

26. Juli 2019

HIV: Ausbreitung der Viren in gewebeähnlichen Umgebungen untersucht

Die Ausbreitung von Krankheitserregern wie dem HI-Virus wird oft im Reagenzglas, das heißt in 2-dimensionalen Zellkulturen untersucht, obwohl dies nicht den viel komplexeren Bedingungen im menschlichen Körper entspricht. Ein interdisziplinäres Team von Wissenschaftlern der Universität Heidelberg hat nun mithilfe von neuartigen Zellkultursystemen, quantitativer Bildanalyse und Computersimulationen erforscht, wie sich HIV in 3-dimensionalen gewebeähnlichen Umgebungen ausbreitet.

Übertragungswege im Gewebe nicht geklärt

Trotz mehr als 30 Jahren Forschung sind viele grundlegende Aspekte der Ausbreitung von HIV, dem Erreger des erworbenen Immunschwächesyndroms – des Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS) – noch immer nicht verstanden. Eine dieser ungelösten Fragen betrifft das Zusammenspiel des Virus mit der Umgebung im menschlichen Körper. Traditionell wird angenommen, dass infizierte Zellen virale Partikel freisetzen, die dann frei diffundieren können und schließlich andere Zellen infizieren. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass Viruspartikel durch einen engen Kontakt direkt von einer infizierten Zelle zur nächsten übertragen werden. Bisher war nicht bekannt, welcher dieser Übertragungswege im Gewebe dominiert. „Studien zur HIV-Ausbreitung werden im Labor meist in einfachen Zellkulturexperimenten in Kunststoffschalen durchgeführt, die nicht die komplexe Architektur und Heterogenität eines Gewebes widerspiegeln“, erläutert der Leiter der Studie, Prof. Dr. Oliver Fackler vom Zentrum für Integrative Infektionsforschung – Center for Integrative Infectious Disease Research (CIID) – des Universitätsklinikums Heidelberg.

Charakterisierung der T-Zellen in 3-dimensionalem Modell

Bei ihrem Untersuchungsansatz berücksichtigten die Heidelberger Forscher, dass die CD4 T-Helferzellen, der bevorzugt durch HIV infizierte Zelltyp, in ihrem physiologischen Umfeld sehr beweglich sind. Sie verwendeten ein neuartiges Zellkultursystem, in dem mithilfe von Kollagen ein 3-dimensionales Gerüst erzeugt wurde. Darin konnten die Beweglichkeit der Zellen erhalten und HIV-1-infizierte primäre CD4 T-Zellen in einer gewebeähnlichen Umgebung über einen Zeitraum von mehreren Wochen beobachtet werden. Mit ihrem neuartigen Ansatz erfassten die Wissenschaftler eine Vielzahl von Faktoren, die die Bewegung der Zellen, die Vermehrung der Viren und den allmählichen Verlust von CD4 T-Helferzellen charakterisieren. „Dies ergab einen sehr komplexen Datensatz, der ohne die Hilfe von Wissenschaftlern anderer Disziplinen nicht zu interpretieren war“, so Dr. Andrea Imle, die während ihrer Doktorarbeit am CIID an diesem Projekt gearbeitet hat.

Für die Auswertung der Daten kooperierten die Wissenschaftler, die die Experimente durchgeführt haben, mit Kollegen aus den Bereichen der Bildverarbeitung, der theoretischen Biophysik und der mathematischen Modellierung. Gemeinsam konnten sie das komplexe Verhalten von Zellen und Viren charakterisieren und im Computer simulieren. Damit war es möglich, wichtige Vorhersagen über Schlüsselprozesse der HIV-1-Ausbreitung in diesen 3D-Kulturen zu treffen, die anschließend experimentell bestätigt werden konnten. „Unsere interdisziplinäre Studie ist ein gutes Beispiel dafür, wie wiederholte Zyklen von Experiment und Simulation dabei helfen können, einen komplexen biologischen Prozess quantitativ zu analysieren“, sagt Prof. Dr. Ulrich Schwarz, Heidelberg.

Hoffnung auf neue therapeutische Ansätze

Die Datenanalyse hat gezeigt, dass die 3D-Umgebung des Zellkultursystems eine Infektion mit zellfreiem Virus unterdrückt und gleichzeitig die direkte Virusübertragung von Zelle zu Zelle fördert. „Mit unseren Modellen konnten wir kurze Mikroskopiefilme von individuellen Zellen mit Langzeit-Messungen von Zellpopulationen kombinieren und

so die minimale Zeitspanne, die für eine Virusübertragung per Zell-Zell-Kontakt benötigt wird, abschätzen“, erklärt Dr. Frederik Graw, Heidelberg. Langfristig könnten diese Erkenntnisse, so hoffen die Forscher, zu neuen therapeutischen Ansätzen in der HIV-Behandlung führen.

Quelle: Universität Heidelberg