



INFORMATIONSBLETT ZU AIDS-IMPfstOFFEN • WWW.IAVIREPORT.ORG

## Spotlight

### Auf der CROI wird der rote Teppich ausgerollt

*Viel versprechende neue Behandlungs- und Präventionsstrategien bilden Höhepunkt der Jahreskonferenz*

Die diesjährige 14. jährliche Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) fand vom 25. bis 28. Februar in Los Angeles statt. Am Eröffnungsabend zog jedoch eine andere Veranstaltung am anderen Ende der Stadt viel größere Aufmerksamkeit auf sich. Das waren die 79. Annual Academy Awards, oder die Oscar-Verleihung, auf der sich sowohl amerikanische als auch internationale Filmstars versammelt hatten, um die besten Filme, Schauspieler und Schauspielerinnen des vergangenen Jahres zu ehren.

Obwohl die CROI mit weniger Glitter und Glamour aufwartet, stellt die Konferenz dennoch einen Höhepunkt im Konferenzkalender von HIV/AIDS-Forschern dar, denn sie gibt ihnen die Möglichkeit die neusten Fortschritte auf dem Gebiet der HIV-Prävention und -Behandlung herauszustellen. An der diesjährigen Konferenz nahmen annähernd 4000 HIV-Forscher und -Mediziner aus der ganzen Welt teil, und beide Gruppen konnten mit aufmunternden Neuigkeiten aufwarten. Die Präsentationen konzentrierten sich vorwiegend auf zwei neue antiretrovirale Medikamente (ARV), die eine HIV-Infektion auf vollkommen neue Art und Weise unter Kontrolle zu halten vermögen, sowie auf mehrere HIV-Präventionsstrategien.

„Es war ein recht bemerkenswertes Jahr für die Erforschung von HIV-Interventionen“, sagte Judy Wasserheit von der University of Washington in Seattle.

#### Best in Show

Neuen Antrieb erhielt das Gebiet der HIV-Behandlung auf der CROI durch Nachrichten über erste Medikamente in zwei neuen ARV-Klassen. Beim ersten, als Maraviroc bezeichneten Medikament handelt es sich um ein kleines Molekülmedikament, das auf die menschlichen Immunzellen – und nicht das

Virus selbst – einwirkt. Es blockiert ein als CCR5 bezeichnetes Protein effektiv an der Oberfläche der CD4<sup>+</sup> T-Zellen, das das HIV benutzt um in die Immunzellen einzudringen und diese zu infizieren. Wenn eine HIV-infizierte Person dieses Medikament einnimmt, trägt es dazu bei die Reproduktionsfähigkeit des HIV einzuschränken. Die US Food and Drug Administration erwägt nun die Lizenzierung des Verkaufs und Einsatzes von Maraviroc.

Ein weiteres neues ARV-Medikament befindet sich ebenfalls dem Ziel einen Schritt näher. Viele ARV-Medikamente wirken, indem sie das Virus angreifen und die verschiedenen Enzyme außer Kraft setzen, die es zur Reproduktion verwendet. Seit mehr als zehn Jahren versuchen Forscher insbesondere das HIV-Enzym Integrase zu beeinträchtigen, um das Virus daran zu hindern sein genetisches Material in die DNA der Zelle einzubringen – ein Schritt, ohne den eine Infektion der Zellen nicht möglich wäre. Die Identifizierung von Medikamenten, die sicher sind und das HIV-Integrase-Enzym wirksam blockieren, hat sich als eine langwierige und schwierige Aufgabe erwiesen. Nun gibt es aber – basierend auf den von dem US-amerikanischen Pharmaunternehmen Merck präsentierten Ergebnissen eines Phase III-Versuchs – einen neuen Integrasehemmer namens Raltegravir, der bei der Verringerung der viralen Reproduktion, die sich an Hand eines signifikanten Rückgangs der Virus-kopien im Blut von HIV-Infizierten messen lässt, hochwirksam zu sein scheint.

Die Nachrichten über diese neuen ARV-Medikamente sorgten auf der CROI für Begeisterung. Viele Teilnehmer behaupteten, dass es derartiger Enthusiasmus hinsichtlich der Behandelbarkeit von HIV das letzte Mal gab, als Forscher erstmals belegten, dass die Verabreichung von Medikamenten in Kombination – ein als hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) bezeichnetes Konzept – eine effektive Strategie zur Kontrolle einer HIV-Infektion darstellt.

