

Spotlight

PAVE-Entscheidung rückt näher

Experten sprechen über neues Design für die Phase IIb-Studie PAVE 100

Es ist auf dem Gebiet der AIDS-Impfstoffforschung nicht ungewöhnlich, dass die Durchführung großer Studien Kontroversen aufwirft. Vor Beginn der ersten Phase III-Wirksamkeitsstudie eines AIDS-Impfstoffkandidaten, dem AIDS-VAX, fand eine weitreichende Debatte in der Öffentlichkeit statt, ob das US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) die Studie finanzieren sollte oder nicht. Und vor Beginn der jetzigen Phase III-Studie (RV 144) in Thailand, bei der ein Canarypox-Impfstoff von Sanofi Pasteur in Verbindung mit AIDS-VAX getestet wird, wurde öffentlich genau untersucht, ob die Studie überhaupt stattfinden sollte.

Die jüngste Debatte konzentriert sich auf die Frage, eine Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts, die als PAVE 100 bezeichnet wird, durchzuführen. Der geplante Beginn dieser Studie wurde letztes Jahr verschoben, als der Impfstoffkandidat MRKAd5 von Merck in der STEP-Studie keinerlei Wirksamkeit zeigte – weder bei der Verhütung einer HIV-Infektion noch bei der Reduzierung der Virenmenge, die im Blut von Teilnehmern zirkuliert, die sich trotz Impfung auf natürliche Weise infiziert hatten.

AIDS-Impfstoffexperten trafen am 30. März im Rahmen des AIDS Vaccine Research Subcommittee (AVRS) zusammen, um das Schicksal der PAVE-Studie zu erörtern. Nachdem die Vorzüge der Studie und des vorgeschlagenen Designs den ganzen Tag lang erwogen wurden, sprach sich die Mehrheit der Mitglieder des Komitees für eine Durchführung der Studie aus – wenn auch in klei-

nerem Umfang, als ursprünglich geplant. „Die große Mehrheit schien sich für eine Durchführung auszusprechen“, sagte NIAID-Direktor Tony Fauci nach dem Treffen, das in Bethesda, Maryland, stattfand. Nach Berücksichtigung der Komiteesempfehlungen wird Fauci die endgültige Entscheidung treffen.

Die PAVE 100-Studie soll ein Impfstoff-Protokoll testen, das vom Vaccine Research Center (VRC) des NIAID entwickelt wurde. Dieses Protokoll weist gewisse Ähnlichkeiten mit dem MRKAd5-Kandidaten auf – beide verwenden den Erkältungsvirus Adenovirus-Serotyp 5 (Ad5) als Vektor, um HIV-Gene zur Stimulierung einer Immunreaktion einzuführen. Das bei der STEP-Studie bewertete Impfstoffprotokoll bestand aus drei Impfungen mit demselben Ad5-Kandidaten. Im Gegensatz dazu besteht das vom VRC entwickelte Prime-/Boost-Impfstoffprotokoll aus drei Impfungen mit DNA-kodierten HIV-Fragmenten, gefolgt von einer Impfung mit der Ad5-Komponente des Impfstoffprotokolls.

Ein Schatten fiel über die Pläne für die PAVE 100-Studie, als Forscher, die an der STEP-Studie beteiligt waren, später einen Trend hin zu erhöhtem Risiko einer HIV-Infektion bei manchen Untergruppen der Studienteilnehmer beobachteten, die den Impfstoffkandidaten erhalten hatten. Bei diesen Teilnehmern handelte es sich um unbeschnittene Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) und die aufgrund natürlichen Kontakts mit dem Erkältungsvirus eine zuvor bestehende Immunität gegenüber dem Ad5-Vektor aufwiesen.

Folglich würde die PAVE 100-Studie wahrscheinlich nur Teilnehmer aufnehmen, bei denen es sich um beschnittene MSM ohne zuvor bestehende Ad5-Immunität handelt, so Scott Hammer von der Columbia University, der das Protokollteam der Studie leitet. Aufgrund dieser Einschränkungen wird die Studie wahrscheinlich viel kleiner ausfallen als

ursprünglich geplant. Die ursprünglichen Pläne für PAVE umfassten 8.500 nicht mit HIV infizierte Männer und Frauen aus Amerika sowie Süd- und Ostafrika. Bei dem AVRS-Meeting regte Hammer jedoch an, dass eine wesentlich kleinere Studie mit dem Namen PAVE 100A durchgeführt werden sollte, die nur 2.400 beschnittene Männer ohne vorhandene Ad5-Immunität in den USA aufnehmen würde. Hammer sagte, dass der andere Zweig der Studie, der in Afrika als PAVE 100B durchgeführt werden sollte, „fürs erste zurückgestellt“ sei. „Es ist unwahrscheinlich, dass er in irgendeiner maßgeblichen Weise in nächster Zeit stattfinden wird“, sagte Fauci.

