

Offene Fragen bezüglich der Spezifität der Anti-HIV-Antikörper. Gehören sie zur Gruppe der Autoantikörper gegen zelluläre Strukturen?

A. Hässig, H. Kremer, Liang Wen-Xi, K. Stampfli

Vor zwei Jahren zeigte die Arbeitsgruppe von G.M. Shearer, dass Autoantikörper im Serum von Patienten mit Lupus erythematosus und im Serum von Mäusen mit experimenteller Erkrankung an dieser Krankheit imstande sind, mit Glykoprotein 120 und Peptiden der HIV-I-Hülle spezifisch zu reagieren (1). Die Bildung von Antikörpern mit Anti-HIV-Spezifität gegen gp 120 und die zugehörigen Peptide bei der Erkrankung an Lupus erythematosus disseminatus ist ein Hinweis dafür, dass Anti-HIV-Antikörper im Rahmen von polyclonalen B-Zellaktivierungen bei systemischen Autoimmunerkrankungen gebildet werden können. Damit stellt sich die Frage, ob Anti-HIV-Antikörper generell in die grosse Gruppe von Autoimmunantikörper gegen Zellstrukturen einzuordnen sind. Diese werden als antinukleäre Autoantikörper bezeichnet (2,3).

### Humorale Autoantikörper bei AIDS

In ihrer Uebersicht über chronische Infektionen und Autoimmunität erwähnen M. Abu-Shakra und Y. Shoenfeld, dass bei AIDS-patienten folgende Autoantikörper gefunden wurden: Antinukleäre Autoantikörper, Rheumafaktoren, Antikörper gegen Erythrozyten, Plättchen, Granulozyten und Lymphozyten sowie solche gegen Spermien (4). In der Tat existiert eine reichhaltige Literatur über humorale Autoantikörper bei AIDS-Patienten, in der zusätzlich Autoantikörper gegen Aktin, Myosin, Trinitophenol und Thymosin beschrieben wurden (5-7). Im weiteren wird in zahlreichen Arbeiten auf die

Der Lupus erythematosus disseminatus ist der Prototyp einer systemischen Autoimmunerkrankung mit einem breitgefächerten Befall der verschiedenen Organsysteme. In diese Krankheitsgruppe gehören ferner die rheumatoide Arthritis, das Sjögren Syndrom, Sklerodermie und Mischformen entzündlicher Bindegewebserkrankungen. Als Folge einer polyclonalen B-Zellaktivierung findet man bei diesen Erkrankungen eine Vielzahl von humoralen Autoantikörpern gegen zelluläre und extrazelluläre Strukturen.

enge Beziehung der Retroviren zu Autoimmunerkrankungen hingewiesen, ohne dass die pathogenetischen Mechanismen dieser Beziehungen geklärt werden konnten (8).

### **Horizontale Uebertragung von HI-viralen Strukturen als Auslöser von Alloimmunreaktionen**

Als Retroviren werden RNS-Viren bezeichnet, die durch Reverse Transcriptase in die DNS des Wirtsgenoms umgeschrieben werden, wo sie sich als körpereigene Self-Strukturen integrieren (9). Aus diesem Grund darf die horizontale Uebertragung von Retroviren als Uebertragung von Erbstrukturen zwischen Individuen derselben Art betrachtet werden. Die immunologischen Reaktionen bei der Infektion mit Retroviren sind deswegen als Alloimmunreaktionen zu betrachten und damit in die Gesetzmässigkeiten der Transplantationsimmunologie einzuordnen. Dabei zeigt sich folgendes: Immunkompetente Empfänger von Transplantaten reagieren mit einer effektiven zellulären Immunantwort und eliminieren dabei das Transplantat. Mässig immunsupprimierte Empfänger von Transplantaten wie z.B. solche, die unter einer Dauerbehandlung mit Cyclosporin stehen, vermögen mit dem Transplantat langfristig schadlos zu leben. Demgegenüber werden Transplantationsempfänger mit einer ausgeprägten Suppression ihrer zellulären Immunreaktionen in der Regel durch das aktivierte Immunsystem des Transplantates im Rahmen einer 'Graft versus Host' Reaktion geschädigt und im schlimmsten Fall ad exitum gebracht (10). Bei Bluttransfusionen ist die Elimination von alloreaktiven Erbstrukturen der Spender durch zelluläre Immunreaktion der Empfänger die Norm. Graft versus Host Reaktionen sind extrem selten.

### **Akute und chronische 'Graft versus Host 'Reaktionen(GVHR)**

Das Studium der GVHR bei Mäusen, denen man elterliche Lymphozyten injizierte, hat wesentliche Einsichten in die Mechanismen bei akuter und chronischer GVHR vermittelt. Bei Injektion von Spenderlymphozyten, die von den Empfängerlymphozyten Unterschiede in MHC-loci der Klassen I und II aufweisen, entsteht bei den Empfängertieren eine akute letale immunsuppressive GVHR, charakterisiert durch Anämie, Hypogammaglobulinämie mit gesteigerter Mortalität durch erhöhte Anfälligkeit

gegenüber Infektionen. Wenn sich der Unterschied der Spenderlymphozyten von den Empfängerlymphozyten auf MHC-loci der Klasse II beschränkt, entsteht eine chronische GVHR mit polyclonaler Stimulierung der B-Zellen und Bildung von humoralen Autoantikörpern im Rahmen eines lupusähnlichen Erkrankungssyndroms. Die Stimulierung der Bildung von Autoantikörpern beruht auf der langfristigen Persistenz von alloreaktiven T-4-Zellen (11).

