

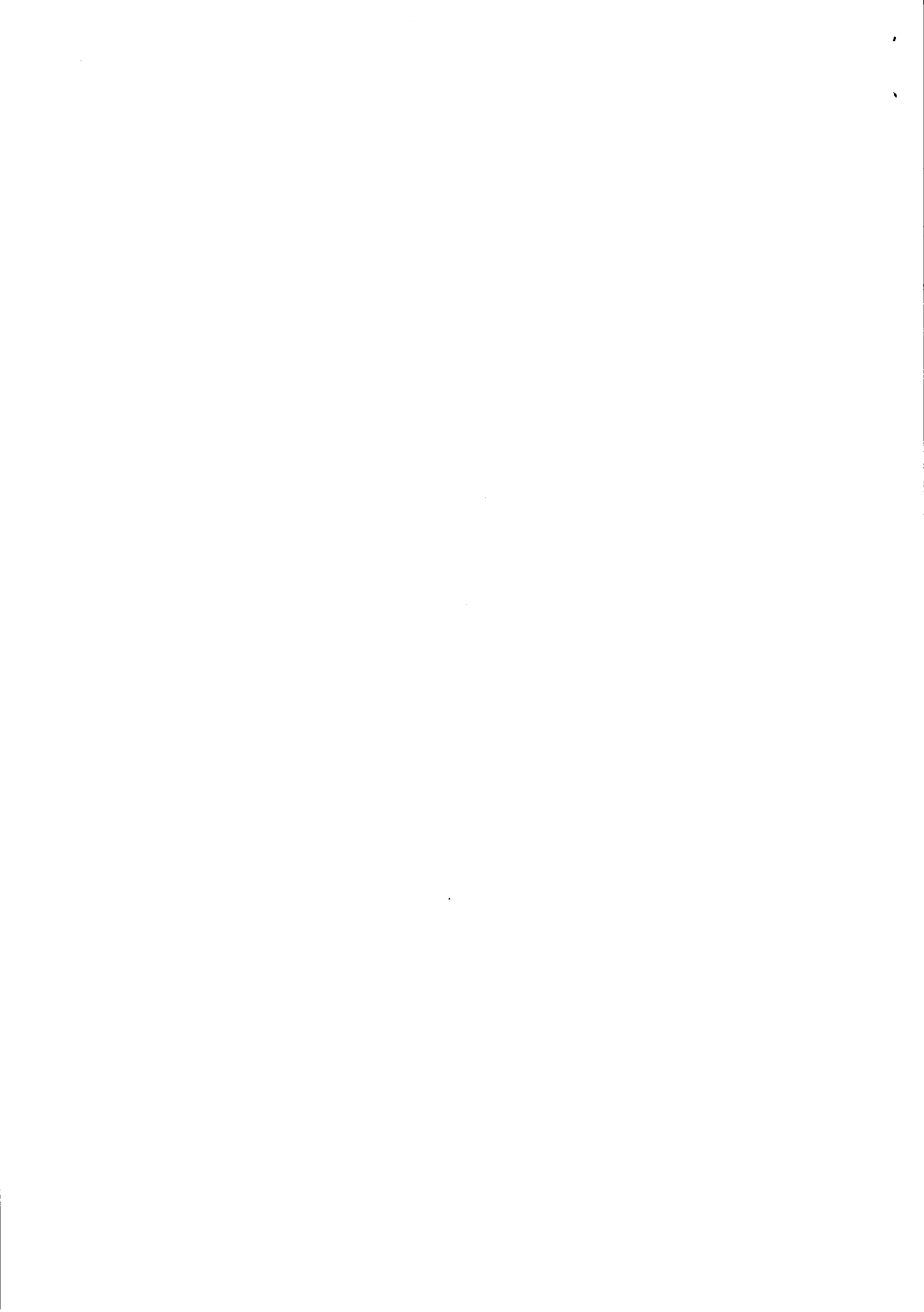
Vortrag anl. der Verleihung des Paul Ehrlich und Ludwig-  
Darmstaedter-Preises 1999  
(Übersetzung)

**"DER WEG ZUR ENTDECKUNG DER HUMANEN  
RETROVIREN"**

**ROBERT. C. GALLO, MD**  
Professor and Director  
Institute of Human Virology

**University of Maryland Biotechnology Institute  
and  
School of Medicine  
University of Maryland, Baltimore  
Baltimore, Maryland**

