

Frauke Mücksch: Jägerin verborgener HIV-Erreger

Der Generation der Babyboomer hat sich der Schrecken tief eingeprägt, den Anfang der 1980er Jahre der Ausbruch der tödlichen, sexuell übertragenen Seuche AIDS hervorrief. Auch der Generation von Frauke Mücksch, die 2008 ihr Abitur ablegte, war der Aufklärungsslogan „Gib‘ AIDS keine Chance“ stets eine Warnung. Heutzutage ist das Thema stärker in den Hintergrund gerückt, wie die Forscherin berichtet. Gerade für jüngere Menschen sei es nicht selten kaum mehr präsent. Das liegt auch daran, dass HIV-Infektionen seit Mitte der 1990er Jahre medikamentös so gut behandelt werden können, dass sie zumindest in den westlichen Industrienationen kaum noch bis zur tödlichen Endstufe AIDS fortschreiten. Rund 44 Millionen Menschen sind allerdings bis heute weltweit an den Folgen einer HIV-Infektion gestorben. Abgesehen von der Pest verantwortet HIV damit die verheerendste Pandemie in der Geschichte der Menschheit. Trotz aller therapeutischen Fortschritte sind HIV-Infektionen bis heute nicht heilbar. Denn manche Viren verstecken sich so geschickt in den von ihnen befallenen Zellen, dass sie den hochwirksamen Medikamenten entgehen und erst dann auftauchen, wenn diese abgesetzt worden sind. Frauke Mücksch arbeitet daran, diese Schläfer ein für alle Mal auszuschalten.

Überfall auf die Dirigenten der Immunabwehr

HIV-Infektionen werden in erster Linie bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr übertragen. In den 1980er Jahren starben sehr viele Menschen auch durch verseuchte Blutkonserven. Sind HI-Viren in die Blutbahn gelangt, befallen sie bevorzugt bestimmte weiße Blutkörperchen, die CD-4-T-Zellen. Das sind die Dirigenten der adaptiven Immunabwehr. Das Virus fusioniert seine Hülle mit der Membran der überfallenen Immunzelle und entlässt seinen Inhalt in deren Zytoplasma. Als Retrovirus, dessen Erbinformation aus RNA besteht, muss HIV diese Information zunächst in DNA umschreiben. Dafür hat es das Enzym Reverse Transkriptase mitgebracht. Um sich in das Genom der Wirtszelle einzuklinken, bedient sich HIV des Enzyms Integrase, das ebenfalls zu seinem Gepäck gehört. Eine aktiv infizierte T Zelle stellt fortan auch all die Proteine her, die HIV zu seiner Vermehrung braucht. Am wichtigsten dafür ist das sogenannte Gag-Protein. Es ist das Hauptstrukturprotein von HIV. Es muss an der inneren Membranseite der Wirtszelle verankert und später von der viruseigenen Protease präzise zugeschnitten werden, damit es den

Zusammenbau eines funktionsfähigen Virus einleiten und dieses in die Blutbahn entlassen kann. In der akuten Phase einer HIV-Infektion vermehren sich die Viren explosionsartig im Körper. Das führt meist nur zu grippeähnlichen Symptomen. Viele Menschen wissen nicht, dass sie in dieser Phase besonders ansteckend sind. Nach der akuten Phase folgt eine chronische Phase ohne nennenswerte Symptome. Auch unbehandelt kann sie länger als zehn Jahre dauern, geht dann aber unweigerlich in das Stadium des *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) über. Die Immunabwehr der Patienten bricht in diesem Stadium fast vollständig zusammen. Mit ständig geschwollenen Lymphknoten verlieren sie dramatisch an Gewicht, sind andauernd erschöpft und sterben irgendwann an irgendeiner Infektion, die einem Gesunden nichts hätte anhaben können. Im ersten Jahrzehnt der HIV-Pandemie hatten Menschen, die infiziert waren, nur eine geringe Chance, diesem Schicksal zu entgehen. Das änderte sich grundlegend erst, nachdem 1996 Therapien eingeführt worden waren, die mindestens drei verschiedene Hemmstoffe von viruseigenen Enzymen kombinieren. Ursprünglich spielten dabei Protease-Inhibitoren eine Hauptrolle. Heute besteht die antiretrovirale Standardtherapie (ART) aus zwei verschiedenen Hemmstoffen der Reversen Transkriptase und einem Inhibitor der Integrase.