PAVE 100A würde auf die USA beschränkt, weil die Aufnahme beschnittener Teilnehmer ohne bestehende Ad5-Immunität leichter wäre. Die Prävalenz dieses Serotyps des Erkältungsvirus ist in Entwicklungsländern typischerweise höher. So sind in Südafrika nur etwa 20 % der Bevölkerung Ad5-seronegativ, so John Hural, der beigeordnete Leiter für Laborbetrieb am HIV Vaccine Trials Network (HVTN). Dennoch müsste man, sagt Hammer, ungefähr 6.000 potentielle Teilnehmer untersuchen, um die für die Studie vorgeschlagenen 2.400 Teilnehmer erfolgreich aufzunehmen. Dies beruht auf Beobachtungen während der STEP-Studie, in der 56 % der in den USA auf Ad5 untersuchten Männer seronegativ und von diesen wiederum 83 % beschnitten waren. „Screening und Aufnahme in die Studie werden eine Herausforderung sein“, sagte Hammer, „sind aber auf jeden Fall machbar.“

In dieser Ausgabe

Spotlight

n **PAVE-Entscheidung rückt näher**

Nachrichten aus aller Welt

n **Koordinierte Aktion bei TB und HIV**

Primer

n **Hintergrund: Abgeschwächte SIV-Lebendimpfstoffe**

Einen neuen Endpunkt festlegen

Hammer schlug auch vor, dass sich PAVE 100A nicht darauf konzentrieren sollte, ob die Impfstoffkandidaten eine HIV-Infektion vollständig verhindern können, sondern eher auf ihre Fähigkeit, die Virenmenge zu reduzieren, die in Teilnehmern zirkuliert, die sich trotz Impfung während der Studie mit HIV infiziert haben. In der STEP-Studie untersuchten die Forscher diese beiden Endpunkte, und das war ursprünglich auch für die PAVE-Studie so geplant. Hammer wies jedoch darauf hin, dass Tierversuche in nichtmenschlichen Primaten gezeigt hatten, dass Versionen des DNA/Ad5-Impfstoffprotokolls des VRC, die Gene des Simian Immunodeficiency Virus (SIV) tragen, dem Affenäquivalent von HIV, keinen Schutz vor einer Infektion bieten. „Das sagt die Wissenschaft“, sagte Hammer.

Die Versuche an Affen zeigten jedoch eine Wirkung mit Bezug auf die Virenmenge. Außerdem sind manche Forscher von Daten angeht, die von einer sehr kleinen Gruppe von Teilnehmern an der STEP-Studie stammen. Julie McElrath, Laborleiterin beim HVTN und Professorin für Medizin an der University of Washington, präsentierte vorläufige Daten von der STEP-Studie, die aus der Analyse einer kleinen Teilnehmergruppe stammten, die trotz Infektion nur geringe Mengen von HIV im Blut aufwies. In etwa einem Dutzend solcher Ad5-negativen Teilnehmer hatten diejenigen mit stärkeren T-Zellen-Immunreaktionen auf den MRKAd5-Impfstoff geringere virale Belastungen. Jedoch fand diese Analyse in einer winzigen Untergruppe der insgesamt 3.000 Teilnehmer der STEP-Studie statt, und die Interpretation dieser Beobachtung ist äußerst beschränkt – nicht nur aufgrund der geringen Zahl von Teilnehmern sondern auch, weil diese Analyse nicht Teil des ursprünglichen Studiendesigns war. „Wir bezeichnen das als einen Hoffnungsfunkel“, sagte Hural.