**14. März 1999**



## DANKSAGUNG

Sehr geehrter Herr Professor Meissner, Herr Professor Kurth, sehr geehrte Mitglieder der Paul Ehrlich-Stiftung, Mitglieder des Stiftungsrates, verehrte Gäste, Kollegen und Freunde: Lassen Sie mich zunächst damit beginnen, der Paul-Ehrlich-Stiftung und den Mitgliedern des Stiftungsrates meinen großen Dank für die besondere Ehre, den Paul Ehrlich-Preis von Ihnen verliehen zu bekommen, auszusprechen. Diesen Preis zu erhalten, macht mich gleichermaßen glücklich wie auch bescheiden, denn er ehrt das Gedenken an den großen Paul Ehrlich. Niemandem kann ein Preis verliehen werden, ohne an jene zu denken, die dazu mit ihrer Arbeit beigetragen haben, an die vielen Kollegen, die an der Forschung beteiligt waren und an die Entdeckungen, die andere unabhängig davon gemacht haben.

Paul Ehrlich war ausgestattet mit Wissen, Visionen und der Fähigkeit, seine Entdeckungen in die Praxis umzusetzen und hat damit den Rahmen vorgegeben für viele neue wissenschaftliche Fachrichtungen einschließlich der Chemotherapie, der Immunologie, der Hämatologie, der Zytologie und der Krebsforschung. Sein Konzept über Rezeptoren und Liganden, welche in hoch spezifischen Reaktionen aneinander binden, wurde 1898 vorgestellt und ist sowohl von fundamentaler als auch zentraler Bedeutung für unsere heutige biomedizinische Forschung. Dieser heutige Tag, Paul Ehrlichs Geburtstag, ist seinem Andenken gewidmet, und wir würdigen ihn für seine bahnbrechenden Errungenschaften für die Wissenschaft und das menschliche Wohlergehen.

## DER ANFANG

Heute möchte ich zusammenfassend eine wissenschaftliche Epoche vorstellen, die mit Viren und Krebs begann und eine Kaskade neuen Wissens und neuer Entdeckungen beschreibt. Wir wissen heute, daß Viren in etwa 20% aller menschlichen Tumore eine Rolle spielen. Gleichermäßen nahm mit der Anzahl neu entdeckter Viren die Erkenntnis ihrer Bedeutung bezüglich deren Mitwirkung bei der Entstehung von Tumoren zu. Viren, die bei Krebs involviert sind, werden gewöhnlich durch engen Kontakt übertragen, und oftmals bedarf es zusätzlicher Faktoren, die als Auslöser wirken. Deshalb wird Krebs nicht durch gelegentlichen Kontakt übertragen.

Die Virologie als Wissenschaft ist nur etwas älter als ein Jahrhundert. Die ersten Viren, die untersucht wurden, waren tierischer Herkunft und lösten bei ihnen Krebs aus. Diese Viren gehören vorwiegend zu der Familie der Retroviren. Zu Beginn des Jahrhunderts entdeckte Peyton Rous den ersten Retrovirus in Hühnern und obwohl es eine Krebsart des Gewebes induzierte, das sogenannte Sarkom, wurde später klar, daß tierische Retroviren meistens Leukämien und Lymphome der Blutzellen auslösen. Die genetische Substanz der Retroviren ist Ribonukleinsäure oder RNA, die eine hohe Bereitschaft zu Veränderungen, den Mutationen, zeigt. Es ist einzigartig, daß diese Viren ihr RNA-Genom in Desoxyribonukleinsäure oder DNA umschreiben können, was ihnen den Vorteil der sicheren Etablierung einer persistierenden Infektion gibt. In der Tat können wir Retroviren als die "Könige der Persistenz" bezeichnen. In ihrer DNA-Form integrieren die Retroviren ihre Gene in die chromosomale DNA der Wirtszelle, die den Speicher genetischer Informationen darstellt. Diese Zelle ist konsequenterweise für ihr ganzes Leben infiziert, und wenn sich die Zelle teilt, werden die viralen Gene mit den zellulären Genen repliziert und auf die Tochterzellen übertragen, wodurch der Wirt sein Leben lang infiziert bleibt. Retroviren sind demnach die einzigen Viren, die die Fähigkeit haben, Zellen der Keimbahn, nämlich Spermien und Oozyten sowohl bei Tieren als

auch bei Menschen zu infizieren. Deshalb ist eine vertikale Übertragung dieser Viren von Eltern auf die Nachkommen möglich. Glücklicherweise sind diese Viren, die vertikal übertragen werden und endogene Retroviren genannt werden, im allgemeinen nicht pathogen und scheinen keine Krankheiten im Menschen zu verursachen.