Mit der Doktorarbeit nach Cold Spring Harbor

Dass Frauke Mücksch sich nach dem Abschluss ihres Masterstudiums der Humanbiologie in Marburg auf die Erforschung von HIV-Infektionen spezialisieren würde, war nicht von vorneherein klar. Nach dem Erwerb eines Bachelor-Titels in Biologie an der Frankfurter Goethe-Universität hatte sie in Marburg den Schwerpunkt Zellbiologie gewählt. „Das hielt mir alle Türen offen, denn ich wusste noch nicht, ob ich in Richtung Tumorforschung oder Infektiologie gehen wollte.“ Den Ausschlag für die Infektiologie gab ihre Faszination für die Interaktionen zwischen Pathogenen und deren Wirtsorganismen. Für ihre Promotion sondierte sie deshalb infektiologische Arbeitsgruppen. Auf ein bestimmtes Pathogen war sie dabei zunächst nicht fixiert. Sie fand aber bald heraus, dass ein Projekt an der Graduiertenschule der Universität Heidelberg sie besonders interessierte. Hans-Georg Kräusslich, der Direktor des dortigen Instituts für Infektiologie, wollte darin - mit Fokus auf das Gag-Protein - die molekularen Mechanismen des Zusammenbaus neuer HIV-Viren in ihren Wirtszellen untersuchen. Frauke Mücksch schloss sich seiner Gruppe an, um die Rolle von Lipid-Protein-Wechselwirkungen zu erforschen. Und Mücksch entdeckte etwas Neues: Das Lipid PIP₂, eine Fettkomponente der Zellmembran, ist nicht, wie ursprünglich angenommen, nur notwendig, um Gag zur Membran zu führen. Es sorgt auch dafür, Gag in der Membran zu halten. Wenn es fehlt, lösen sich die Gag-Proteine wieder aus

der Membran und lassen die HIV-Baustelle zusammenbrechen¹. Noch bevor sie ihre Doktorarbeit im Dezember 2017 mit dem Ergebnis *summa cum laude* verteidigte, präsentierte Frauke Mücksch ihre Erkenntnisse im Mai bei einer Cold Spring Harbor-Konferenz auf Long Island. Nach ihrem Vortrag sprach Paul Bieniasz von der Rockefeller University sie an. Ihre Arbeit passe gut zu seinem Labor. Ob sie sich dort vorstellen wolle?

Unerwartet am Puls der Pandemie

„Natürlich wollte ich das. Seine Arbeiten hatte ich schon länger verfolgt und dies war eine unglaubliche Chance für mich“, erinnert sich Mücksch. Sie schloss noch einige Arbeiten in Heidelberg ab, bevor sie 2019 nach Manhattan wechselte. Anknüpfend an die innovative Methodik ihrer Doktorarbeit, erforschte sie dort weitere Aspekte des Zusammenbaus neuer HI-Viren. „Mein Hauptziel war es jedoch, etwas ganz Neues zu beginnen, nämlich das Phänomen der HIV-Latenz zu untersuchen.“ Ein HI-Virus, das seine RNA in DNA umgeschrieben und in das Wirtsgenom integriert hat, wird als Provirus bezeichnet. Die genetische Information dieses Provirus wird entweder aktiv abgelesen, so dass neue HI-Viren entstehen, oder sie wird nicht abgelesen. Das Provirus geht in einen Ruhezustand über. Sein Erbgut bleibt erhalten, produziert aber keine neuen Viren. Für das Immunsystem und für HIV-Medikamente bleibt es unsichtbar. Nach einem Jahr intensiver Forschung an diesem Phänomen der Latenz kam es jedoch zu einer „unerwarteten Wendung“, wie Mücksch es ausdrückt. Die SARS-CoV-2-Pandemie brach über die Menschheit herein. Und wie so viele virologische Labore auf der Welt warf auch das von Paul Bieniasz seine Ressourcen auf die Erforschung von Covid 19 - mit so großer Kompetenz, dass Frauke Mücksch binnen kurzer Zeit ihre beiden ersten *Nature*-Publikationen verzeichnete, was etwas heißen will in einer Zeit, in der eine Flut von Papern ohne *Peer Review* auf Preprint-Servern publiziert wurde. In New York hatte Frauke Mücksch das Privileg, am Puls der Pandemie zu forschen, in Zusammenarbeit mit dem Immunologen Michel Nussenzweig und seiner Forschungsgruppe.