#### Und die Nominierungen für HIV-Prävention sind ... Zirkumzision

Die Spannung und Aufregung um die Oscar-Verleihung übertrug sich auch etwas

auf die Vorträge und Seminare zur HIV-Prävention. Ronald Gray von der Johns Hopkins University in Baltimore präsentierte die Ergebnisse eines durch die US National Institutes of Health gesponserten Versuchs in Rakai in Uganda mit 5000 Männern, die nach dem Zufallsprinzip ausgewählt wurden, sich entweder sofort oder nach zwei Jahren einer Zirkumzision zu unterziehen. Dieser Versuch wurde im Dezember 2006 durch das Gremium zur Beobachtung der Daten und Sicherheit (einer unabhängigen Gruppe, die andauernde Versuche überwacht) vorzeitig abgebrochen, da es Hinweise darauf gab, dass der Eingriff das Risiko einer HIV-Ansteckung in Männern um mehr als 50 % reduzieren könnte. Diese Ergebnisse unterstützen die eines anderen randomisierten kontrollierten klinischen Versuchs zur Zirkumzision von Männern in Südafrika (siehe VAX August 2005 *Spotlight*-Artikel zu *Eine umfassende Reaktion*).

Als der Versuch abgebrochen wurde, hatten 44 % der Männer die gesamte zweijährige Follow-up-Phase abgeschlossen. Nur 22 der beschnittenen Männer hatten sich während dieser Zeit mit HIV infiziert, im Vergleich zu 45 Männern der Kontrollgruppe, was eine kumulative HIV-Inzidenzrate von 0,7 % in beschnittenen Männern im Vergleich zu 1,3 % in unbeschnittenen Männern über den Zweijahreszeitraum der Studie darstellt.

Den beschnittenen Männern wurde geraten, in den ersten 30 Tagen nach der Operation, in denen die Wunde noch heilte, nach Möglichkeit keinen sexuellen Kontakt zu haben, und 89 % geben an sich daran gehalten zu haben. Trotz der berichteten eingeschränkten sexuellen Aktivität beobachteten die Forscher, dass die HIV-Inzidenz im zweiten Versuchsjahr unter den beschnittenen Männern weiter zurückging. Gray vermutete, dass dies mit der Länge der vollständigen Wundheilung zusammenhängt, jedoch sind

## In dieser Ausgabe

### Spotlight

- Auf der CROI wird der rote Teppich ausgerollt

### Nachrichten aus aller Welt

- Therapeutischer Impfstoffversuch zeigt keinen Nutzen
- Kanada startet neues HIV-Impfstoffentwicklungsprogramm

### Primer

- Hintergrund: Warum ein effektiver AIDS-Impfstoff realisierbar ist

die Forscher nicht sicher, wie lange dieser Prozess tatsächlich dauert. Basierend auf gemeinsamen Daten von der CROI und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt es nun gewisse Bedenken, dass, wenn Männer vor der vollständigen Ausheilung der Zirkumzisionswunde Geschlechtsverkehr haben, die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass sie HIV auf ihre Partnerin/nen übertragen.

Das Forscherteam der Rakai-Studie sammelte auch Daten von Versuchsteilnehmern zu deren sexuellem Risikoverhalten, wie der Anzahl sexueller Partner, und zur Kondombenutzung. Diese Daten indizierten, dass Verhaltensenthemmung (Versuchsteilnehmer ändern ihr Verhalten, da sie glauben durch die Versuchsteilnahme gegen eine HIV-Infektion geschützt zu sein) in diesem Versuch keine dominante Rolle spielte.

Zu ihrer Überraschung fanden die Forscher auch heraus, dass beschnittene Männer, die eigenen Angaben zufolge mehrere Sexualpartner hatten, sogar niedrigere HIV-Inzidenzraten als monogame beschnittene Männer aufwiesen. Beschnittene Männer, die über Symptome von mit Genitalgeschwüren einhergehenden Krankheiten wie Herpes, Syphilis oder weichem Schanker berichtet hatten, waren ebenso wesentlich weniger gefährdet sich mit HIV zu infizieren. Insgesamt reduzierte sich die Rate dieser symptomatischen Genitalgeschwürkrankheiten durch die Beschneidung um 47 %. Obwohl die Zirkumzision unabhängig von einer Koinfektion mit diesen sexuell übertragbaren Infektionen (STI) oder der Anzahl der Geschlechtspartner Schutz bietet, indizieren diese Daten, dass eine Beschneidung für Männer mit sehr hohem HIV-Infektionsrisiko den größten Nutzen haben könnte.

