

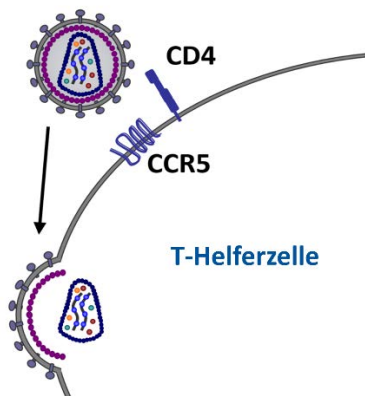
## Der Ko-Rezeptor CCR5

Um in die Wirtszelle einzudringen, verwendet HIV neben seinem Hauptrezeptor CD4 den C-C-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) als Ko-Rezeptor (siehe Abb. 1). CCR5 befindet sich unter anderem auf Immunzellen, wie zum Beispiel T-Zellen und Makrophagen, und spielt eine Rolle bei der Entzündungsreaktion.

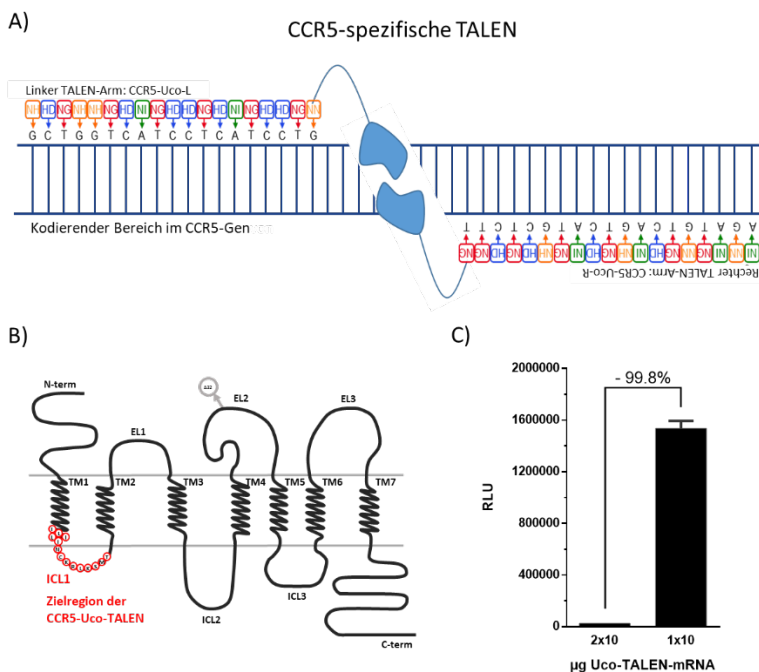
Schätzungsweise 1 % der europäischen Bevölkerung trägt eine natürliche Mutation, CCR5 $\Delta$ 32 (Abb. 2B), in beiden CCR5-Allelen (väterlichem und mütterlichem), was zum völligen Fehlen von CCR5 auf der Zelloberfläche führt. Betroffene Individuen sind gesund und äußerst resistent gegenüber HIV-Infektionen.

Auf der CCR5 $\Delta$ 32 Mutation beruht auch die bisher einzige bestätigte Heilung einer HIV-Infektion, die im Jahr 2008 erreicht wurde. Ein HIV-positiver Patient (auch bekannt als „Berliner Patient“), erhielt zur Behandlung seiner akuten Leukämie eine Stammzelltransplantation von einem Spender, der homozygot (beide Allele betroffen) für die CCR5 $\Delta$ 32-Mutation auf war. Auch heute, nach mehr als 10 Jahren, ist der „Berliner Patient“ frei von detektierbarem HIV, ohne dass er eine antiretrovirale Therapie bekommt.

Eines der Ziele unseres Kooperationsprojektes besteht in der Entwicklung spezieller Genschere, wie z. B. sogenannter TALEN (Abb. 2A), um das CCR5-Gen in den Zellen HIV-infizierter Patienten auszuschalten und die Zellen dort vor einer Infektion mit dem Virus zu schützen. Dies gelingt bereits sehr gut im Zellkulturexperiment (siehe Abbildung 2C), eine klinische Studie ist geplant.



**Abbildung 1:** Die meisten HIV-Stämme benötigen den C-C-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) als Korezeptor um in die Wirtszelle einzudringen



**Abbildung 2:** A) CCR5-Uco-TALEN schneidet im kodierenden Bereich des CCR5-Gens, sodass kein funktioneller Rezeptor mehr auf der Zelloberfläche. C) CCR5 Knockout führt zur nahezu vollständigen Unterdrückung der HIV-Replikation *in vitro*. [Mock et al., *Nucl Acids Res* 2015]