Jerald Sadoff, der die AERAS Global TB Vaccine Foundation leitet, unterstützt die Durchführung von PAVE 100A, um diese mögliche Verknüpfung zwischen Virenmenge und T-Zellen-Reaktionen zu bestätigen. „Es ist die einzige positive Beobachtung eines impfstoffinduzierten Schutzes auf dem gesamten Gebiet der HIV-Impfstoffforschung“, sagte Sadoff und fügte hinzu, dass die STEP-Studienanalyse nur ein vorläufiges Ergebnis darstellt. „[Wir müssen] die Studie wiederholen um nachzuweisen, dass dies zutrifft.“

Andere Forscher fragen jedoch, ob das VRC-Impfstoffprotokoll sich ausreichend von MRKAd5 unterscheidet, um neue Erkenntnisse zu ermöglichen, die über das in der STEP-Stu-

die Beobachtete hinausgehen. Zu dieser Frage präsentierte McElrath einen vorläufigen Vergleich von Daten zur menschlichen Immunreaktion aus der STEP-Studie mit Daten aus einer Phase II-Studie (HVTN 204) des VRC-Impfstoffprotokolls. Während die DNA/Ad5-Kombination von VRC stärkere CD4⁺ T-Zellen-Reaktionen zeigte, schienen sowohl die CD8⁺ T-Zellen-Reaktionen und die Breite der Reaktionen bei den DNA/Ad5- und MRKAd5-Kandidaten ähnlich zu sein. Die Ausnahme bildeten die vorherrschenden Reaktionen auf unterschiedliche HIV-Proteine bei den zwei Protokollen.

Nicht alle waren sich einig, dass diese Unterschiede ausreichen, um die Durchführung von PAVE 100A zu rechtfertigen. „Bei der Betrachtung der Labordaten spielt Subjektivität eine erhebliche Rolle“, sagte Hural.

Wenn sich keinerlei Kontrolle der viralen Belastung zeigt, muss eine Vielzahl von Studien, die sich in Vorbereitung befinden, gestoppt werden.

Barton Haynes

„Der Unterschied zwischen den Immunreaktionen beeindruckte mich“, sagte das Komiteemitglied Deborah Birx von den US Centers for Disease Control and Prevention. „Ich unterstütze die Durchführung von PAVE 100A voll und ganz.“ Es gab aber auch andere Meinungen. „Die Daten weisen mehr Ähnlichkeiten als Unterschiede auf“, sagte Jeffrey Lifson, Leiter des Bereichs für retrovirale Pathogene am National Cancer Institute. Seiner Meinung nach wird PAVE 100A wahrscheinlich keine neuen, über die STEP-Studie hinausgehenden Erkenntnisse bringen.

Sadoff argumentierte, dass die Ähnlichkeit der beiden Impfstoffe in der Tat eine gute Sache sei, weil sie die Bestätigung der vorläufigen Beobachtung in der STEP-Studie ermöglicht, dass von diesem Typ Ad5-basierter Impfstoffkandidaten ausgelöste Immunreaktionen eine Auswirkung auf die virale Belastung haben könnten. Er sagte, dass es in der Impfstoffentwicklung nicht ungewöhnlich sei, dass eine Studie zur Bestätigung von vorläufigen Ergebnissen einer vorangehenden Studie durchgeführt würde. „Das ist bei der Impfstoffentwicklung normal“, sagte er.

Defizite

Die Bestätigung von Ergebnissen oder ein besseres Verständnis der späteren Entwicklung von AIDS-Impfstoffkandidaten wären das Hauptziel der neu vorgeschlagenen PAVE 100A-Studie. Infolge des restriktiven Studiendesigns wird es nicht möglich sein, die Ergebnisse von PAVE 100A für die breite Bevölkerung zu verallgemeinern, sagte Hammer, und der Zweck der Studie läge nicht darin, einen Impfstoffkandidaten zu identifizieren. Der Zweck wäre stattdessen, die Hypothese zu prüfen, ob diese Art von Impfstoff sicher ist und die virale Belastung in Personen reduzieren kann, die sich mit HIV infizieren. „Darüber muss Klarheit herrschen, wenn wir uns an potentielle Teilnehmer wenden“, sagte Hammer.