### ... HSV-Unterdrückung

Über die Rolle anderer STI bei der HIV-Übertragung wird seit langem spekuliert, insbesondere über die des Herpes-simplex-Virus-2 (HSV-2), das Genitalherpes hervorruft. Derzeit finden mehrere Studien statt, die herauszufinden versuchen, ob die Behandlung einer HSV-2-Infektion mit den Medikamenten Acyclovir oder Valacyclovir zu einer Reduzierung der Übertragung von HIV führen könnte – entweder durch eine Reduzierung seiner Quantität im Genitaltrakt oder durch eine verminderte Geschwürbildung, die beide zu den Hauptsymptomen der HSV-2-Infektion zählen (siehe *VAX* November 2005 *Spotlight*-Artikel zu *Eine Pille zur HIV-Prävention?*).

Zwei auf der CROI präsentierte Studien beschäftigten sich insbesondere mit der Quantität des HIV im Genitaltrakt von Frauen, denen Acyclovir zur Behandlung ihrer HSV-2-Koinfektion verabreicht wurde. Die erste Studie mit 67 Frauen in Chang Rai in Thailand wurde von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) durchgeführt und fand heraus, dass Frauen unter Acyclovir eine geringe Reduzierung der HIV-Menge im Genitaltrakt verzeichneten. Laut Eileen Dunne

von den CDC könnte dies auf die Schutzwirkung von Acyclovir gegen eine HIV-Infektion bei mit beiden Viren koinfizierten Frauen hinweisen, insbesondere bei Frauen mit symptomatischer Geschwürbildung der HSV-2-Infektion, die die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung erhöht.

Die zweite Studie – ein Phase IIb-Versuch mit 299 HIV/HSV-2 koinfizierten Frauen, die von Sinead Delany von der Reproductive Health and HIV Research Unit in Johannesburg in Südafrika vorgestellt wurde – kam jedoch zu dem Ergebnis, dass keine Unterschiede in den HIV-Mengen im Genitaltrakt von Frauen festzustellen waren, die Acyclovir über einen Zeitraum von vier Monaten eingenommen hatten. Delany sagte, dass weitere Studien notwendig seien, um festzustellen ob eine Acyclovir-Therapie tatsächlich dazu beiträgt die HIV-Übertragungsraten zu verringern, denn, auch wenn die Behandlung keine Reduzierung der HIV-Mengen im Genitaltrakt bewirkt, könnte eine Verhinderung von HSV-2-Geschwürbildungen dennoch die HIV-Übertragung einschränken. Die Ergebnisse von andauernden Versuchen, die diese Frage zu beantworten suchen, sind nicht vor 2008 zu erwarten.

### ... Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung von HIV (PMTCT)

Sollten sich Interventionen wie die HSV-Unterdrückung oder die präexpositionelle Prophylaxe (siehe *Behandlung als Prophylaxe, IAVI-Report 10*, 3, 2006) als wirksam erweisen, besteht die große Herausforderung in ihrer Verfügbarmachung. Hier bietet die Bereitstellung von ARV-Medikamenten zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung von HIV (PMTCT) eine ermutigende Lektion (siehe *VAX* Februar 2005 *Spotlight*-Artikel zu *Verbinderung der Mutter-Kind-Übertragung*). Der erste Versuch, der nachwies, dass die einfache Verabreichung von ARV-Medikamenten an schwangere Frauen während der Geburt deren Babys Schutz vor einer Infektion mit HIV bietet, liegt bereits 13 Jahre zurück. Dennoch erhalten weltweit lediglich 9 % aller schwangeren Frauen Zugang zu Programmen, die diese ARV zur Verfügung stellen. Die Zahl der pädiatrischen AIDS-Fälle in den USA verzeichnete 2005 mit 58 Fällen den niedrigsten Stand überhaupt, „und dennoch repräsentiert jeder dieser Fälle eine fehlgeschlagene Prävention“, sagte Harold Jaffe von der Oxford University in Großbritannien. „Wir benötigen bessere Präventionsmittel“, sagte er weiter, „aber bis wir diese haben, müssen wir die uns zur Verfügung stehenden Mittel erst einmal besser einsetzen“.