Wie unsere Antikörper dem Corona-Virus Paroli bieten

Schon wenige Wochen nach Ausbruch der Pandemie hatten die Forscher der Rockefeller University unter Beteiligung von Mücksch Antikörper im Blut von Patienten analysiert, die gerade eine SARS-CoV-2-Infektion überstanden hatten. Sie fanden heraus, dass diese Menschen zwar teilweise nur geringe Mengen Antikörper gegen das Spikeprotein des Virus aufwiesen, aber immer einige Gedächtnis-B-Zellen mit sehr potenten Antikörpern gebildet hatten, die zu einer effektiven Antikörperantwort angeregt werden könnten. Das sprach so eindeutig für die

Erfolgsaussichten einer Impfung, dass *Nature* diese Studie Mitte Juni veröffentlichte. In der Folgezeit wies Mücksch nach, dass Antikörper gegen das Coronavirus mit dessen Mutationen Schritt halten und dessen Varianten Fluchtwege vor der Immunabwehr versperren können. Sobald im Dezember 2020 die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 verfügbar waren, setzte sie gemeinsam mit ihren Kollegen eine Studie mit bisher nicht infizierten Probanden auf, deren Antikörperstatus sie im Verlauf des Jahres 2021 nach der ersten, zweiten und dritten Impfung maß. Der letzte Booster erwies sich dabei als besonders effektiv. Er verbesserte das immunologische Gedächtnis enorm. Obwohl die Impfstoffe gegen den Wildtyp des Coronavirus entwickelt worden waren, wirkten viele der nach der dritten Impfung vorhandenen Antikörper gegen dessen inzwischen aufgetauchte Omikron-Variante. „Die Immunantwort erlebt eine Evolution und wird immer breiter“, erklärt Mücksch. „Auch wenn ein Virus sich laufend verändert, können Impfungen einen stabilen Immunschutz dagegen aufbauen.“ *Nature* publizierte diese Arbeit im April 2022².

Die weltgrößte Zell-Bibliothek für die Latenzforschung

Zu dieser Zeit begann Frauke Mücksch bereits, sich wieder Richtung Heidelberg zu orientieren. Dort hatte sie Aussicht, für ihre HIV-Forschung ein fünfjähriges Förderstipendium der Chica und Heinz Schaller Stiftung zu erhalten. Ihre Bewerbung hatte Erfolg. Großzügig ausgestattet, führt sie seit Sommer 2022 am Institut für Infektiologie ihre eigene Forschungsgruppe. Mit ihr will sie die Faktoren finden, von denen es abhängt, ob sich HIV in einer CD4-T-Zelle vermehrt oder versteckt. Dabei hilft ihr das immunologische Wissen, das sie in New York erworben hat. Und auch der dort erlernte Perspektivwechsel. „Wir haben weniger auf die Seite des Virus geschaut als auf die Seite des Wirts.“ So verfährt sie jetzt auch hinsichtlich der HIV-Latenz. Zelle für Zelle nimmt sie die Integrationsstellen in den Blick, an denen HIV-Latenz entsteht - mit Hilfe einer Methode, die sie bereits in New York entwickelt hatte. Sie verknüpft ein modifiziertes HI-Virus mit dem Gen für ein grün leuchtendes Protein. Damit infiziert sie humane T-Zelllinien. Zellen, in denen das Provirus zur HIV-Replikation führt, leuchten auf. Denn dort wird auch das grüne Protein exprimiert. Zellen, in denen die Proviren in die Latenz gehen, bleiben dagegen dunkel. Sie werden anschließend mit Hilfe von Durchflusszytometrie und magnetischer Zellsortierung von den leuchtenden Zellen getrennt. Aus jeder einzelnen dunklen Zelle züchtete Mücksch dann eine neue Zelllinie. Auf diese Art hat sie eine Bibliothek mit Hunderten von klonalen Zelllinien erstellt - die größte und heterogenste Bibliothek latent HIV-infizierter CD4-T-Zellen weltweit. Mittlerweile hat ihr Team diese Bibliothek um Zellen monozytischen Ursprungs erweitert. „Wir gleichen die Daten aus unseren Zelllinien mit denen aus Patientendatenbanken ab“, sagt Frauke