Das wird unter Umständen nicht einfach sein, sagte Mitchell Warren, der Executive Director der AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC). „[Dies] wird die komplizierteste AIDS-Impfstoffstudie sein, die jeder von uns jemals erklären musste“, sagte Warren dem Komitee. Andere brachten ihre Bedenken darüber zum Ausdruck, was passieren würde, wenn der PAVE 100A-Impfstoff wie der STEP-Kandidat ebenfalls keine Wirkung zeigt. „Was passiert, wenn noch eine Studie fehlschlägt? Riskieren wir, dass wir das Vertrauen und die Unterstützung dieser Gemeinschaft für weitere Studien verlieren?“ fragte Enid Moore, die beigeordnete Leiterin für Öffentlichkeitsarbeit bei HVTN, das klinische Standorte für die PAVE 100A-Studie zur Verfügung stellen würde. Aber selbst ein negatives Ergebnis würde das Gebiet voranbringen, sagte Barton Haynes von der Duke University und Leiter des Center for HIV-AIDS Vaccine Immunology (CHAVI). „Wenn sich keinerlei Kontrolle der viralen Belastung zeigt, muss eine Vielzahl von Studien, die sich in Vorbereitung befinden, gestoppt werden“, sagte Haynes, da mehrere Kandidaten auf ähnlichen Herangehensweisen basieren.

Stacey Little, Programmleiterin der Academy for Educational Development, die in der Öffentlichkeitsarbeit für AIDS-Impfstoffforschung engagiert ist, hob eine andere Sorge der Gemeinschaft hervor – der Ausschluss von Frauen von der PAVE 100A-Studie. Fauci sagte jedoch, dass eine solche Studie das gesamte Gebiet voranbringen wird und dies allen zu Gute kommt.

Zum Abschluss der ganztägigen Veranstaltung argumentierten einige, dass es nichts Wertvolleres gibt als menschliche Daten. „Der Mensch ist das Maß aller Dinge“, sagte Stanley Plotkin, ein Berater von Sanofi Pasteur. „Wir müssen diese klinische Studie machen.“

–Andreas von Bubnoff

Nachrichten aus aller Welt

Koordinierte Aktion bei TB und HI

Jorge Sampaio, der Sonderbeauftragte des Generalsekretärs der Vereinten Nationen (UNO) für Tuberkulose (TB), berief für den 9. Juni ein Treffen in New York ein, bei dem Aktivisten und Forscher integrierte Gesundheitsversorgung für Menschen mit HIV und TB forderten um zu verhindern, dass die Fortschritte, die bei der Verfügbarkeit lebensrettender antiretroviraler (ARV) Behandlung für mehr HIV-infizierte Menschen – insbesondere in Afrika – erreicht wurden, durch TB untergraben werden. Vertreter bei der Zusammenkunft gaben einen „Aktionsaufruf“ an die globale Gemeinschaft zur besseren Vorbeugung, Diagnose und Behandlung von TB in HIV-infizierten Menschen heraus.

HIV und TB sind eine tödliche Kombination (siehe *Deadly Duo: Joining forces to fight TB and HIV, LAVI Report*, Nov./Dez. 2006). TB ist die Todesursache Nummer Eins unter HIV-infizierten Menschen in Afrika. Diese bakterielle Infektion trägt auch zum Tod von einem Drittel der Menschen bei, die in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen an AIDS sterben, sagte Kevin De Cock, Leiter des Bereichs HIV/AIDS bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Diese HIV/TB-Zusammenkunft ging einem UN General Assembly High-Level Meeting zu HIV/AIDS vom 10. bis 11. Juni in New York voraus. Der Fokus dieser Zusammenkunft waren Fortschritte zur Erlangung des Ziels, bis 2010 universellen Zugang zu HIV-Prävention und -Behandlung zu erreichen. In dieser Hinsicht berichtete UNO-Generalsekretär Ban Ki-moon über signifikante Fortschritte. Ende 2007 erhielten drei Millionen Menschen in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen ARV-Therapie – 42 % mehr als im Vorjahr.

Aber selbst bei diesem Fortschritt ist es noch ein langer Weg, bis das Ziel universellen Zugangs erreicht ist. Laut dem vom UNO-Generalsekretär herausgegebenen Bericht über den Fortschritt bei der Antwort auf HIV erhalten derzeit nur ein Drittel der sie benötigenden Menschen eine ARV-Therapie. „Der Zugang zu Prävention, Behandlung und Unterstützung muss verbessert werden, insbesondere für die Populationen mit dem höchsten Risiko“, sagte H.E. Srgjan Kerim, Präsident der UNO-Generalsversammlung, in seiner Abschlussansprache vor dem High-Level Meeting. „Wir dürfen bei unserer globalen Reaktion den Schwung nicht verlieren. Auf jeweils zwei Personen, die eine

HIV-Behandlung beginnen, entfallen fünf neue HIV/AIDS-Infektionen“, fügte er hinzu.