Die Forscher sind nun bei der Überlegung, sichere Zirkumzisionsprogramme für Männer zu empfehlen und zu implementieren, mit einer ähnlichen Herausforderung konfrontiert. WHO-Mitarbeiter beschäftigen sich derzeit mit der Ausarbeitung von Richtlinien zum Einsatz der Beschneidung als HIV-Präventionsmittel. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf der Sicherheit, und nicht der

Akzeptanz. Während der Rakai-Studie durchgeführte Umfragen ergaben, dass 60 % der Männer bereit waren sich einer Zirkumzision zu unterziehen. Einige der Teilnehmer, die laut Randomisierung erst nach zwei Jahren beschnitten werden sollten, hatten sogar versucht unter falschem Namen erneut in den Versuch aufgenommen zu werden, und zwar in der Hoffnung doch schon früher beschnitten zu werden, sagt Gray. Die größte mit der breitflächigen Umsetzung der Zirkumzision verbundene Sorge ist derzeit, dass der Eingriff in einem sterilen Umfeld durchgeführt werden muss, um das Risiko einer Infektion auszuschalten. Während des Rakai-Versuchs führten annähernd 4 % der operativen Eingriffe zu moderaten oder schweren Nebenwirkungen, was nach Grays Meinung allerdings etwas zu hoch gegriffen ist. Auf einer Versammlung im März diskutierte die WHO Kontrollpläne zur Überwachung der Sicherheit bei einer breitflächigen Durchführung von Zirkumzisionen außerhalb des kontrollierten Umfelds klinischer Versuche.

### ... Impfstoffe

Indes befinden sich einige der führenden Impfstoffkandidaten derzeit (oder in der nahen Zukunft) in ersten Wirksamkeitsversuchen. Eine Zusammenfassung dieser Kandidaten wurde von Merlin Robb vom US Military HIV Research Program (USMHRP) zur Verfügung gestellt. Die beiden am weitesten fortgeschrittenen Kandidaten sind der Adenovirus-Serotype 5 (Ad5) Impfstoffkandidat von Merck, der bereits in zwei Phase IIb-Versuchen zum Test des Konzepts in Amerika, der Karibik, in Australien und in Südafrika getestet wird (siehe *VAX* Februar 2007 *Nachrichten aus aller Welt*), und der von VRC entwickelte DNA- und Ad 5-Kandidat. Die Aufnahme dieser Kandidaten in einen als PAVE 100 bezeichneten Phase IIb-Versuch zum Test des Konzepts in Zusammenarbeit mit IAVI, USMHRP und dem HIV Vaccine Trials Network (HVTN) wird noch vor Ende des Jahres erwartet. Die Berichte über diese Versuche wurden mit Optimismus begrüßt. „Wir betreten eine neue Ära der Impfstoffentwicklung“, sagte Scott Hammer von der Columbia University in New York. „Wir haben heute – zumindest in frühen Phasen des Entwicklungsprozesses – Impfstoffe, die eine Immunität erzeugen.“

Außerdem werden Protokolle für weitere neue Impfstoffversuche entwickelt, die Mercks Ad5-Impfstoffkandidaten und VRCs DNA/Ad5-Kandidaten in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen testen sollen. VRC erwägt seinen Kandidaten im Rahmen des PAVE 100-Versuchs in einer Kohorte von Jugendlichen zu testen. Merck arbeitet an einem Studienprotokoll zur Evaluierung seiner Kandidaten in einem Versuch mit Säuglingen, die von HIV-infizierten Müttern geboren wurden, um herauszufinden, ob der Impfstoff die Babys vor einer HIV-Infektion durch die Muttermilch schützen könnte. Dies ist besonders vor dem Hintergrund neuer, auf

der CROI vorgestellter Forschungsergebnisse von besonderer Bedeutung. Diese Ergebnisse zeigten, dass ein Ersatz des Stillens mit Muttermilch durch künstliche Säuglingsnahrung (einem Muttermilchersatz) in Entwicklungsländern, wo Frauen nur beschränkt Zugang zu sauberem Wasser haben, gleichermaßen problematisch sein kann. Seit einigen Jahren unterstützen Forscher die Verwendung künstlicher Säuglingsnahrung

als eine sicherere Alternative zum Stillen mit Muttermilch für Babys HIV-infizierter Frauen. Eine Studie in Botswana kam nun aber zu dem Ergebnis, dass künstliche Säuglingsnahrung das Risiko verdoppelt, dass ein Baby an einer Durchfallerkrankung stirbt.