### **Zur Bedeutung der Verschiebung des Th-1/Th-2 Gleichgewichts bei systemischen Autoimmunsierungen**

Wie wir in den vergangenen Arbeiten gezeigt haben, steht bei der Pathogenese von AIDS eine erworbene Schwächung der zellulären Immunreaktionen im Mittelpunkt (12). Dabei spielt das gegenläufige Verhalten der humoralen und zellulären Immunreaktionen eine entscheidende Rolle. Charakteristisch hierfür ist das Verhalten der Zytokinprofile der Th-1 und Th-2 Zellgruppen der CD4<sup>+</sup>-Helferzellen. Die Th-1-Zellen bilden bevorzugt IL-2, IL-12 und IFN $\gamma$  und stimulieren dadurch die zellulären Immunreaktionen. Die Th-2-Zellen produzieren vor allem IL-4, IL-6 und IL-10 und stimulieren dadurch die humoralen Immunreaktionen. Das Th-1/Th-2-Gleichgewicht der Zytokinproduktion der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten unterliegt der stressinduzierten neuroendokrinen Steuerung des Immunsystems. Dabei spielt das Verhältnis zwischen Kortisol und Dehydroepiandrosteron (DHEA) die entscheidende Rolle.

Wie vorgängig dargelegt, hat das Studium von Alloimmunreaktionen bei Nagetieren gezeigt, dass systemische Autoimmunsierungen obligat mit einer Verschiebung des Th-1/Th-2-Gleichgewichts der CD4<sup>+</sup> Lymphozyten verbunden sind. Chronische GVH Reaktionen zeigen eine MHC-II Klassen induzierte Aktivierung der B-Zellen mit gesteigerter IL-4- und verminderter IL-2- Aktivität. Das Th-2-Zellübergewicht induziert die Bildung von antinukleären Autoantikörpern im Rahmen der lupusähnlichen Entzündungsreaktionen (11).

Über die Aktivierung von Autoimmunreaktionen im Rahmen von infektiösen und toxischen Entzündungen existiert eine umfangreiche Literatur (4). **A. Schaffner** und **B. Rager-Zisman** verdanken wir eine ausgezeichnete Uebersicht über virus-induzierte Autoimmunität (13). Von speziellem Interesse für die AIDS-Pathogenese bei

Hämophilen sind neuere Arbeiten über die Aktivierung von Autoimmunreaktionen bei Erkrankung an Hepatitis C (14). Die toxische Auslösung von Autoimmunreaktionen ist seit Jahren das Arbeitsgebiet von **E. Gleichmann**, der mit seiner Arbeitsgruppe gezeigt hat, dass toxisch-induzierte Autoimmunreaktionen sich gleich verhalten wie Alloimmunerkrankungen, wobei in beiden Fällen ein Th-2-Profil der CD4<sup>+</sup> Helferzellen die zentrale Rolle spielt (15).

Die enge Verknüpfung unserer Kenntnisse über Retroviren mit rheumatischen Autoimmunerkrankungen gab Anlass zu Diskussionen, ob endogene oder exogene Retroviren bei diesen Krankheiten eine aetiologische Rolle spielen. Schlüssige Ergebnisse wurden dabei nicht gewonnen (16). Die gegenläufige Idee, dass antiretrovirale Antikörper in die grosse Gruppe der Autoimmunantikörper einzuordnen sind, wurde unseres Wissens bisher nicht in Erwägung gezogen.

### **Yin-Yang-Verschiebungen der Makrophagenaktivität als Auslöser von Autoimmunerkrankungen**

Wie bereits erwähnt, hat man während des letzten Jahrzehnts erkannt, dass bei den Immunreaktionen ein Gleichgewichtszustand zwischen B-zellabhängigen humoralen und T-zellabhängigen zellulären Immunreaktionen existiert, der bei allen Stressreaktionen zugunsten der humoralen und zu ungunsten der zellulären Immunreaktionen verschoben wird. Immunkompetenz ist definiert als Gleichgewichtszustand zwischen humoralen und zellulären Immunreaktionen (17).

Die Verarbeitung der beim laufenden Zellumsatz anfallenden Zelltrümmer ist eine physiologische Daueraufgabe des Immunsystems. Der menschliche Organismus besteht aus rund  $10^{14}$  Zellen (18). Der tägliche Anfall von rund  $10^{12}$  apoptotischen Zelltrümmern wird durch die aus dem Thymus stammenden zytotoxischen T-Zellen und den Natural Killer-Zellen erkannt und den Makrophagen übermittelt, welche sie ohne jegliches Entzündungszeichen verarbeiten. Die Makrophagenaktivität entspricht der Yin-Situation. Sie ist trophotrop und anabol.