Mücksch. „Zellen mit besonders interessanten Integrationsstellen wählen wir zum Beispiel für genomweite CRISPR-Cas-Screens aus.“ Dabei wird in jeder T-Zelle ein anderes Gen ausgeschaltet, um herauszufinden, ob und wie es das Entstehen von Latenz beeinflusst. Auch verwenden Mücksch und ihr Team diese Bibliotheken sowie verschiedene Primärzellmodelle der HIV-Latenz um zu untersuchen, wie genau sich die spezifische Integrationsstelle auf die Persistenz des Provirus und dessen Reaktivierbarkeit auswirkt. „Dadurch möchte ich die molekularen Merkmale von Proviren identifizieren, die sich einer Reaktivierung widersetzen.“

Shock-and-Kill oder Block-and-Lock?

Frauke Mücksch hegt die Hoffnung, mit diesem Ansatz die Regulation der Latenz besser zu verstehen und latenzumkehrende Arzneimittel (latency reversing agents = LRAs) zu entwickeln, die den Namen tatsächlich verdienen. Dafür müssten sie wirksam und verträglich eine „Shock-and-Kill“-Strategie umsetzen, also schlafende Viren aufwecken und reaktivieren, damit sie vom Immunsystem erkannt und getötet werden können. Die bisher erprobten LRAs entstammen meist der Krebsforschung. Sie erreichen nur eine Teilmenge des Latenzreservoirs und zeigen klinisch keine ausreichende Wirkung. „Wir haben in unseren Screens Faktoren entdeckt, die als Target bisheriger LRAs bekannt sind“, sagt Mücksch. „Das zeigt, dass diese Screens funktionieren.“ Noch relativ jung seien im sehr aktiven Feld der HIV-Latenzforschung epigenetische Ansätze, mit denen sich im Zuge einer „Block-and-Lock“-Strategie latente HI-Viren eventuell endgültig zum Schweigen bringen lassen könnten. „Ein LRA, das alles abdeckt, wird es vermutlich nicht geben“, sagt Frauke Mücksch. „Aber in Kombination mit Immunboostern und Antikörpern könnte es gelingen, eine funktionelle Heilung zu erzielen. Dazu müssen wir die molekularen Mechanismen der HIV-Latenz und Persistenz aber zunächst besser verstehen.“

Ihr Ziel: Ein normales Leben für 40 Millionen Infizierte

Eine funktionelle Heilung würde mehr als 40 Millionen HIV-Infizierten eine nur vorübergehende ART-Therapie und danach ein normales Leben ermöglichen. Auch unter einer wirksamen Arzneimitteltherapie müssen Menschen mit HIV häufig anhaltende Entzündungen und eine Aktivierung des Immunsystems ertragen. Selbst wenn ihre Medikamente heute keine gravierenden Nebenwirkungen mehr hätten, ihre Viruslast gut kontrolliert sei und sie ein hohes Alter erreichen könnten, litten nicht wenige HIV-Patienten deshalb noch immer lebenslang an Begleiterkrankungen, vor allem an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Symptomen und einer Häufung bestimmter Krebsarten, von fortbestehender Stigmatisierung ganz abgesehen, sagt Frauke Mücksch. „Mein Ziel ist es, dass Menschen, die mit HIV leben,

nicht nur ein hohes Alter erreichen, sondern ein genauso gesundes Leben führen können wie Menschen, die nie mit HIV infiziert waren.“ Auf ihrem Weg zu einer unbefristeten Professur unterstützt die Aventis Foundation sie mit einem Life Sciences Bridge Award.

¹ Mücksch F, Laketa V, Müller B, Schultz C, et al. Synchronized HIV assembly by tunable PIP2 changes reveals PIP2 requirement for stable Gag anchoring. *eLife* 6:e2528 (2017)

² Muecksch F, Wang Z, Cho A, Gaebler C, et al. Increased memory B cell potency and breadth after a SARS- CoV-2 mRNA boost. *Nature* 607, 128-134 (2022)