Schon früh in meinem Leben interessierte ich mich für die Biologie von Leukämien und Lymphomen, den wichtigsten Krebsarten der menschlichen Blutzellen. Obwohl noch keine Viren in Verbindung mit menschlicher Leukämie gebracht wurden, war schon in den 60er und 70er Jahren klar, daß Retroviren Leukämien in verschiedenen Tierarten auslösen können. Ich war überzeugt, daß das Studium dieser tierischen Retroviren in Bezug auf Leukämien uns grundlegende Informationen über die Mechanismen, die zur Entwicklung menschlicher Leukämien führen, liefern könnte, auch wenn ein derartiges Virus als Krebsauslöser beim Menschen nicht vorstellbar war. In dieser Zeit waren nur Arbeiten über Krebs, ausgelöst durch tierische Retroviren, akademisch akzeptiert und wurden finanziell unterstützt. Dennoch entschied ich mich im Jahre 1970, einen Schritt weiter zu gehen und begann nach humanen Retroviren zu suchen. Würden meine Kollegen und ich Erfolg haben, würden wir versuchen, deren Rolle in humanen Krebserkrankungen wie auch in Leukämien herauszufinden. Das war die Herausforderung. Wie auch immer waren zu dieser Zeit wissenschaftliche Erforschungen von Viren bei humanen Krebserkrankungen ein akademisch keinesfalls akzeptierter Gedanke, und es folgte ein Jahrzehnt voller Frustration und Schwierigkeiten. Die Gründe für das Fehlen akademischer Akzeptanz waren vielfältig; ein Hauptgrund war sicher die erfolglose Suche vieler Wissenschaftler nach menschlichen Tumorigen über Jahrzehnte hinweg. Dann endlich initiierte zu Beginn der 70er Jahre das U.S. National Cancer Institute ein Programm zur Suche nach Viren in menschlichen Krebsarten, basierend auf dem damaligen Wissen von Peyton Rous über die Rolle von Retroviren als Verursacher von Sarkomen in Hühnern und auf den Untersuchungen von Ludwik Gross und William Jarrett über Leukämien bei Mäusen und Katzen. Nach mehreren Anläufen und wenig aussagekräftigen Ergebnissen wurde entschieden, das Programm zu stoppen.

Paradoxerweise wurde gerade zu der Zeit, als das U.S. Virus Cancer Program beendet wurde, zum ersten Mal nachgewiesen, daß einige bereits bekannte und verbreitete Viren des Menschen in der Lage waren, menschliche Krebsarten auszulösen. In dieser Hinsicht lieferten meines Erachtens die wichtigsten Beiträge zum einen Harald zur Hausen über die Verknüpfung von Warzenviren (Papillomavirus) mit Zervixkarzinom bei Frauen, sowie zum anderen Georg Klein aus Schweden, dem die Aufklärung der Mechanismen gelang, wie eine gewöhnliche Virusinfektion (z.B. durch das Epstein-Barr-Virus) manchmal zur Entstehung menschlicher Tumoren führen kann. Nicht zuletzt wurde etwa zur selben Zeit bekannt, daß das Hepatitis B Virus, das schwere Leberentzündungen hervorruft, vermutlich auch Leberkrebs verursachen könne. Maurice Hilleman, Mitglied des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung und einer der Pioniere auf dem Gebiet der Impfstoffentwicklung seit Edward Jenner im 18. Jahrhundert, gelang es, den ersten Impfstoff gegen Hepatitis B zu entwickeln, um eine präventive Wirkung gegen Infektion und Leberkrebs zu erzielen.

## ENTDECKUNGEN

Wenngleich die Suche nach Retroviren in humanen Tumoren keineswegs ein populäres Vorhaben war, setzten außer mir einige Wissenschaftler, wie etwa Kurth und Chandra hier in Frankfurt, die Suche fort. Es erschien mir denkbar, daß die Leichtigkeit, mit der krebsverursachende Retroviren in Tieren gefunden worden waren, damit zusammenhing, daß

