



Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der HIV-Infektion

Elisabeth Puchhammer-Stöckl

Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf Pathogenese und Therapie verschiedener Krankheiten sind seit einigen Jahren zu einem wichtigen Thema in vielen Bereichen der Medizin geworden. Die Tatsache, dass sich Frauen und Männer bei der Entwicklung von Krankheiten unterschiedlich verhalten, wurde auch bei der HIV-Infektion im Lauf der Zeit bestätigt. In mehreren unabhängigen Studien wurden deutliche Unterschiede im Verlauf der Infektion und des Krankheitsfortschritts zwischen den Geschlechtern beobachtet. Frauen weisen eher niedrigere Viruslasten in der Phase der frühen HIV-Infektion auf als Männer. Bei gleicher Viruslast hatten Frauen aber im Vergleich zu Männern ein 1,6 fach höheres Risiko das Vollbild AIDS zu entwickeln. Warum das so ist, war bislang nicht klar. Nun ist eine Publikation, die kürzlich in Nature Medicine erschienen ist (Meier et al., Nature Medicine 15, August 2009), diesen Beobachtungen genauer auf den Grund gegangen und hat gezeigt, dass die Ursache für diese unterschiedliche Krankheitsentwicklung bei Männern und Frauen offenbar auf einer geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Immunreaktion auf die Infektion beruht.

Dieser Unterschied betrifft das System der angeborenen Immunantwort („innate immunity“), insbesondere die so genannten Toll-like Rezeptoren (TLRs). Diese Rezeptoren werden von verschiedenen Zellen gebildet und können bestimmte Strukturen von Pathogenen erkennen. Bei Interaktion mit einer solchen Struktur vermitteln sie die Aktivierung verschiedener Zellgene und regen die Zelle zur Bildung von Faktoren der unspezifischen Immunantwort, wie z.B. von Interferonen, an. Der Toll-like Rezeptor 7 (TLR-7) erkennt kurze RNA Moleküle und unter anderem auch HIV-RNA

und das wiederum führt zur Produktion von einer ganzen Reihe antiviral wirksamer Substanzen in mononukleären Blutzellen. Die Autoren der oben erwähnten Studie haben nun gezeigt, dass bestimmte Zellen, die so genannten plasmacytoiden dendritischen Zellen, die zum angeborenen Immunsystem gezählt werden, im Blut und in peripheren lymphatischen Organen vorkommen und TLR-7 exprimieren, bei Frauen nach Stimulation durch HIV-1 wesentlich höhere Mengen an Interferon-alpha bilden als bei Männern. In der Folge entwickeln Frauen dann auch eine stärkere CD8+ T-Zell Antwort.

Das bedeutet weiters, dass chronisch HIV-infizierte Frauen, die nicht unter antiretroviraler Behandlung stehen, generell eine höhere Immunaktivierung aufweisen als Männer. Das ist bei einer HIV-Infektion aber kein Vorteil, sondern begünstigt im Gegenteil eher die Vermehrung des Virus. Daher ist das Ausmaß solch einer chronischen Immunaktivierung, wie schon früher beschrieben, ein unabhängiger prognostischer Faktor für den Krankheitsfortschritt.

Im Rahmen der Erforschung von geschlechtsspezifischen Unterschieden in Krankheitspathogenese und Therapie wurde in den letzten Jahren immer deutlicher, dass bestimmte Faktoren wie X-linked Gene oder geschlechtsspezifische Hormone, aber auch andere Unterschiede wie z.B. die unterschiedliche Körperfettverteilung hier eine bedeutende Rolle spielen können. Forschungsergebnisse zeigen nicht nur Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Medikamenten zwischen Männern und Frauen, sondern auch Unterschiede in verschiedenen Facetten des menschlichen Immunsystems. So sieht man nicht nur eine unterschiedlichen Häufigkeit von bestimmten Autoimmunerkrankungen bei Männern und Frauen, sondern z.B. auch Unterschiede in der Zahl der CD4+ Zellen oder in der Anzahl von regulatorischen T-Zellen, die sich sogar im Rahmen der zyklusbedingten Hormonschwankungen ändert. Welche Auswirkungen diese und noch zahlreiche andere geschlechtsspezifischer Faktoren auf die einzelnen Infektionskrankheiten haben, wird sicher Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte in den nächsten Jahrzehnten sein.