

«Diversität ist die beste Versicherung für die Menschheit»

Ein Interview mit Prof. Dr. med. Jacques Fellay, ETH Lausanne

Warum reagieren Menschen vollkommen unterschiedlich auf eine Infektion mit identischen Erregern?

Prof. Dr. med. Jacques Fellay von der ETH Lausanne sucht in der Variation des menschlichen Erbguts nach Antworten auf diese Frage. Wir sprachen mit ihm über individuelle Unterschiede in der DNA, geheilte HIV-Infizierte und die Konfrontation mit immer wieder neuen Viren.

ARS MEDICI: Was hat die Anfälligkeit gegenüber bestimmten Viren mit unserer DNA zu tun?

Prof. Dr. med. Jacques Fellay: Wir gehören zwar alle zur Spezies Mensch, aber jeder hat in seiner DNA eine gewisse Variation. Manche dieser Genvariationen schützen uns vor Krankheiten, andere machen uns dafür anfällig. Unsere DNA besteht aus rund drei Milliarden Buchstaben, in vier Millionen davon

sind zwischen den Menschen extrem unterschiedlich, wahrscheinlich sind sie der Teil des menschlichen Genoms mit dem höchsten Grad an Polymorphismus. Viele dieser Gene sind schon identifiziert und von einigen wissen wir, wie sie gegenüber bestimmten Viren reagieren. Mit diesem Wissen können wir Krankheiten besser verstehen und eventuell auch vorhersagen. Das ist die Basis für neue Therapien und Impfstrategien.

ARS MEDICI: Sie erwarten hier aber noch deutlich mehr Erkenntnisse ...

Fellay: Ich bin mir sicher, dass wir noch viele Korrelationen zwischen bestimmten Genvariationen und klinischen Reaktionen finden werden. Und zwar nicht nur bei Infektionskrankheiten, sondern auch bei vielen anderen Erkrankungen wie Alzheimer, Diabetes oder Parkinson. Wir wollen wissen, welchen Einfluss unsere Gene auf diese Dinge haben. Natürlich haben wir bislang nur an der Oberfläche dieses Wissens gekratzt, aber von manchen Gensequenzen wissen wir bereits, dass sie einen wirklich grossen Einfluss auf bestimmte klinische Outcomes haben.

Viren testen dauernd die Schwachstellen in unserem Genom.

unterscheiden sich die Menschen. Je nachdem, welche Gene man von seinen Eltern erhalten hat, ist man entweder gut oder schlecht gegen neue Infektionen gewappnet.

ARS MEDICI: Warum ist diese Variabilität so wichtig?

Fellay: Ich vermute, weil das die beste Antwort auf von aussen kommende Ereignisse ist. Wenn ein neues Pathogen auftaucht, wird ein Teil des menschlichen Genoms darauf vorbereitet sein. Die beste Versicherung für das Überleben der Menschheit ist es, unterschiedlich zu sein. Natürlich helfen gewisse Mutationen gegen Pathogen A, aber gegen Pathogen B nützt das nichts. Dafür sind andere mit ihren Genen zufällig gegen Pathogen B gerüstet. Damit wird eine genetische Balance und gleichzeitig die menschliche Diversität erhalten. Ich finde das extrem faszinierend.

ARS MEDICI: Wo im Genom ist diese Diversität gegenüber der Anfälligkeit für bestimmte Infektionen lokalisiert?

Fellay: Beim Menschen ist das humane Leukozytenantigenensystem oder kurz das HLA-System der wichtigste Teil des Genoms im Kampf gegen Infektionen. Die Gene für die HLA-Proteine mit Ausnahme des β -Mikroglobulins sitzen in der Mitte des kurzen Armes auf dem Chromosom 6. Diese Gene

ARS MEDICI: Geben Sie uns bitte ein Beispiel?

