

Makrophagen als Zielzellen der HIV-Infektion

Arbeitstagung „Makrophagen und HIV-Infektion“,
Frankfurt am Main, Mai 1989

Die Arbeitstagung wurde im Rahmen der deutsch-französischen Vereinbarungen über die Zusammenarbeit in der AIDS-Forschung von A. Kirn (Strasbourg) und H. J. Stutte (Frankfurt) organisiert und fand im Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus (Direktorin: H. Rübsamen-Waigmann) statt. Neben namhaften französischen Forschern nahmen Mitglieder des vom BMFT/BGA geförderten Forschungsschwerpunktes „Makrophagen und HIV-Infektion“ aus Frankfurt und Freiburg teil.

Auf der Tagung wurde deutlich, daß die Makrophagen als Zielzellen der HIV-Infektion immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses rücken, nachdem zunehmend HIV-Varianten identifiziert und molekularbiologisch charakterisiert werden, die einen besonderen Tropismus für Makrophagen besitzen (H. Kühnel, Ffm.) und mit Hilfe neuentwickelter Kultursysteme (H. v. Briesen, Ffm.) nun mit Erfolg angezüchtet werden können. Dazu bieten sich auch bestimmte promonozytäre Zelllinien wie U937 (L. Gazzolo, Lyon, und J. M. Seigneurin, Grenoble) an.

Die Identifikation dieser HIV-Varianten hat Konsequenzen für die Vorstellungen zur Übertragung der HIV-Infektion, die unter Berücksichtigung der in Haut und Schleimhäuten mit Makrophagen verwandten Langerhans-Zellen (D. Schmitt, Lyon; H. Schöfer, Ffm.) auch ohne Epithelläsionen, etwa beim Sexualkontakt, stattfinden kann. Daneben müssen sämtliche Chemotherapeutika wie etwa das neu entwickelte HoeBay 946 in HIV-infizierten Makrophagen getestet werden, wobei

sich für dieses Therapeutikum eine gute Wirksamkeit abzeichnet (H. Rübsamen-Waigmann, Ffm.)

Von klinischem Interesse sind besonders Erkenntnisse über die Rolle der Makrophagen und verwandter Zellen, die das mononukleäre Phagozytensystem (MPS) bilden. Eine HIV-Infektion dieser Zellen, die im allgemeinen mit klinischen Krankheitsbildern verbunden ist, läßt sich mit Hilfe der Immunhistochemie, der In-Situ-Hybridisierung oder der Genamplifikation (PCR; C. Brechot, Paris) in vielen Organen nachweisen. So ist die AIDS-Enzephalopathie im Gehirn mit der Infektion von Mikrogliazellen, nicht jedoch von Neuronen (R. Vazeux, Paris) durch „neurotrope“ Virusvarianten (J. C. Chermann, Marseille) gekennzeichnet. In Lymphknoten und Milz lassen sich neben den bekannten Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen mit Inversion des CD4/CD8-Quotienten ebenfalls Alterationen von MPS-Zellen beobachten, die zu der Immundefizienz beitragen (H. J. Stutte, H. Müller, S. Falk, Ffm.). Dabei ist insbesondere die HIV-Infektion bestimmter Retikulumzellen zu nennen, die als sogenannte akzessorische Zellen für die Regulation der Immunantwort verantwortlich sind. Ob Veränderungen der Knochenmarksmakrophagen, die entscheidend in die Regulation der Hämatopoiese eingreifen, für die Blutbildungsstörungen bei HIV-infizierten verantwortlich sind, oder ob eine Retrovirusinfektion von Hämatopoiesezellen vorliegt, ist Gegenstand von Untersuchungen an Biopsiematerial (H. Müller) und an Kulturen von hämatopoietischen Vorläuferzellen (A. Ganzer, Ffm.).

Ein klinisches Korrelat der in vivo und in vitro nachweisbaren HIV-Infektion der v. Kupfferschen Sternzellen der Leber (A. Kirn, Strasbourg) existiert dagegen noch nicht.

Die Rolle von MPS-Zellen bei den häufigen opportunistischen Infektionen der AIDS-Patienten kam ebenfalls zur Sprache. Die Morphologie etwa der Tuberkulose bei HIV-Infektion weist auf tiefgreifende Defekte der Makrophagenaktivierung und -reifung hin, die sich auch experimentell nachvollziehen lassen (R. Andreesen, Freiburg), und so sind Untersuchungen zur Phagozytose und Mikrobizidie von MPS-Zellen, wie sie an Alveolarmakrophagen von AIDS-Kranken mit einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie (M. Rust, Ffm.) durchgeführt werden, von besonderem Interesse.

Neben den genannten Ergebnissen verdeutlichten zahlreiche weitere Vorträge, welche zentrale Rolle den Makrophagen und ihren Abkömmlingen bei der Pathogenese der vielfältigen und mit einer bloßen Schädigung CD4-positiver T-Lymphozyten nicht zu erklärenden Krankheiterscheinungen bei einer HIV-Infektion zukommt. In Hinblick auf therapeutische Ansätze sind vor allem die Interaktion zwischen HIV und MPS-Zellen, das heißt ihr Infektionsmodus, und dessen mögliche Beeinflussung sowie die möglicherweise durch Stimulation der Mikrobizidie von Makrophagen zu verhindernde Retroviruspersistenz in diesen Zellen von besonderem Interesse.

Zur Bearbeitung dieser komplexen Fragestellungen ist eine intensive Kooperation zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen erforderlich, wie sie in dem vom BMFT/BGA geförderten Forschungsschwerpunkt bereits realisiert und im Rahmen der deutsch-französischen Kooperation angestrebt wird.

Dr. med. Stephan Falk
Senckenbergisches
Zentrum der Pathologie
Klinikum der Universität
Theodor-Stern-Kai 7
6000 Frankfurt 70