De Cock sagte, dass Fortschritt auf den universellen Zugang zu ARV-Therapie hin auch den Zugang zu TB-Prävention, -Behandlung und -Versorgung umfassen sollte, da selbst mit ARV-Therapie behandelte Patienten anfälliger für TB sind. Dies erfordert die erfolgreiche Diagnose von TB in HIV-infizierten Personen, sagte Lucy Chesire, eine HIV/TB-Aktivistin. „Wir müssen gewährleisten, dass jede Person mit HIV auf TB getestet [wird]“, fügte Chesire hinzu. „Wir wissen, dass dies gegenwärtig nicht der Fall ist. Aus diesem Grund [hatten] wir im vergangenen Jahr über 700.000 neue HIV-assoziierte TB-Fälle.“

Es gibt bereits Beispiele, welche einen Unterschied koordinierte HIV/TB-Anstrengungen machen können, so Mario Raviglione, Leiter des TB-Bereichs bei der WHO. In Kenia wurden zum Beispiel 2004 nur 19 % der mit TB diagnostizierten Personen auch auf HIV getestet.

Wir dürfen bei unserer globalen Reaktion den Schwung nicht verlieren. Auf jeweils zwei Personen, die eine HIV-Behandlung beginnen, entfallen fünf neue HIV/AIDS-Infektionen.

H.E. Srgjan Kerim

Diese Zahl stieg 2007 auf 70 %, sagte er, hauptsächlich aufgrund finanzieller Zuwendungen aus dem US President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR). „Das sind sehr gute Anzeichen, dass diese Förderung ordnungsgemäß zur Umsetzung von Aktivitäten verwendet wird“, fügte Raviglione hinzu.

Der bei dem HIV/TB-Treffen herausgegebene „Aktionsaufruf“ fordert die globale Gemeinschaft dazu auf, geschätzte 19 Mrd. US-Dollar aufzubringen, um bis 2015 die Zahl derer, die mit HIV infiziert sind und jährlich an TB sterben, gegenüber 1990 zu halbieren. Davon würden 14 Mrd. US-Dollar für TB-Prävention aufgebracht und 5 Mrd. US-Dollar in die Forschung gesteckt, so Chesire. Ein Teil der Forschungsmittel würde die Entwicklung besserer Behandlungen von TB finanzieren. Es besteht ein dringender Bedarf an besseren Hilfsmitteln, wie beispielsweise Medikamenten, sagte Raviglione. –*Andreas von Bubnoff*

Achten Sie auf die Sonderausgabe Juli 2008 von *VAX*, in der sich eine dreiseitige Grafik zur Erläuterung von Immunreaktionen auf HIV und der Funktionsmechanismen von Impfstoffen findet. Außerdem enthält die Sonderausgabe einen auf Impfstoffe bezogenen Veranstaltungskalender für die XVII. Internationale AIDS-Konferenz, die vom 3. bis 8. August in Mexiko-Stadt stattfindet.



Geschäftsführende Redakteurin

Kristen Jill Kresge

**KresgeWissenschaftsredaktion
(Verantwortlicher Redakteur)**

Andreas von Bubnoff, PhD

Wissenschaftsredaktion

Regina McEnery

Produktionsleiterin

Nicole Sender

Editor-at-Large

Simon Noble, PhD

Primer von by Regina McEnery.



KOSTENLOSE ABONNEMENTS:

Wenn Sie *VAX* KOSTENLOS per E-Mail abonnieren oder Ihre Abonnementsangaben ändern möchten, gehen Sie bitte zu www.iavireport.org und klicken auf den entsprechenden Link im gelben Kästchen links oben auf der Seite. Wenn Sie Druckausgaben von *VAX* zur Verteilung und/oder Verwendung im Rahmen Ihrer Programme erhalten möchten, können Sie Ihre Anfrage unter dem gleichen Abonnement-Link eingeben.

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: www.iavireport.org.

VAX ist ein monatliches Informationsblatt, das Berichte aus dem *IAVI Report* enthält, der Publikation zur AIDS-Impfstoffforschung, die von der International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) herausgegeben wird. Es steht derzeit in englischer, französischer, deutscher, spanischer und portugiesischer Sprache als herunterladbare PDF-Datei (www.iavireport.org) oder als E-Mail-Nachricht zur Verfügung.