Ein frühes Abstillen, also wenn Frauen ihre Babys nur für vier Monate mit Muttermilch stillen, stellt eine alternative Strategie dar, um eine HIV-Übertragung durch die Muttermilch

unter Kontrolle zu halten. Eine Studie zur Wirksamkeit dieses Ansatzes in Sambia fand jedoch heraus, dass dies überhaupt keinen Einfluss auf die Anzahl der HIV-Infektionen oder der Todesfälle von Kleinkindern hat, die vor Vollendung des zweiten Lebensjahrs sterben. Ein Versuch mit dem Canarypox-Impfstoffkandidaten vCP1521 von Sanofi Pasteur wird derzeit mit Säuglingen HIV-infizierter Mütter in Uganda durchgeführt.

## Nachrichten aus aller Welt

### Therapeutischer Impfstoffversuch zeigt keinen Nutzen

Auf der 14. jährlichen Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections präsentierte Brigitte Autran vom Hospital Pitié-Salpêtrière in Paris Ergebnisse, die zeigten, dass eine therapeutische Impfung mit dem von Sanofi Pasteur entwickelten rekombinanten Canarypox-Impfstoffkandidaten vCP1452 Personen, die ihre derzeitige antiretrovirale Behandlung (ARV) unterbrechen, keinen Nutzen bringt (CROI; [www.retroconference.org/2007](http://www.retroconference.org/2007)). Die Teilnehmer an diesem Versuch erhielten entweder drei oder vier Impfungen (drei Primer und einen Booster) des Impfstoffkandidaten oder ein Placebo und durften nach Erhalt der ersten Impfstoffdosis ihre ARV-Therapie aussetzen. Die Probanden wurden von den Forschern genau beobachtet und mussten ihre Therapie fortsetzen, sobald ihre CD4<sup>+</sup> T-Zellenzahl auf unter 250 Zellen pro ml Blut (ein Zeichen dafür, dass das Immunsystem zu versagen beginnt) gesunken war.

Laut Autran hatte der Impfstoffkandidat in vorhergehenden Studien eine signifikante Immunogenität in HIV-infizierten Versuchsteilnehmern erzeugt und günstige Auswirkungen angedeutet. Auf der CROI berichtete sie jedoch, dass in der jüngsten Studie alle Teilnehmer, die den Impfstoffkandidaten erhielten, eher wieder mit der HAART fortfahren mussten als diejenigen, die ein Placebo erhielten. Die Hälfte der 20 Teilnehmer, die drei Immunisierungen, und 14 von 19, die vier Impfungen des vCP1452 erhalten hatten, mussten ihre ARV-Therapie wieder aufnehmen. Dagegen verzeichneten nur 3 der 15 Teilnehmer, die Placebo erhalten hatten, einen Rückgang der CD4<sup>+</sup> T-Zellenzahl, der eine Fortsetzung der ARV-Behandlung notwendig machte.

Autran nannte diese Ergebnisse „sehr enttäuschend“, führte aber weiter aus, dass dies kein Grund für den Abbruch weiterer Studien zum Thema therapeutische Impfung sein sollte. Der Sanofi-Pasteur-Impfstoffkandidat vCP1452 wird derzeit in einem klinischen präventiven AIDS-Impfstoffversuch allein oder in Kombination mit einem anderen, als LIPO-5 bezeichneten Impfstoff

an Standorten des HIV Vaccine Trials Network (HVTN) in den USA getestet. Für weitere Informationen zu diesem oder anderen präventiven AIDS-Impfstoffversuchen besuchen Sie bitte die klinische Versuchsdatenbank des IAVI-Report ([www.iavireport.org/trialsdb](http://www.iavireport.org/trialsdb)).