die Tiere entweder Inzuchtstämme waren oder aufgrund ihrer Fähigkeit zur Vermehrung von Leukämieviren ausgewählt wurden. Das Fehlen solcher genetischer Manipulation beim Menschen im Gegensatz zu Tieren ließ darauf schließen, daß der Nachweis derartiger Retroviren beim Menschen weitaus schwieriger sein würde als bei Tieren. Hinzu kam, daß es kein Tiermodell gab, womit man menschliche Retroviren nachweisen konnte. Eine mögliche Rolle der Retroviren bei humanen Tumoren wurde wahrscheinlicher, als andere Wissenschaftler zeigten, daß das Retrovirus, das in Rindern Leukämie verursacht, ebenfalls äußerst schwierig nachzuweisen war, weil dessen Replikation stark eingeschränkt war. Ein weiterer ermutigender Schritt war, daß uns und anderen Arbeitsgruppen die Isolierung von Retroviren gelang, die in Gibbon-Affen Leukämie erzeugen. Dies war eine entscheidende Entdeckung, denn sie zeigte, daß Retroviren Krebs in Primaten auslösen können.

Unsere Strategie, um humane Retroviren zu finden, bestand aus zwei Ansätzen. Zuerst wollte ich den Nachweis eines spezifischen Enzyms, das 1970 von Howard Temin und David Baltimore als Marker für Retroviren entdeckt wurde, erbringen. Dieses Enzym, die "Reverse Transkriptase", war in allen tierischen Retroviren gefunden worden. Im gleichen Jahr gelang es uns, eine Reverse-Transkriptase-Aktivität in einigen Proben humaner leukämischer Blutzellen nachzuweisen. Wie auch immer, es bedurfte vieler Jahre der Forschung durch meine Kollegen und mich, um diesen Enzymtest ausreichend empfindlich, spezifisch und zuverlässig für den Einsatz zum Testen von Retroviren im Menschen zu etablieren. Dieses Ziel erreichten wir Mitte der 70er Jahre, und es gelang uns, den Nachweis zu erbringen, daß einige Proben humaner leukämischer Blutzellen dieses Enzym enthielten, was ein Indiz für die Beteiligung von Retroviren bei menschlichen Leukämien war. Ein direkter Nachweis von Viren oder deren Isolierung war aus diesen Zellen jedoch schwer, da die Blutzellen innerhalb weniger Tage starben. Die zweite und größte Herausforderung für uns war es, eine Zelle zu entdecken, die in der Lage war, das Virus aufzunehmen und diese Viren *in-vitro* zu vermehren. Derartige Zellen wären essentiell für die Charakterisierung des Virus und für den Nachweis, daß es ein humanes Virus ist und daß es Krebs verursacht. Zu diesem Zweck habe ich weiße Blutzellen gewählt (Leukozyten), denn Leukämien entstehen in weißen Blutzellen. Meine Kollegen und ich setzten uns das langfristige Ziel, die Methoden zu entwickeln, um humane Blutzellen in der Zellkultur im Labor halten zu können. Im Verlauf unserer intensiven Untersuchungen machten wir die bahnbrechende Entdeckung eines neuen Faktors, einer Substanz, die ganz spezifisch weiße Blutzellen, die sogenannten T-Lymphozyten, unter Laborbedingungen zur Teilung und Vermehrung anregt. Wir nannten diese Substanz zunächst "T-Cell Growth-Factor", aber inzwischen wird sie als Interleukin-2 oder IL-2 bezeichnet. Dieses kleine Protein ermöglichte es uns im Jahr 1976 zum ersten Mal, humane T-Lymphozyten im Labor wachsen zu lassen. Inzwischen wird dieses Zytokin, IL-2, routinemäßig für das Wachstum von T-Lymphozyten im Labor verwendet. Zusätzlich wird dieses Zytokin zur klinischen Behandlung von Krebs und AIDS eingesetzt.

Die oben erwähnten experimentellen Entwicklungen führten uns zum Erfolg, und uns gelang im Jahre 1980 die Entdeckung des ersten humanen Retrovirus, das wir als Human T-Cell-Leukemia Virus oder HTLV-1 bezeichneten. Unabhängig von uns isolierten japanische Wissenschaftler ein Jahr später das gleiche Virus. Sowohl die japanische Wissenschaftler als auch wir waren nun in der Lage zu zeigen, daß HTLV-1 die Ursache für eine ungewöhnliche Form der Leukämie des Erwachsenen ist, die nur auf T-Zellen beschränkt ist. Später zeigten andere Gruppen, daß das Virus auch neurologische Schäden, ähnlich der multiplen Sklerose, verursachen kann. Merkwürdigerweise wurde HTLV-1 vor allem in SüdJapan, dem südpazifischen Raum, in einigen afrikanischen Stämmen und deren amerikanischen und westindischen Nachkommen gefunden. Im Jahre 1982 entdeckten und isolierten wir ein zweites