IAVI ist eine globale gemeinnützige Organisation, die bemüht ist, die Suche nach einem Impfstoff, der HIV-Infektion und AIDS verhindert, zu beschleunigen. Sie wurde 1996 gegründet und ist in 24 Ländern aktiv. Die Initiative und ihr Netzwerk an Partnern erforschen und entwickeln mögliche Impfstoffe. IAVI setzt sich für die globale Priorität der Entwicklung eines Impfstoffs und die weltweite Verfügbarkeit dieses Impfstoffs für alle Menschen ein. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: www.iavi.org.

Copyright © 2008

Was können AIDS-Impfstoffforscher von abgeschwächten SIV-Lebendimpfstoffen lernen?

Die Forscher haben sich bei der Suche nach einem sicheren und wirksamen AIDS-Impfstoff einer Reihe unterschiedlicher Strategien bedient. Zu den bereits getesteten Herangehensweisen gehören die Verwendung von nichtinfektösen Viren wie dem Erkältungsvirus als Vektoren, um HIV-Fragmente in die Zellen zu transportieren, wo die erhoffte Immunreaktion gegen HIV sodann vor einer Infektion schützt. Diese Strategie wurde in den jüngsten, von Merck durchgeführten STEP- und Phambili-Studien getestet.

Eine Herangehensweise, die in vielen modernen Impfstoffen zum Einsatz kommt, bleibt für AIDS-Impfstoffforscher jedoch tabu: die Verwendung einer abgeschwächten (bzw. attenuierten) Version des HIV zur Stimulierung schützender Immunität. Diese Strategie wurde bei der Entwicklung mehrerer vorhandener Impfstoffe eingesetzt, die bei der Krankheitsprävention höchst wirksam sind. Dazu gehören Masern- und Gelbfieberimpfstoffe. Zwar führen Masern bei Kindern in Entwicklungsländern noch häufig zum Tod, so sind jedoch laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation die Todesfälle seit Einführung des abgeschwächten Lebendimpfstoffs in Afrika um 91 % und weltweit um 68 % gefallen.

Diese Strategie spielt jedoch bei der AIDS-Impfstoffentwicklung weiterhin eine untergeordnete Rolle, weil die Forscher befürchten, dass ein abgeschwächtes Lebend-HIV im Körper in einen krankheitsverursachenden (bzw. pathogenen) Stamm revertieren und eine HIV-Infektion in genau den Personen verursachen könnte, die dieser Impfstoff schützen soll.

Sicherheitsbedenken

Diese Sicherheitsbedenken bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen gegen HIV sind nicht unbegründet. Eine Personengruppe in Australien wurde versehentlich nach dem Empfang von kontaminierten Bluttransfusionen mit HIV infiziert. Wie Forscher später feststellten, war das HIV, dem sie ausgesetzt waren, eine abgeschwächte Lebendversion des normalerweise zirkulierenden Virus. Diese Gruppe, die später als die Sydney Blood Bank Cohort bezeichnet wurde, hatte sich mit einem HIV infiziert, dem das als *nef*-Gen bekannte kritische Gen fehlte, das eine Schlüsselrolle bei der Fähigkeit des Virus spielt, in menschlichen Zellen zu replizieren. Das *nef*-Gen ist auch für die Ausschaltung einer Klasse von Molekülen verantwortlich, die normalerweise die Killer-T-Zellen des Immunsystems aktivieren, wel-

che dann HIV-infizierte Zellen angreifen und zerstören. Trotz der Infektion mit einem abgeschwächten HIV-Stamm haben mehrere der Langzeitüberlebenden dieser Kohorte inzwischen Schäden ihres Immunsystems entwickelt. Bei dreien der sieben Überlebenden sind nun, nachdem sie fast zwei Jahrzehnte symptomfrei gelebt haben, die CD4⁺ T-Zell-Zahlen gefallen, die das Hauptmerkmal für das Fortschreiten der HIV-Infektion und die Entwicklung von AIDS sind.

Forscher nehmen an, dass der *nef*-defiziente HIV-Stamm, mit dem sich die Personen in der Sydney-Kohorte infiziert hatten, mutierte und seine Fähigkeit zur schnellen Replikation wiedererlangte und so wieder pathogen wurde. Aus diesem Grund werden abgeschwächte HIV-Lebendimpfstoffe von vielen als nicht sicher zur Erforschung im Menschen betrachtet.