Demgegenüber ist jede stressinduzierte Ausrichtung des Immunsystems auf die

Elimination körperfremder "Non Self"-Strukturen durch humorale von B-Zellen gebildete Antikörper eine zeitlich begrenzte Sonderaufgabe des Immunsystems. Sie ist stets mit einer entzündlichen Aktivierung der Makrophagen verbunden. Dabei bewirkt der stressinduzierte Hyperkortisolismus eine Verminderung der Th-1-Lymphokine IL-2, IL-12 und IFN $\gamma$ . Dies bewirkt bei den Makrophagen eine erhöhte Freisetzung von O<sub>2</sub>-Radikalen und Entzündungsmediatoren wie IL-1 und TNF $\alpha$ . Gleichzeitig schwächt diese neuroendokrine Situation das Stillhaltevermögen der Makrophagen gegenüber ihren intrazellulären Mikroorganismen. Zudem wird ihre Abwehrleistung gegenüber Opportunisten vermindert. Diese Makrophagenaktivität entspricht der Yang-Situation. Sie ist ergotrop und katabol und wird allgemein als Akut Phasen Reaktion bezeichnet

Das Th-1-Zytokinprofil der CD4+Lymphozyten entspricht der Yin-Situation der Makrophagenaktivität. Das Th-2-Profil entspricht der Yang-Situation ihrer Aktivität (19).

Autoimmunerkrankungen sind nach dem Gesagten als pathologische Auswirkungen einer anhaltenden entzündlichen Makrophagenaktivität aufzufassen, bei denen sich die erhöhte Leistung des Immunsystems zur Elimination körperfremder "Non Self" Strukturen gegen körpereigene Strukturen richtet. Dabei steht bei systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus erythematoses disseminatus die andauernde Ueberaktivierung der B-Zellfunktionen im Vordergrund des Geschehens.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass viel dafür spricht, dass die enge Verknüpfung von retroviralen Erkrankungen mit Autoimmunerkrankungen auf demselben Mechanismus einer anhaltenden Ueberaktivierung der B-Zellfunktionen beruhen. Es dürfte sich somit lohnen, die Frage ernsthaft zu prüfen, ob die Anti-HIV-Antikörper die ihnen bisher zugestandene Eigenständigkeit behalten können oder ob sie in die grosse Gruppe der humoralen Autoantikörper gegen zelluläre Strukturen einzuordnen sind. In dieser Hinsicht spielt die Klärung der Beziehung der retroviralen Proteine zu körpereigenen Proteinen eine zentrale Rolle.

### **Beziehungen des HIV-Hüllenglykoproteines gp 120 zu Aktin**

In ihrer Arbeit über das Vorkommen von Anti-HIV-Antikörpern mit der Spezifität gegen gp

120 und die zugehörigen Peptide bei Patienten mit Lupus erythematosus disseminatus hat die Arbeitsgruppe von **G.M. Shearer** gezeigt, dass sich diese Antikörper von den Anti-DNS-Autoantikörpern dieser Patienten unterscheiden (1). Dadurch blieb die Frage nach der Spezifität dieser Autoantikörperpopulation ungelöst. Die folgenden Argumente dienen als Hinweis, dass es sich um Autoantikörper gegen Aktin handeln könnte. gp 120 und p 41 werden generell als Spaltprodukte von p 160 betrachtet, welches in virusinfizierten Zellen, nicht aber im Virus selbst gefunden wird. p 120 wird nur an der Oberfläche von Ausstülpungen bei der Exozytose von Viruspartikeln gefunden, nicht aber in den freigesetzten Partikeln (20). Damit stellt sich die Frage, ob es sich bei diesen als Hüllenproteine der Retroviren beschriebenen Glykoproteine um körpereigene Eiweiße handelt. Bei der Erstbeschreibung der HIV-Viren durch die Arbeitsgruppe von **L. Montagnier** erwähnen die Autoren die Möglichkeit, dass "the 45 k protein may be due to contamination of the virus by cellular actin, which was present in immunoprecipitates of all the cell extracts" (21). In der Tat führt die Oxydation von zellulären Sulfhydrylgruppen zur Polymerisation von Aktin, sodass die Bindung von Antiaktin-Autoantikörpern an zelluläres Aktin als empfindliche Nachweismethode einer Lymphozytenaktivierung vorgeschlagen wurde (22-25).

Anti-Aktinantikörper findet man bei Gesunden, namentlich aber bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Dabei spricht ihr Antikörperprofil gegen Kreuzreaktivität mit viralen Antigenen. Es handelt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um natürliche Autoantikörper (26). Besonders häufig sind sie bei Patienten mit chronischen Hepatitiden. Dort spielen sie als Krankheitshinweis dieselbe Rolle wie die Anti-Cardiolipinautoantikörper bei der Lues (14).

Zur Klärung der Beziehung des Anti-HIV-Antikörpernachweises zu viralen bzw nicht viralen körpereigenen Strukturen erscheint es uns unerlässlich, die Frage der Anti-Aktin-Aktivität von Anti-HIV-Antikörpern gegen die Hüllenproteine von HI-Viren auf gesicherte Grundlagen zu stellen.