humanes Retrovirus, das einen speziellen Typ der T-Zell-Leukämie (Haarzell-Leukämie) verursacht und von uns HTLV-2 genannt wurde. Es gab Hinweise darauf, daß diese Viren zunächst über die Altweltaffen auf Menschen übertragen wurden. Die Menschen wiederum können diese Viren durch Blut, Sex, Stillen und Blutkontamination auf andere Menschen übertragen. Auf welche Weise diese Viren Leukämie verursachen, ist inzwischen weitgehend geklärt.

Zusammenfassend muß man feststellen, daß die Entdeckung des Interleukin-2 und die daraus resultierende Möglichkeit, Blutzellen zu kultivieren, sowie die Entdeckung menschlicher Leukämieviren als Werkzeuge dienten, die zur Entdeckung anderer humaner Viren, insbesondere von HIV, dem Verursacher von AIDS, geführt haben. Diese Vorgänge stellen ein typisches Beispiel für die Bedeutung der Grundlagenforschung im Anwendungsbereich der Medizin dar. Gerade in unserem Fall wird deutlich, daß nur eine Kette von Ereignissen, wie die Arbeiten auf dem Gebiet der Reversen-Transkriptase und die Entdeckung des Wachstumsfaktors IL-2, es ermöglichten, den ersten humanen Retrovirus, HTLV I, zu entdecken und seine Rolle bei der menschlichen Leukämie zu untersuchen. Dies waren Meilensteine, die viele Türen öffneten; und es sollten noch mehr kommen.

## DIE ANWENDUNG

Der letzte Teil der Geschichte hat mit der Anwendung unserer Ergebnisse auf den Nachweis weiterer Viren zu tun. Die von uns gewonnenen Erkenntnisse sollten zur Aufklärung der Mechanismen der viralen Pathogenese beitragen und Angriffspunkte für eine präventive bzw. therapeutische Behandlung menschlicher Erkrankungen aufzeigen. Als erstes haben wir einen Bluttest zum Nachweis der HTLV-Viren entwickelt, der inzwischen für die Prüfung aller Blutkonserven in den USA und Japan obligatorisch und dessen Einführung in Europa vorgesehen ist. Wir haben jedoch nicht erwartet, daß dieser Durchbruch so schnell auf Krankheiten größerer Bedeutung anwendbar war. Gerade zu dieser Zeit wurde man erstmals auf das Acquired Immundeficiency Syndrom (AIDS) in den Vereinigten Staaten und in Europa aufmerksam und plötzlich begann eine verzweifelte Suche nach der Ursache. Die Technologien und Konzepte, die für die menschlichen Retroviren entwickelt worden waren, fanden sofort ihre Anwendung zur Erforschung von AIDS.

Wie aber begann AIDS? Es wird vermutet, daß, wie bei dem Ursprung der HTLV's, ein HIV-ähnliches Virus durch Kontakt mit Affen und Schimpansen auf den Menschen übertragen wurde. Dies ist wahrscheinlich schon vor langer Zeit geschehen, zum Beispiel bei der Jagd, wenn Jäger sich beim Zerteilen der Beute geschnitten haben, oder wenn Besitzer von Affen von diesen gebissen wurden. Einige dieser Affen- und Schimpansenviren - inzwischen als Simian Immune Deficiency Virus oder SIV bekannt - haben sich an menschliche Zellen angepaßt, zunächst mit geringer Affinität. Die gesellschaftlichen Veränderungen in Afrika nach dem 2. Weltkrieg waren für die Verbreitung mitverantwortlich, da die Verstädterung zu vermehrten Sexualkontakten, zu Drogenmißbrauch und zum Transport kontaminierter Blutprodukte für medizinische Zwecke von einem Land zum anderen führte. Diese Verbreitung des Virus wurde zusätzlich durch die Urbanisierung der Regenwälder verstärkt. Bereits in den 60er Jahren war das Virus weit verbreitet, und in den 70er Jahren überschritt es die Grenzen Afrikas.

Die AIDS-Epidemie kam zu einem denkbar schlechten Zeitpunkt, da es nur geringe Möglichkeiten für die Wissenschaftler gab, damit umzugehen. Zu dieser Zeit war man der

Ansicht, daß Epidemien der Vergangenheit angehörten, und die verantwortlichen Institutionen für die Erforschung von Epidemien waren nur mit einem Minimum an Personal und Ausrüstung versehen, um mit dieser Herausforderung fertig zu werden.