### Kanada startet neues HIV-Impfstoffentwicklungsprogramm

Die kanadische Regierung baut derzeit mit zusätzlicher finanzieller Hilfe durch die Bill & Melinda Gates-Stiftung ein Forschungsinstitut zur Entwicklung eines effektiven AIDS-Impfstoffs auf. Im Februar gab Premierminister Stephen Harper bekannt, dass seine Regierung mehr als 95 Millionen US-Dollar zur Finanzierung eines neuen Programms namens Canadian HIV Vaccine Initiative bereitstellen wird, und die Gates-Stiftung teilte ihrerseits mit, dass sie bis zu 24 Millionen US-Dollar für das Projekt zur Verfügung stellen wird. Der Zuschuss durch die Stiftung stellt eine weitere Komponente zur 2003 gegründeten Global HIV Vaccine Enterprise dar, die das Ziel hat, die Forschung und Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs weiter zu beschleunigen.

Die Hauptziele der Canadian HIV Vaccine Initiative sind die Unterstützung der kanadischen Wissenschaftler, die sich mit den wissenschaftlichen Herausforderungen der Entwicklung eines wirksamen AIDS-Impfstoffkandidaten beschäftigen, die Errichtung einer neuen Einrichtung zur Herstellung von Impfstoffkandidaten für Tests in klinischen Versuchen sowie die Förderung der Zusammenarbeit zwischen kanadischen und internationalen Forschern. Kanada war eines der ersten Länder mit einem nationalen AIDS-Impfstoffplan, und die Regierung gewährte der IAVI kürzlich 20 Millionen kanadische Dollar zur Weiterführung ihrer Arbeit auf dem Gebiet der Entwicklung eines sicheren und effektiven AIDS-Impfstoffs.



#### Redaktion

Simon Noble, PhD

#### Wissenschaftsredaktion (Verantwortliche Redakteurin)

Kristen Jill Kresge

#### Produktionsleiterin

Nicole Sender

Alle Artikel von Kristen Jill Kresge.

VAX ist ein von Kristen Jill Kresge geleitetes Projekt.



#### KOSTENFREIE ABONNEMENTS:

Wenn Sie VAX per E-Mail abonnieren möchten, senden Sie Ihre Anfrage unter Angabe der bevorzugten Sprache an: [iavireport@iavi.org](mailto:iavireport@iavi.org). Wenn Sie Druckausgaben von VAX (nur englische Version) zur Verteilung und/oder Verwendung im Rahmen Ihrer Programme erhalten möchten, senden Sie Ihre Anfrage unter Angabe der gewünschten Anzahl und vollständigen Postadresse an: [iavireport@iavi.org](mailto:iavireport@iavi.org).

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: [www.iavireport.org](http://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](http://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](http://www.iavi.org).

Copyright © 2007

## Welche Hinweise gibt es für die Existenz einer Immunkontrolle von HIV/SIV?

Die Entwicklung eines sicheren und effektiven AIDS-Impfstoffs ist sowohl eine dringende Angelegenheit für die öffentliche Gesundheit als auch eine große wissenschaftliche Herausforderung. Die genetische Variation des HIV, die in der sehr schnellen Mutationsrate des Virus begründet liegt, überschreitet die der meisten anderen Viren um ein Vielfaches. So ist die *globale* Variation des Grippevirus über den Zeitraum eines ganzen Jahres geringer als die Variation des HIV in einem einzigen infizierten Menschen. Aufgrund dieser schnellen genetischen Veränderung ist das HIV in der Lage der Immunantwort des menschlichen Immunsystems im Verlauf der natürlichen Infektion zu entkommen.

Zahlreiche erfolgreiche Impfstoffe verwenden eine abgetötete oder geschwächte Version des jeweiligen Virus, um eine starke pathogen-spezifische Immunreaktion zu induzieren. Diese klassische Herangehensweise ist jedoch im Falle des HIV aus Sicherheitsgründen nicht möglich, denn die Forscher befürchten, dass ein abgetötetes oder geschwächtes Virus im Körper mutieren und seine Fähigkeit eine Krankheit hervorzurufen (Pathogenität) wiedererlangen könnte. Trotz dieser Hindernisse sind viele Forscher der Meinung, dass die Entwicklung eines Impfstoffs gegen HIV/AIDS möglich ist.