Aufgrund dieser Ausführungen wird unseres Erachtens das sine qua non einer HIV-Infektion bei einer Erkrankung an AIDS hinfällig. Pathogenetisch sind stressinduzierte Suppressionen der zellulären Immunreaktionen an den Anfang zu stellen. Nebst der dadurch verursachten Abwehrschwäche gegenüber latenten Infektionen und Opportunisten verursacht die Schwächung der thymusabhängigen Immunfunktionen eine polyclonale B-Zellaktivierung, die zu Autoimmunreaktionen mit verstärkter Bildung von humoralen Autoantikörpern Anlass gibt. Die Erhöhung des Gehaltes an Anti-HIV-

Antikörpern ist als Marker dieser polyclonalen B-Zellaktivierung aufzufassen. Damit sind die Bemühungen der AIDS-Prävention in erster Linie auf die Korrektur stressinduzierter Suppressionen der zellulären Immunreaktionen auszurichten, wobei die Hemmung der entzündlichen Aktivierung der Makrophagen ins Zentrum zu stellen ist (27).

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass zur Zeit, als die Arbeitsgruppen von **L. Montagnier** und **R.C. Gallo** den Anti-HIV-antikörpertest entwickelten, die Lehrmeinung vorherrschte, jede Synthese und Freisetzung von Reverse Transcriptase sei Ausdruck der aktiven Bildung von Retroviren. Heute aber weiss man, dass RNS gesteuerte DNS-polymerasen physiologische Funktionen z.,B. als Telomerasen bei der Stabilisierung der Endabschnitte von Chromosomen wahrnehmen (28) Es ist deshalb von Interesse, diesen Gesichtspunkt bei einer kritischen Ueberprüfung der seinerzeitigen Entwicklung dieser Tests Rechnung zu tragen.

### Zusammenfassung

Vor zwei Jahren zeigte die Arbeitsgruppe von **G. M. Shearer**, dass Auto antikörper im Serum von Patienten mit Lupus erythematosus und im Serum von Mäusen mit experimenteller Erkrankung an dieser Krankheit imstande sind, mit Glykoprotein 120 und Peptiden der HIV-I-Hülle spezifisch zu reagieren. Aufgrund dieser Beobachtungen stellten wir uns die Frage, ob diese Gruppe von Anti-HIV-Antikörper als Autoantikörper gegen zelluläre Strukturen zu betrachten sind.

Bei Durchsicht der Literatur zeigte sich, dass humorale Autoantikörper bei Patienten mit AIDS häufig vorkommen und die gleichen Spezifitäten wie bei Patienten mit systemischen Autoimmunerkrankungen aufweisen.

Im weiteren wiesen wir darauf hin, dass die horizontale Uebertragung von HI-viralen Strukturen als Auslöser von Alloimmunreaktionen wirken können, wobei bei Empfängern mit stark supprimierten zellulären Immunreaktionen "Graft versus Host?" Reaktionen mit Bildung von humoralen Alloimmunreaktionen in Erscheinung treten können.

Ferner zeigten wir, dass Autoimmunreaktionen als pathologische Auswirkungen einer anhaltenden entzündlichen Makrophagenaktivität aufzufassen sind, wobei sich die

erhöhte Leistung des Immunsystems zur Elimination körperfremder "Non-Self"-Strukturen gegen körpereigene Strukturen richtet. Dabei steht bei systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus erythematosus die andauernde Überaktivierung der B-Zellfunktionen im Vordergrund des Geschehens.

Abschliessend zeigen wir, dass zahlreiche Beobachtungen darauf hinweisen, dass es sich bei den Anti-HIV-Antikörpern mit Spezifität gegen gp 120 und die zugehörigen Peptide um Autoantikörper gegen zelluläres Aktin handelt.

Die Arbeit wurde in verdankenswerter Weise durch die Hans Eggenberger Stiftung in Zürich unterstützt.

Adresse der Autoren:

Prof. Dr.med. A. Hässig  
Prof. Liang Wen-Xi  
Dr.med. K. Stampfli  
Studiengruppe Ernährung und Immunität  
Elisabethenstrasse 51  
CH- 3014 Bern

Dr.med. H. Kremer  
Metzendorfer Weg 36  
D- 21224 Rosengarten-Tötensen



## Literatur:

1. Bermas BL, Petri M, Bergofsky JA, Waisman A, Shearer GM, Mozes E. Binding of Glycoprotein 120 and Peptides from the HIV-1 Envelope by Autoantibodies in Mice with Experimentally Induced Systemic Lupus Erythematosus and in patients with the Disease. *AIDS Res Human Retroviruses* 10: 1071-1077 (1994)
2. Tan EM: Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): Their immunobiology and medicine. *Adv Immunol* 1982;33: 167-240.
3. Tan EM: Antinuclear antibodies: Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44:93-151.
4. Abu-Shakra A, Shoenfeld.Y. Chronic infections and autoimmunity. *Immunol Ser* 1991; 55: 285-313.
5. Matsiota P, Chamaret S, Montagnier L, Avrameas S. Detection of natural autoantibodies in the serum of anti-HIV-positive individuals. *Ann Inst Pasteur/Immunol* 1987; 138: 223-233.
6. Calabrese LH. Autoimmune manifestations of human immune deficiency virus (HIV) infection. *Clinics Lab Med* 1988; 8: 269-279.
7. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM. Is a positive Western Blot proof of HIV Infection? *Bio/Technol* 1993; 11: 696-707.
8. Krieg AM, Steinberg AD: Retroviruses and autoimmunity. *J.Autoimmunity* 1990;3: 137-166.
9. The retroviridae Vol..4. Ed.: Levy JA. New York: Plenum, 1995.
10. Roitt I , Brostoff J, Male D. *Immunology* 4th ed. London: Mosby 1996.
11. Rozendaal L, Pals ST, Gleichmann E, Melief CJM. Persistence of allospecific helper T cells is required for maintaining autoantibody formation in lupus-like graft-versus-host disease. *Clin exp Immunol* 1990: 82: 527-532.