Andererseits konnte man froh sein, daß die AIDS-Epidemie zu einer Zeit kam, als wir ein hohes Maß an wissenschaftlichen Kenntnissen und technologischen Fortschritten erreicht hatten. Wir hatten gelernt, diese Kenntnisse in der humanen Retrovirologie einzusetzen. Gerade diese Erfahrungen waren die Voraussetzungen, die zur Entdeckung des AIDS-Virus führten und schließlich neue Wege der epidemiologischen und therapeutischen Ansätze aufzeigten, um gegen dieses Virus zu kämpfen.

1981 beschrieben amerikanische Ärzte als erste die AIDS-Erkrankung anhand von Fallstudien homosexueller Männer mit ungewöhnlichen Infektionen, die mit einem starken Verlust bestimmter Immunzellen, einer Untergruppe der T-Lymphozyten, den sogenannten CD4 T-Zellen, einhergingen. Manchmal wurde bei dieser Immunabnormalität ein ungewöhnlicher Tumor, das Kaposi Sarkom, beobachtet. Bald gelang es, die Personen, die zu den Hochrisikogruppen dieser Krankheit zählten, zu identifizieren. Das Acronym "H, H, H, H" war ein gängiger Begriff und stand für homosexuelle Männer, Haitianer, Heroinabhängige und Hämophile. Zu dieser Zeit war AIDS in diesen Gruppen weit verbreitet, aber dessen ungeachtet trat es nur in kleinen Teilen dieser Gruppen auf. Wegen der Komplexität und der Mannigfaltigkeit von AIDS als Infektionskrankheit und seiner unbekanntem Herkunft war keine Organisation oder einzelne Gruppen in der Lage, die Verantwortung zur Lösung des Problems zu übernehmen. Es wurden viele Ideen eingebracht, um die Ursache zu ergründen. Darunter waren extrem irrationale und auch gefährliche Gedanken wie diese:

Der Teufel habe seine Hände im Spiel,  
Gott, der mit dem Teufel kämpft und Menschen bestraft, und  
"life style" - eine Erklärung, die besagt, das es eigentlich gar keine spezifischen Gründe dafür gibt.  
All diese Vorstellungen waren natürlich ohne jede Bedeutung

Rationale Ideen, die vorgeschlagen wurden, mußten zunächst vorsortiert werden, denn sie beschäftigten sich mit verschiedenen bekannten Viren, Mycoplasmen und Pilzen.

Meine Kollegen und ich entwickelten eine Idee, die wir 1982 vorschlugen, daß ein neuer humaner Retrovirus die Ursache von AIDS sei. Diese Vermutung, daß AIDS von einem Retrovirus verursacht wird, basierte auf früheren Beobachtungen aus Tierexperimenten. Max Essex aus Harvard und William Jarrett hatten beobachtet, daß ein Retrovirus, das bei Katzen Leukämie erzeugt, mutieren kann und dieses mutierte Virus bei Katzen ernsthafte Immundefizienzen erzeugen kann. Aufgrund unserer früheren Studien mit durch HTLV verursachter Leukämie war unsere Idee eine logische Folgerung. Hinzu kommt die Beobachtung von Takatsuki, daß die HTLV-Infektion in Japan manchmal mit einer Unterdrückung des Immunsystems assoziiert war. Schließlich spielten auch unsere eigenen Beobachtungen eine Rolle, in denen wir zeigen konnten, daß die humanen Leukämieviren, die die T-Zellen infizieren können, auch deren Immunfunktion im *in-vitro* Test unterdrücken. Alle diese Beobachtungen wiesen darauf hin, daß Retroviren, sowohl tierischer als auch menschlicher Herkunft, die T-Zellen infizieren können und auch die Ursache für Immundefizienz sein können. Andere wichtige Beobachtungen lieferten die epidemiologischen Ergebnisse, die zeigten, daß HTLV's durch Blut, Geschlechtsverkehr und von der Mutter zum Kind übertragen werden, ebenso wie es auch bei AIDS der Fall ist, und die Erkenntnis, daß AIDS vor allem in Afrika und Haiti

beobachtet wurde, wo HTLV-Infektionen weit verbreitet sind. Warum sollte es nicht genauso gut ein anderes Retrovirus sein, das AIDS verursacht?