Fellay: Nehmen wir das Aids-Virus, mit dem ich mich jahrelang sehr intensiv beschäftigt habe. Hinsichtlich der Zahl der Viren im Blut liegt bei HIV-Patienten eine Normalverteilung vor. Das bedeutet, manche Patienten haben sehr wenige Viren, andere viele, die meisten haben aber eine mittlere Viruslast im Blut. Jetzt kann man sich fragen, warum ist die Zahl der Viren bei einem Patienten so tief und bei einem anderen so hoch. Also schau ich mir die Gene von denjenigen Patienten an, die ohne Behandlung fast keine Viren in sich tragen, und von anderen, die extrem viele aufweisen. Wir fanden signifikante Unterschiede in der genetischen Architektur in beiden Gruppen und verglichen diese Differenzen mit den Genen der Allgemeinpopulation. Um hier wirklich valide Aussagen machen zu können, benötigt man genügend entsprechende Patienten. Und das ist der «kritische Flaschenhals» bei unserer Forschung. Deshalb bin ich froh darüber, hier in Lausanne in der Klinik zu sein und direkten Kontakt zu Ärzten und Patienten zu haben. So können wir eher die entsprechenden Patienten für unsere Studien finden.

ARS MEDICI: Es gibt Patienten, die eine HIV-Infektion besiegen und danach als geheilt gelten. Was weiss man darüber?

Fellay: Das ist sehr selten, aber bei rund 1 Prozent der hellhäutigen europäischen HIV-Patienten tritt tatsächlich eine



Zur Person

Prof. Dr. med. Jacques Fellay erforscht den Einfluss unseres Genoms auf virale Infektionen mit Viren, wie zum Beispiel HIV oder Hepatitis-C-Viren, aber auch saisonale Grippeviren und das respiratorische Synzytialvirus. Er ist Förderungsprofessor des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) und Leiter eines Labors an der Fakultät der Lebenswissenschaften an der ETH Lausanne. Im Jahr 2012 erhielt er für seine hervorragenden wissenschaftlichen Arbeiten den Latsis-Preis. (Foto: Klaus Duffner).

Heilung auf. Diese Menschen besitzen einen Gendefekt, der sie vor Aids schützt. Interessanterweise hat man solche Fälle bis jetzt weder unter Afrikanern noch unter Asiaten gefunden. Man hat jetzt ein Medikament entwickelt, das genau diesen Gendefekt auslösen soll, also ein «Gene-knock-down»-Medikament. Es gibt übrigens etwas Ähnliches bei Malaria. Bestimmte Mutationen schützen vor schwerer Malaria. Die menschliche Genetik hat sehr starken Einfluss auf solche Krankheiten.

ARS MEDICI: Würde ohne die HIV-Forschung und die moderne Medizin langfristig nur 1 eine Prozent der Menschen überleben und seine Gene weitergeben?

Fellay: Wenn HIV vor 10 000 Jahren aufgetaucht wäre, hätte das durchaus passieren können. Aber das ist natürlich schwer zu sagen, denn durch die Globalisierung und die Promiskuität konnte sich dieses Virus ja erst ausbreiten. Zuvor hatte es wahrscheinlich in Schimpansen Tausende Jahre Zeit, um sich ungestört zu entwickeln.

ARS MEDICI: Erwarten sie für die Zukunft neue Viren?

Fellay: Sicher, das passiert ja dauernd. Wenn Sie sich anschauen, wie viele neue Viren uns in den vergangenen Jahrzehnten heimsuchten. Das sind Hunderte. Wir werden jedes Jahr mit neue Influenzaviren konfrontiert. Die Viren testen dauernd die Schwachstellen in unserem Genom. Gerade hatten wir einen neuen Coronavirus aus dem Mittleren Osten, der ein schweres respiratorisches Syndrom auslöste. Die meisten der neuen Viren haben nur anekdotischen Charakter, aber einige wenige werden mutieren und möglicherweise Probleme bereiten. Wir müssen schon aufmerksam bleiben, denn wir bleiben eine Spezies, die immer wieder von Krankheitserregern attackiert wird.

ARS MEDICI: Ist die Virologie dank der Aids-Forschung besser auf solche Attacken vorbereitet als früher?

Fellay: HIV ist die schlimmste Pandemie mit den absolut meisten Toten in der menschlichen Geschichte. Auch die Pest war katastrophal, aber damals gab es weit weniger Menschen und damit weniger Tote. Aids betrifft fast alle Länder, eben auch die reichen Industrieländer. Deshalb wurden in die HIV-Forschung 1000-mal mehr Mittel gesteckt als alle Gelder zusammen, die zuvor für die Virologie ausgegeben wurden. Und das hat sich gelohnt, denn wir wissen heute viel mehr über die Viren und über unsere genetische Diversität. ❖

Das Interview führte Klaus Duffner.