12. Hässig A, Liang W-X, Stampfli K. Ueberlegungen zur Pathogenese und Prävention von AIDS. Schweiz.Zschr GanzheitsMed 1995; Nr 6: 298-306.
13. Schaffner A, Rager-Zismann B: Virus-induced autoimmunity, Rev infect Dis 1990;1 2: 204-222.
14. Clifford BD, Donahue D, Smith L et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patient with chronic hepatitis. Hepatol 1995; 2 1: 613-619.
15. Goldman M, Druelt P, Gleichmann E. T<sub>H</sub>-2 cells in systemic autoimmunity: insights from allogeneic diseases and chemically induced autoimmunity. Immunol Today 1991; 1 2: 223-227.
16. Venables P, Brookes S. Retroviruses: Potential aetiological agents in autoimmune rheumatic disease. Brit J Rheumatol 1992; 3 1: 841-846.
17. Hässig A, Liang.WX, Stampfli K. Stress induced suppression of the cellular immune reactions. Med.Hypothes 1995; im Druck
18. Lehner CF: Zellteilungen in mehrzelligen Organismen. Wie viele, wann und wo? Neue Zürcher Zeitung 15. November 1995; Nr. 266: 65.
19. Clerici M, Shearer GM. Is HIV associated with a Th-1 to a Th-2 switch? Immunol Today 1993;1 4: 107-110.
20. Pinter A, Honnen WJ, Tilley SA et al. Oligomeric structure of gp41, the transmembrane protein of human immunodeficiency virus type 1. J Virol 1989; 6 3: 2674-2679.
21. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS), Science 1983; 220: 868-871.
22. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM: Oxidative stress, HIV and AIDS: Res Immunol 1992; 1 4 3: 145-148
23. Hinshaw DB, Burger JM, Beals TF, Armstrong BC, Hyslop PA. Actin polymerization

in cellular oxidant injury. Arch Biochem Biophys 1991; 288: 311-316 .

24. Bach MA, Lewis DE, McClure JE, Parikh N, Rosenblatt HM, Shearer WT. Monoclonal anti-actin antibody recognizes a surface molecule on normal and transformed human B lymphocytes: Expression varies with phase of cell cycle. Cell.Immunol 1986; 9 8: 364-374.
25. Damsky CH, Sheffield JB, Tuszynski GP, Warren L. Is there a role for actin in virus budding? J Cell Biol 1977; 7 5: 593-605.
26. Girard D, Senécal JL. Anti-microfilament IgG antibodies in normal adults and in patients with autoimmune diseases: Immunofluorescence and immunoblotting analysis of 201 subjects reveals polyreactivity with microfilament-associated proteins. Clin Immunol Immunopathol 1995;7 4: 193-201.
27. Hässig A, Liang W-X, Stampfli K: Can we find a solution to the HIV-AIDS controversy? Med.Hypotheses 1996: in print.
28. Greider CW, Blackburn EH. Telomere, Telomerase und Krebs. Spektrum der Wissenschaft, April 1996:30-36.

## AIDS und Autoimmunität

**Beruhet der Laborbefund "Anti-HIV-positiv" auf einem erhöhten Gehalt der Seren an Autoantikörpern mit Spezifitäten gegen zytoskelettale Proteine der Wirtszellen?**

A. Hässig, H. Kremer, St. Lanka, Liang Wen-Xi, K. Stampfli

Zur Beantwortung der Frage, ob Krankheitszustände, die unter der Diagnose "AIDS" gesehen werden, in die Gruppe der Autoimmunerkrankungen einzureihen sind, verweisen wir auf unsere kürzlich erschienene Uebersicht über hyperkatabole Krankheiten (1). Bei Ueberwindung der Entzündungshemmung von Kortisol durch übermässige Stresszustände (psychisch, toxisch, infektiös, traumatisch, nutritiv), kommt es zu hyperkatabolen Krankheiten, wie AIDS, Sepsis, Toxic-Shock-Syndrome und Protein Calorie Malnutrition (NAIDS). Unter AIDS subsumierte Erkrankungen sind eindeutig in die Gruppe der Autoimmunerkrankungen einzuordnen. Ferner zeigten wir, dass Stresszustände aller Art eine einheitliche Verschiebung des Stoffwechsels in kataboler Richtung zur Folge haben. Dies beruht auf der Aktivierung der neuro-endokrinen Stressachse Hypothalamus - Hypophyse - Nebenniere und bewirkt eine erhöhte Freisetzung von Katecholaminen und Glukokortikoiden. Die letzteren begrenzen lebensgefährdende Akut - Phasen - Reaktionen durch körpereigene Entzündungsmediatoren. Ein andauernder kataboler Stoffwechselzustand ist verbunden mit der autoimmunen Aktivierung des Immunsystems.