Unsere ersten Versuche mit Gewebe von AIDS-Patienten begannen wir im Frühjahr 1982. Unsere Arbeitshypothese war, daß AIDS durch ein humanes Retrovirus verursacht wird, eines, das mit den HTLV's verwandt war. Das Grundelement dieser Hypothese stellte sich im nachhinein als richtig heraus. Wie sich später zeigte, wird AIDS durch ein unbekanntes Retrovirus verursacht, welches aber nicht nah mit den HTLV's verwandt ist. Um unser Konzept zu prüfen, benutzten wir die Methoden, mit denen wir 5 Jahre zuvor die HTLV's entdeckt hatten. Von 1982 bis Anfang 1983 wurden unsere Ideen durch gelegentliche Hinweise auf positive Ergebnisse unterstützt, jedoch gepaart mit einer frustrierenden Konfusion. Der Grund für diese Verwirrung, wie sich später herausstellte, war die Tatsache, daß die von uns untersuchten Proben von Patienten stammten, die doppelt infiziert waren, nämlich sowohl mit HTLV als auch mit dem AIDS-Virus. Die serologischen Tests für HTLV waren zwar hochspezifisch, doch wir erkannten schnell, daß sie das AIDS-Virus nicht nachweisen konnten.

Es war von großer Bedeutung, daß Luc Montagnier, Jean-Claude Cherman und deren Mitarbeiter in Frankreich auch an der Suche nach dem Grund für die AIDS-Erkrankung gearbeitet hatten. Im Jahre 1983 publizierten sie die Entdeckung eines neuen Retrovirus in einem Patienten mit vergrößerten Lymphknoten, der aber nicht an AIDS litt. Das Virus wuchs nur schwierig in Zellkulturen, und das machte es ihnen unmöglich, das Virus zu charakterisieren und den Nachweis zu erbringen, daß dieses Virus in kausalem Zusammenhang zu AIDS steht.

Wir waren sehr vorsichtig, den Anspruch auf ein Retrovirus in Verbindung mit AIDS zu erheben, ohne daß definitive Beweise vorlagen. Im Spätsommer des gleichen Jahres (1983) hatten wir eine Vielzahl von Proben aus AIDS-Patienten und von Personen aus Hochrisikogruppen untersucht und daraus viele Isolate eines neuen Retrovirus gewonnen. Schließlich konnten wir feststellen, daß das Montagnier-Virus zu der selben Gruppe von Retroviren gehörte, die wir frei vermehren und in unserem Labor untersuchen konnten. Mein Mitarbeiter, Mika Popovic und meine leitende technische Assistentin, Betsy Reed, waren die ersten, die erfolgreich und dauerhaft große Mengen von HIV aus den verschiedenen Isolaten anziehen konnten. Anfang des Jahres 1984 konnten wir einen spezifischen und empfindlichen Bluttest für diese Viren in unserem Labor entwickeln. Das war ein wichtiger Durchbruch - und er wurde dringend benötigt. Der Einsatz des neuen Tests in Studien mit Virusisolaten von 48 AIDS-Patienten und die Blutuntersuchung von hunderten von Patienten auf spezifische Antikörper gegen das neue Virus ermöglichten es uns, definitiv zu beweisen, daß das von uns gefundene Retrovirus die Ursache von AIDS war. Im April haben wir diese Erkenntnis bekanntgegeben und im Mai 1984 in 4 Publikationen veröffentlicht.

Die Entwicklung des Bluttests stellte eine wichtige und unmittelbare Anwendung als Test zur AIDS-Diagnose und zur Kontrolle von menschlichen Blutkonserven und Blutprodukten dar. Die Patentrechte dieser Technologien wurden an industrielle Unternehmen vergeben, die den routinemäßigen Einsatz in der ganzen Welt ermöglichten. Dieser Test erlaubte zum ersten Mal, die Epidemie zu beschreiben und zu überwachen und diente dazu, unsere Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen HIV und AIDS zu erweitern.

Es fanden sich noch andere Anwendungsbereiche, in denen unsere früheren Entdeckungen umgesetzt wurden. Die Möglichkeit, T-Zellen im Überfluß kultivieren zu können und das Virus darin zu vermehren, machte es den Wissenschaftlern möglich, nach Substanzen zu suchen, die



die HIV-Infektion blockieren könnten. Mitte der 80er Jahre hatten wir erste vage Vorstellungen für Therapiemöglichkeiten. AZT, ein Medikament, das von Burroughs-Wellcome Laboratories hergestellt wurde, konnte von Samuel Broder als erster Wirkstoff beschrieben werden, der in unserem Zellkultursystem HIV inhibierte. Klinische Studien zeigten einige Vorteile für die Patienten. Obwohl es im nachhinein keine lebensverlängernde Wirkung zeigte, hat AZT doch seine Spuren hinterlassen. Die seit dieser Zeit neu entwickelten Wirkstoffe, die in Kombination mit AZT eingesetzt wurden, haben den AIDS-Patienten große Vorteile gebracht.

