch genetische Faktoren vermutet. Ein Forscherteam der Arbeitsgruppe Genomanalyse am Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena hat, zusammen mit Kollegen der Abteilung Infektionsmodelle am Deutschen Primatenzentrum in Göttingen (DPZ), des Instituts für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel sowie des *Cologne Centers for Genomics* der Universität zu Köln einen solchen genetischen Faktor entdeckt.

Die Suche erfolgte mithilfe eines Tiermodells für AIDS und beruht auf der engen evolutionären Verwandtschaft zwischen Mensch und Rhesusaffe (*Macaca mulatta*). Genetische Faktoren, die eine Virus-Infektion beim Rhesusaffen beeinflussen, sollten eine Entsprechung bei der HIV-Infektion des Menschen haben, so die Hypothese des Forscherteams. „Am DPZ haben wir seit über 15 Jahren Proben von Rhesusaffen gesammelt, die an Immundefizienz-Viren erkrankt waren, und von uns sehr umfangreich charakterisiert worden sind“, erklärt die Immunogenetikerin Dr. Ulrike Saueremann aus Göttingen. „Mit diesen einzigartigen Proben konnten wir im Genom von Rhesusaffen nach Veränderungen fahnden, die mit unterschiedlich schnellen Krankheitsverläufen einhergehen“, so der Kölner Humangenetiker Prof. Peter Nürnberg. Bei diesen Untersuchungen wurden zwei relevante Genom-Regionen entdeckt. Eine davon liegt auf Chromosom 4 und umfasst Gene der Immunantwort, von denen man weiß, dass sie nach Virusinfektionen in Rhesusaffen und in Menschen aktiv werden.

Vorstand

Prof. Dr. Peter Herrlich
Wissenschaftlicher Direktor

Dr. Daniele Barthelemy
Administrativer Vorstand

Pressekontakt

Dr. Eberhard Fritz
Tel.: +49 (0)3641 – 65-6333
FAX: +49 (0)3641 – 65-6335
mail: efritz@fli-leibniz.de

Anschrift:
Beutenberg Campus
Beutenbergstr. 11
07745 Jena

Internet
www.fli-leibniz.de

Die Entdeckung der zweiten Region, auf dem X-Chromosom der Rhesusaffen, erwies sich als echte Überraschung. „In der fast 30-jährigen Geschichte intensiver HIV- und AIDS-Forschung war bislang kein Hinweis für die Beteiligung des Geschlechtschromosoms X am Krankheitsverlauf gefunden worden“, so der Genomik-Experte PD Dr. Matthias Platzer, Leiter der Jenaer Arbeitsgruppe. Seit längerem war allerdings bekannt, dass erstaunlicherweise bei manchen HIV-infizierten Frauen wesentlich weniger Viren und mehr überlebende CD4-Immunzellen gefunden wurden als bei infizierten Männern.

Um den Befund aus Rhesusaffen beim Menschen zu bestätigen, analysierte das Team die entsprechende Region des X-Chromosoms bei HIV-infizierten Patienten. „Mit der Zielvorgabe aus dem Tiermodell konnten wir tatsächlich eine vorteilhafte genetische Variante entdecken, die bei Frauen mit einem verlangsamten CD4-Zellverlust einhergeht“, unterstreicht der Kieler Medizin-Statistiker und Populationsgenetiker Prof. Michael Krawczak. Eine zweite Überraschung war, dass Männer davon nicht profitieren. „Damit zeigen wir erstmals, dass die Variation nur eines Nukleotid-Bausteins, also ein „*single nucleotide polymorphism*“ (SNP), des Geschlechtschromosoms X mit einem verlangsamten Verlauf der HIV-Infektion bei Frauen einhergeht“, so der Molekulargenetiker Dr. Roman Siddiqui über seine erfolgreichen Arbeiten am FLI, die er am DPZ weiterführt.

Der SNP liegt zwischen zwei Genen in einer zwischen Mensch, Schimpanse, Rhesusaffe und Maus nahezu unveränderten Region des X-Chromosoms. Die wenig bekannten Funktionen dieser Gene werden nun daraufhin untersucht, ob und wie sie den verlangsamten Immunzellverlust nach HIV-Infektion verursachen und so das Erkranken an AIDS verzögern können. Bemerkenswerterweise ist die „vorteilhafte“ SNP-Variante in Asien deutlich häufiger vertreten als in der afrikanischen und europäischen Bevölkerung. Während von den bislang untersuchten HIV-infizierten Patientinnen europäischer Herkunft nur ein Anteil von etwa 20% den vorteilhaften SNP trägt, dürfte dieser bei der Mehrheit der asiatischen Frauen vorkommen. Mit den Erkenntnissen der im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützten Studie eröffnen sich neue Wege, die Entstehung und Behandlung von AIDS auch unter geschlechtsspezifischen Aspekten zu erforschen.

Veröffentlichung:

X-chromosomal variation is associated with slow progression to AIDS in HIV-infected women.
Siddiqui RA, Sauermann U, Altmüller J, Fritzer E, Nothnagel M, Dalibor N, Fellay J, Kaup FJ, Stahl-Hennig C, Nürnberg P, Krawczak M, Platzer M.
American Journal of Human Genetics, published online August 13, 2009

Ansprechpartner:

Roman Siddiqui, DPZ Göttingen, rsidd@dpz.eu
Ulrike Sauermann, DPZ Göttingen, usauerm@dpz.gwdg.de
Peter Nürnberg, Universität zu Köln, nuernberg@uni-koeln.de
Michael Krawczak, Universität zu Kiel, krawczak@medinfo.uni-kiel.de
Matthias Platzer, FLI Jena, mplatzer@fli-leibniz.de



Elektronenmikroskopische Aufnahme von Immundefizienzviren, (dunkel) die eine Vakuole im Zytoplasma der Zelle befallen haben.
(Bild: F.J. Kaup, DPZ)