### *Diagnostische Bedeutung des Laborbefundes "Anti-HIV-positiv"*

Der behauptete Nachweis von sog. "Anti-HIV-Antikörpern" soll dem Nachweis von zirkulierenden Viren vom postulierten Typus HIV dienen. Sofern Immunreaktionen imstande sind, Krankheitserreger aus dem Organismus zu eliminieren, verbleiben im Blut nur mehr die gegen diese gerichteten, spezifischen Antikörper. Beim sog. Anti-HIV-Test ist dies offensichtlich nicht der Fall. Während Jahren bis Jahrzehnten findet man im Blut sog. "Anti-HIV-Antikörper", was nur als Autoimmunreaktion erklärt werden kann. Der Vorbehalt gegen die Termini "HIV", "HIV-Antigene", "Anti-HIV-Antikörper" etc. ist aufgrund der nunmehr vorliegenden Erkenntnisse der kritischen Gegenanalyse der Krankheitstheorie *HIV verursacht AIDS* dringend indiziert.

Die Anwesenheit von zirkulierenden, sog. "Anti-HIV-Antikörpern" ist verbunden mit einer anhaltenden Verschiebung der Zytokinprofile der CD4-Lymphozyten von Th-1 zu Th-2. Wie wir in unserer Arbeit über hyperkatabole Krankheiten gezeigt haben, beruht dies darauf, dass die Aktivität der entzündungshemmenden Zytokine nicht ausreicht, um die entzündungshemmenden Funktionen des Kortisols zeitweilig zu übernehmen, damit der erhöhte Kortisolspiegel zur Norm abgesenkt werden kann. Dieser Zustand ist verbunden mit einer anhaltenden kutanen Anergie, die auf der Persistenz des Hyperkortisolismus beruht.

Sogenannte AIDS-Patienten zeigen einen erhöhten Gehalt einer Vielfalt von humoralen Autoantikörpern. In ihrer Uebersicht über chronische Infektionen und Autoimmunität erwähnen **M. Abu-Shakra** und **Y. Shoenfeld**, dass bei sog. AIDS-Patienten folgende Autoantikörper gefunden wurden: Antinukleäre Autoantikörper, Rheumafaktoren, Antikörper gegen Erythrozyten, Plättchen, Granulozyten und Lymphozyten, sowie solche gegen Spermien (2). In der Tat existiert eine reichhaltige Literatur über humorale Autoantikörper bei AIDS-Patienten, in der zusätzlich Autoantikörper gegen Aktin, Myosin, Trinitrophenol und Thymosin beschrieben wurden (3-6).

Vor drei Jahren zeigte die Arbeitsgruppe von **G.M. Shearer**, dass Autoantikörper im Serum von Patienten mit Lupus erythematosus und im Serum von Mäusen mit experimenteller Erkrankung an dieser Krankheit imstande sind, mit dem angeblichen Glykoprotein des "HIV" gp 120 und Peptiden, die der "HIV-1"-Hülle zugeschrieben werden, spezifisch zu reagieren (7). In unserer Uebersichtsarbeit über offene Fragen zur Spezifität der Anti-HIV-Antikörper haben wir die Frage der Autoantikörpernatur der Anti-HIV-Antikörper eingehend diskutiert und darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse der oben genannten Arbeitsgruppe am besten mit einer Anti -Aktin - Spezifität eines Teils der Anti-HIV-Antikörper erklärt werden können (8)..

#### *Enthalten Anti-HIV-Antikörper Autoantikörper gegen Hepatitisviren?*

In unserer Uebersichtsarbeit (9). über parenterale Hepatitisviren und AIDS haben wir zu dieser Frage wie folgt Stellung bezogen: Angesichts der Beschränkung von AIDS auf Risikogruppen wie Homosexuelle, Drogensüchtige und Empfänger von viral verseuchten Blutprodukten stellt sich die Frage, in wieweit parenteral übertragene Hepatitisviren bei

diesen Gruppen das zwischenmenschliche Ansteckungsgeschehen erklären können. Dabei zeigt sich, dass Homosexuelle und Drogensüchtige in hohem Mass klinisch manifeste Formen der akuten und chronischen Hepatitis aufweisen. Dasselbe gilt für Hämophile, die nicht inaktivierte Large-Pool-Faktor VIII und Faktor IX-Präparate erhalten haben. Das z.Z. geltende Paradigma aller Zellhüllen tragenden Viren sieht vor, dass die Zellhülle körpereigene, mikrofilamentöse Proteine des Zellskelettes enthält, welche die Immunelimination dieser Viren verhindern. Die entzündlichen Erkrankungen an diesen Viren sind somit bezüglich ihrer Immunabwehr in die Gruppe der Auto-Immunerkrankungen einzuordnen.

Nebst den Hepatitiden B und C, erkennbar an ihren antiviralen Antikörpern, kennt man die Gruppe von Autoimmunhepatitiden, bei denen der antivirale Antikörpernachweis fehlt. Die Frage der parenteralen Uebertragbarkeit dieser Hepatitsformen ist nicht sicher zu beantworten (10).