Die Arbeiten auf dem Gebiet der Retroviren und der menschlichen Krankheiten Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre könnte man als Jahre der Reifung und der Verfeinerung auf diesem Gebiet bezeichnen. Dieses Gebiet hat sich unglaublich erweitert. Wir begannen mit Untersuchungen zur Aufklärung der Pathogenese des Kaposi-Sarkoms, das häufig bei AIDS-Patienten vorkommt, und diese Arbeiten offenbarten die Bedeutung von Zytokinen und anderen chemischen Botenstoffen, die für diesen Tumor verantwortlich sind.

In der letzten Zeit entdeckten wir, daß verschiedene Botenstoffe des Immunsystems, die sogenannten Chemokine, die HIV-Vermehrung blockieren. Wir glauben, daß diese und verwandte Substanzen, wie Reinhard Kurth's Interleukin-16 (IL-16), zentraler Punkt in der unterschiedlichen Resistenz gegenüber HIV bei verschiedenen Individuen ist und daß sie ebenfalls eine wichtige und entscheidende Rolle beim Fortschreiten der Krankheit in HIV infizierten Menschen spielen. Diese Erkenntnisse können zu klinischen Anwendungen in der Zukunft führen.

## ENDE

Was ist mit der Zukunft? In den Industrienationen ist eine effektive Therapie für die meisten verfügbar. Jedoch müssen wir zunächst die Anti-HIV-Chemotherapie verbessern und noch effektiver machen. Die Gesamtzahl der HIV-Infizierten wird heute auf etwa 50 Millionen Menschen geschätzt und 16.000 Neuinfektionen erfolgen pro Tag, eine Zahl, die wahrscheinlich weiter ansteigen wird. AIDS ist heute schon die Infektionskrankheit, die die meisten Todesopfer in der Welt fordert. Schätzungsweise 4 Millionen Menschen werden 1999 Opfer dieser Krankheit sein, was Malaria und Tuberkulose übertrifft. Etwa 90% oder mehr der Infizierten erhalten keine Therapie, vor allem wegen der Kosten und der logistischen Probleme. Das ist nicht tolerierbar. Wir müssen Medikamente entwickeln, die effektiv wirken, aber gleichzeitig einfach und billig genug sind, um in allen Länder der Welt eingesetzt werden zu können. Es besteht die Hoffnung, daß eines Tages ein Impfstoff entwickelt wird, der uns die Lösung des AIDS-Problems durch Prävention der Infektion mittels entsprechender Stimulation des Immunsystems liefert. Obwohl ich durch einige neue Ergebnisse bei der Suche nach Impfstoffen ermutigt bin, muß ich Ihnen doch sagen, daß nach meiner Ansicht in der nächsten Zukunft keine Aussicht auf die Entwicklung eines effektiv wirkenden Impfstoffes gegen AIDS besteht.

Die vollständige Geschichte der Retroviren, von ihrer Entdeckung, der Aufklärung ihrer Eigenschaften und ihrer Verbindung zu Krankheiten, bis zu deren Behandlung und den Versuchen zur Prävention der Infektion, war eine aufregende Reise ins Ungewisse. Doch das Schiff hat seinen Bestimmungsort noch nicht erreicht und es wird noch viele Jahre weitertreiben und an vielen Häfen anlegen.

Ich möchte schließen, indem ich zu Paul Ehrlich zurückkehre. Obwohl Paul Ehrlich vor mehr als 80 Jahren verstorben ist, sind seine Gedanken immer noch lebendig, und tatsächlich tragen sie heute mehr zur Biomedizinischen Forschung bei als zu seinen Lebzeiten. Dies erinnert mich an einen Spruch des amerikanischen Dichters Edwin Arlington Robinson, der im 19. Jahrhundert lebte und einst sagte:

“Ich werde mehr zu sagen haben, wenn ich erst tot bin.“

oder in seiner Originalfassung

“I shall have more to say when I am dead.“

Ich danke Ihnen nochmals.