Schutz durch abgeschwächte Lebendimpfstoffe

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe werden durch gezielte Entfernung kritischer Abschnitte des genetischen Materials des Virus hergestellt, die ihm normalerweise erlauben würden seinen Wirt anzugreifen. Die abgeschwächten Virenstämme sind nicht mehr pathogen, haben aber immer noch genügend Potenz, um eine starke Immunreaktion gegen das Virus hervorzurufen. Neutralisierende Antikörper, die an Viren binden und diese daran hindern Zellen zu infizieren, gelten als wichtige Komponente des Schutzes, der von vielen, derzeit erhältlichen abgeschwächten Lebendimpfstoffen, einschließlich denen gegen Polio und Masern, erzeugt wird.

In den meisten Situationen, in denen abgeschwächte Lebendimpfstoffe eingesetzt werden, liegen auch umfangreiche Nachweise natürlicher Immunität vor, um den Einsatz einer abgeschwächten Version des tatsächlich krankmachenden Pathogens als Impfstoff zu unterstützen. Man denke zum Beispiel an Polio. Trotz der sich wiederholenden Bilder von hilflosen Opfern in Eisernen Lungen werden etwa 95 % der mit Polio infizierten Menschen nie krank oder weisen nur milde Symptome auf. Der abgeschwächte Polio-Lebendimpfstoff repliziert lediglich, was sich natürlich ereignet. Das Gegenteil trifft auf HIV zu. Ohne Behandlung entwickeln über 95 % der mit HIV infizierten Menschen schließlich AIDS. Ein AIDS-Impfstoff muss daher etwas erreichen, was sich im Wesentlichen nicht bei der natürlichen Infektion ereignet.

Die Entwicklung von abgeschwächten SIV-Lebendimpfstoffen

Während Sicherheitsbedenken die Erforschung von abgeschwächten HIV-Lebendimpf-

stoffen verhindern, bleibt die Untersuchung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen mit dem Simian Immunodeficiency Virus (SIV) in nichtmenschlichen Primaten ein wichtiges Forschungsgebiet. Obwohl SIV ein anderes Virus ist, sind nichtmenschliche Primatenstudien mit SIV das Ähnlichste, was Forscher für die Untersuchung von HIV haben. Experimentelle Daten, die in Studien des SIV an nichtmenschlichen Primaten gesammelt werden, können die Entwicklung von zukünftigen AIDS-Impfstoffkandidaten erhellen.

Um den Schutz, den abgeschwächte SIV-Lebendimpfstoffe in nichtmenschlichen Primaten bieten, zu untersuchen, schwächen Forscher das Virus absichtlich, indem sie Segmente seines genetischen Materials entfernen. Ein Stamm eines abgeschwächten SIV wird durch Entfernung des *nef*-Gens des Virus entwickelt. Es gibt auch mehrere andere Versionen von abgeschwächten SIV-Lebendimpfstoffen, die derzeit in nichtmenschlichen Primaten untersucht werden. Generell wird ein Virus zunehmend in seiner Fähigkeit zu replizieren und eine Infektion zu verursachen kompromittiert, je mehr seines genetischen Materials entfernt wird. Jedoch verliert der abgeschwächte Lebendimpfstoff auch zunehmend seine Wirksamkeit vor einer Infektion zu schützen, wenn mehr Gene oder Teile von Genen entfernt werden. Forscher müssen daher einen abgeschwächten SIV-Stamm entwickeln, der die Tiere nicht infiziert, jedoch der natürlichen Form noch ausreichend ähnlich ist, um starke Immunreaktionen hervorzurufen.

Die verkrüppelten SIV-Stämme werden in einem Labor gezüchtet und dann zur Impfung von nichtmenschlichen Primaten benutzt. Diese Tiere werden absichtlich einer natürlich zirkulierenden Version des SIV ausgesetzt, sodass Forscher beobachten können, wie gut die durch den Impfstoff hervorgerufenen Immunreaktionen in der Lage sind, vor einer Infektion zu schützen.

Modellierung von Schutz

Die Strategie des abgeschwächten SIV-Lebendimpfstoffs hat bisher einige der beeindruckendsten und beständigen Ergebnisse beim Schutz in nichtmenschlichen Primatenstudien hervorgerufen und kann Forschern einzigartige Einsicht in die Arten von Immunreaktionen erlauben, die unter Umständen auch einen gewissen Teilschutz vor HIV bieten könnten. Forscher entwickeln nun ein besseres Verständnis davon, wie die SIV-spezifischen CD8⁺ T-Zellen, CD4⁺ T-Zellen und Antikörperreaktionen zusammenspielen, um Schutz vor SIV zu bieten.