Das Optimum für Hepatitispatienten mit Antikörpern gegen Hepatitis B und C-Viren wie auch für Patienten mit Autoimmunhepatitiden besteht in der Rückführung der Autoimmunreaktionen zur physiologischen autoimmunen Basisaktivität des Immunsystems und damit zum gesunden Dauer-Virussträger.

Wie **D. Girard** und **J. L. Senécal** gezeigt haben, existiert bei gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen eine Vielzahl von Autoantikörpern gegen mikrofilamentöse Proteine (11). Die Autoantikörper sind polyreaktiv. Die Autoren fanden bei ihren Untersuchungen 57 verschiedene Reaktionsmuster. Einzig bei Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis fanden sie erhöhte Titer gegen  $\alpha$ -Aktinin. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von zahlreichen früheren Beobachtungen, die bei der Mehrzahl von autoimmunen chronischen Hepatitiden stark erhöhte Anti-Aktin-Titer festgestellt hatten (12, 13).

Nach all dem Gesagten muss man die Frage nach dem Gehalt von sog. Anti-HIV-Antikörpern an Autoantikörpern gegen körpereigene Strukturen in viralen Zellhüllen, vornehmlich der Hepatitis-Viren B und C vorläufig als positiv beantworten. Daraus ergibt sich die zwingende Forderung, diese Frage durch Absorptionsversuche von sog. Anti-HIV-Antikörpern mit zytoskelettalen Proteinen zu bestätigen oder abzulehnen.

*Umdenken bezüglich "Reverse Transcription"*

Der Irrtum, dass es sich bei Eiweissen, die bei der sog. „HIV“-Isolation gewonnen werden, ausschliesslich um virale Eiweisse handelt, datiert auf das Jahr 1970 zurück. Das genetische Paradigma, das noch heute grosse Teile der Biomedizin dominiert, wonach die genetische Substanz, die DNA Informationen und das Programm für alle physiologischen und phänomenologischen Aspekte aller Organismen kodiert führte dazu, dass der genetische Informationsfluss zur Synthese von Eiweissen, DNA - Botensubstanz (RNA) - Eiweisse als unumkehrbar postuliert wurde. Dies war das zentrale genetische Dogma. Die 1970 bewiesene Umkehrbarkeit, das Faktum, dass aus RNA wieder DNA entstehen kann, wurde als Ausnahme von der Regel postuliert und mit der Existenz von postulierten Retroviren erklärt, denen diese Fähigkeit zugesprochen wurde und die als Tumolviren betrachtet wurden (14, 15).

Dass der Nachweis der Funktion der Zurückschreibung von RNA in DNA, die "Reverse Transcription" keinesfalls ein Beweis für die Existenz von Retroviren darstellt, wurde schon früh klar, als diese enzymatische Aktivität in allen Lebensformen entdeckt und klar wurde, dass das Genom aller Eukaryoten deutliche Spuren dieser Aktivität trägt (16, 17). Rückblickend wirkt es umso verwunderlicher, als noch 1983 Montagnier bzw. 1984 Gallo ein neues Retrovirus postulierten, obwohl niemals eine virale Entität isoliert oder dargestellt werden konnte (18, 19). In der Tat wurde auch niemals das Enzym Reverse Transkriptase aus "HIV" isoliert und dargestellt, sondern immer nur auf dessen Existenzfunktion zurückgefolgert, wenn die Neubildung von DNA aus RNA labortechnisch nachweisbar war (20, 21).

Die Transformation von RNA-Sequenzen in DNA-Sequenzen, in der Regel mittels einer künstlichen RNA-Substanzvorlage (Manual of Virology 1996), wurde und wird bis heute von der HIV-Forschung mit dem tatsächlichen Nachweis eines Retrovirus' vom Typ HIV gleichgesetzt, obwohl bekannt ist, dass diese künstliche RNA-Vorlage auch von den in allen Zellen vorhandenen Enzymen, den DNA-abhängigen Polymerasen, in DNA umgesetzt wird (22).

Heute weiss man, dass die "Reverse Transcription " bei der Reparatur von Chromosomenbrüchen eine entscheidende physiologische Rolle spielt (23-25).

### *Schlussfolgerung*

Seit über 20 Jahren weiss man, dass chronisch-aktive Hepatitiden (Hepatitis B, Hepatitis C, Autoimmunhepatitiden ohne Nachweis antiviraler Antikörper) mit Autoimmunreaktionen gegen zytoskelettale Proteine der Leberzellen reagieren. Dabei sind stark erhöhte Antiaktin-Autoantikörpertiter ebenso pathognomonisch für chronische Hepatitiden, wie Anticardiolipin-Autoantikörper bei der Wassermann Reaktion für den Nachweis von Syphilis (12).

Die Hauptursache, dass die Prävention und Behandlung von AIDS nach wie vor ein ungelöstes Problem darstellt, sehen wir darin, dass man versucht hat, mit zytotoxischen viruziden Pharmaka den Krankheitsverlauf zu beeinflussen, wobei man übersehen hat, dass bei Infektionen mit zellhüllentragenden Viren das erreichbare Optimum darin besteht, die entzündlichen Autoimmunreaktionen zur physiologischen Basis der leistungsfähigen Elimination von Trümmern des laufenden Zellumsatzes zurückzuführen.

### *Zusammenfassung*

Der Laborbefund "Anti-HIV positiv" ist primär Ausdruck der an persistierende katabole Stoffwechselsituationen gebundenen autoimmunen Aktivierung des Immunsystems. Angesichts der Beschränkung der Erkrankungen an AIDS auf Risikogruppen wie Homosexuelle, Drogensüchtige und Empfänger von virushaltigen Blutpräparaten, die alle mit parenteral übertragenen Hepatitisviren B und C verseucht sind, stellt sich die Frage, ob der Anti-HIV-Test Autoantikörper gegen virale Zellhüllenstrukturen mit Spezifitäten von körpereigenen Proteinen der Wirtszellen nachweist. Die kritische Analyse der bis heute vorliegenden Untersuchungsergebnisse bejaht diese Vermutung. Im weiteren steht heute fest, dass die "Reverse Transcription" von RNA in DNA keineswegs an die Aktivierung von Retroviren gebunden ist. Sie spielt vielmehr bei der Reparatur von Chromosomenbrüchen eine entscheidende physiologische Rolle.



## Literatur

1. HÄSSIG A, KREMER H, LIANG Wen-Xi, STAMPFLI K. Hyperkatabole Krankheiten. Schweiz Zschr GanzheitsMed 1997;9:79-85
2. ABU-SHAKRA M, SHOENFELD Y. Chronic infections and autoimmunity. Immunol Ser 1991;55:285-313.
3. MATSIOLA P, CHAMARET S, MONTAGNIER L, AVRAMEAS S. Detection of natural autoantibodies in the serum of anti-HIV-positive individuals. Ann Inst Pasteur/Immunol 1987;138:223-233.
4. CALABRESE LH. Autoimmune manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Clin Lab Med 1988;8:269-279.
5. PAPADOPULOS-ELEOPULOS E, TURNER VE, PAPADIMITRIOU JM. Is a positive western blot proof of HIV-infection? Biotechnol 1993;11:696-707.
6. KRIEG AM, STEINBERG AD. Retroviruses and autoimmunity. J Autoimmunity 1990;3:137-166.
7. BERMAS BL, PETRI M, BERZOLSKY JA, WAISMAN A, SHEARER GM, MOZES E. Binding of Glycoprotein 120 and peptides from the HIV-1 envelope by autoantibodies in mice with experimentally induced systemic lupus erythematosus and in patients with the disease. AIDS Res Human Retroviruses 1994;10:1071-1077.
8. HÄSSIG A, KREMER H, LIANG Wen-Xi, STAMPFLI K. Offene Fragen zur Spezifität der Anti-HIV-Antikörper. Schweiz Zschr GanzheitsMed 1996;8:294-298.
9. HÄSSIG A, KREMER H, LIANG Wen-Xi, STAMPFLI K. Parenteral übertragene Hepatitis-Viren und AIDS. Schweiz Zsch GanzheitsMed 1996;8:325-330.
10. Czaja, AJ. Autoimmune Hepatitis. Digestic Diseases and Sciences ,1995;40:435-456.
11. GIRARD B, SENÉCAL JL. Antimicrofilament IgG antibodies in normal adults and in patients with autoimmune diseases; Immunofluorescence and immunoblotting analysis of 201 subjects reveals polyreactivity with microfilament-associated proteins. Clin Immunol Immunopathol 1995;74:193-201.
12. GEORGE J, SHOENFELD Y. Actin Autoantibodies. In: Autoantibodies. Eds.: JP Peter and Y Shoenfeld. Amsterdam: Elsevier, 1996;10-12.
13. HAMLYN AN, BERG PA. Hemagglutinating antiactin antibodies in acute and chronic liver disease. Gut 1980;21:311-317.
14. TEMIN HM. RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus. Nature 1970;226: 1211-1213.

15. TEMIN HM, BALTIMORE D. RNA-directed DNA Synthesis and RNA Tumor Viruses. *Adv Vir Res* 1972;17:129-186.
16. TEMIN HM. Reverse Transcription in the Eukaryotic Genome: Retroviruses, Pararetroviruses, Retrotransposons and Retrotranscripts. *Mol Biol Evol* 1985;2:455-468
17. BALTIMORE D. Retroviruses and Retrotransposons: The Role of Reverse Transcription in Shaping the Eukaryotic Genome. *Cell* 1985;40:481-482
18. BARRÉ-SINOSSI F. et al . Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS) *Science* 1983; 220:868-871.
19. GALLO RC. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTIV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500-503
20. LANKA ST. HIV-Reality or Artefact? *Continuum* 1995;3:4-9
21. PAPADOPULOS-ELEOPULOS E, TURNER VF, PAPADIMITRIOU JM, CAUSER D. The isolation of HIV: Has it really been achieved? The case against. *Continuum* 1996;4:Suppl.1-24
22. BRIAN W, MAHY J, KANGRO HO. *Virology Methods Manual*. Academic Press 1996.
23. BOEKE JD. A little help for my ends. *Nature* 1996;383:579-581.
24. SHU-CHUN TENG, KIM B, GABRIEL A. Retrotransposon reverse-transcriptase-mediated repair of chromosomal breaks. *Nature* 1996;383:641-644.
25. SHU-CHUN TENG, GABRIEL A. DNA repair by recycling reverse transcript. *Nature* 1997;386:31-32.