Aus Untersuchungen mit mehreren verschiedenen Personen-Kategorien wie Seronegativen und Langzeit-Nonprogressoren gibt es Hinweise darauf, dass das menschliche Immunsystem in der Lage ist eine HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten oder gar zu verhindern. Ebenso gibt es Anhaltspunkte aus Studien mit nicht-menschlichen Primaten, die die Ansicht unterstützen, dass ein Impfstoff-induzierter Schutz möglich ist. Die Analyse der Immunreaktionen auf HIV bzw. SIV in bestimmten Personen und nicht-menschlichen Primaten stellt den mit AIDS-Impfstoffkandidaten arbeitenden Forschern wertvolle Informationen zur Verfügung.

## Exposed Seronegative (Personen, die dem Virus vielfach ausgesetzt waren und dennoch seronegativ bleiben)

Eine Personengruppe, die vor einer HIV-Infektion geschützt zu sein scheint, sind die so genannten exposed (oder highly-exposed) Seronegativen (ESN). Diese Personen bleiben frei von einer HIV-Infektion, obwohl sie dem Virus vielfach durch sexuellen Kontakt mit einem oder mehreren HIV-infizierten Partner/n ausgesetzt waren. Die am besten erforschte ESN-Kohorte ist eine Gruppe von Sexarbeitern in Nairobi in Kenia, aber auch

andere Kohorten werden derzeit von Forschern untersucht, darunter serodiskordante Paare, bei denen ein Partner HIV-infiziert ist und der andere uninfiziert bleibt. Forscher analysieren sowohl die Immunreaktionen (die Zell- und die Antikörperimmunreaktion) auf das HIV in diesen Personen als auch die genetischen Eigenschaften, die diese gemein haben, um herauszufinden, warum deren Immunsysteme eine HIV-Infektion abwehren können. Die im Rahmen von ESN-Studien gesammelten Daten liefern eventuell wichtige Hinweise für die Zusammensetzung eines präventiven AIDS-Impfstoffs.

## Natürliche Kontrolle

Unmittelbar nachdem sich ein Mensch mit HIV infiziert hat, beginnt sich das Virus zu replizieren, und die virale Belastung – die im Blut vorhandene Virenmenge – schnell in die Höhe. Ein paar Wochen oder Monate nach der Infektion beginnt das Immunsystem jedoch auf das Virus zu reagieren, und zwar mittels des adaptiven Immunsystems (siehe VAX Februar und März 2004 *Primer zu Das Immunsystem verstehen, Teil I und II*) und produziert HIV-spezifische Zell- und Antikörperreaktionen. In den meisten Fällen ist das Immunsystem in der Lage die HIV-Replikation wirksam unter Kontrolle zu halten. Diese Kontrolle dauert in der Regel 10 Jahre. Während dieser Zeit zeigen sich oft keine mit der Infektion assoziierten Symptome, was auch der Grund dafür ist, dass viele Menschen nicht wissen, dass sie infiziert sind. Schließlich aber gewinnt HIV die Oberhand über das Immunsystem, und eine infizierte Person sollte mit einer antiretroviralen Therapie (ARV) beginnen. Diese temporäre, aber längerfristige Kontrolle der HIV-Infektion zeigt, dass das Immunsystem in der Lage ist eine effektive Antwort auf das Virus zu finden – auch wenn diese nicht ausreicht, um eine Infektion oder letztendlich das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern.

Darüber hinaus gibt es einige Menschen – die als Langzeit-Nonprogressoren (LTNP) bezeichnet werden – die fähig sind, die virale Replikation über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren unter Kontrolle zu halten, ohne je ARV-Medikamente einnehmen zu müssen (siehe VAX September 2006 *Primer zu Hintergrund: Long-term Nonprogressors*). Es gibt mehrere Kategorien von LTNP, und wahrscheinlich viele verschiedene Erklärungen, warum diese Menschen HIV wirksam kontrollieren können. Die Forschung an diesen Personen kann wichtige Informationen zu den Typen der Immunreaktionen oder den genetischen Eigenschaften liefern, die dafür verantwortlich sind, dass die HIV-Infektion nicht zum Ausbruch kommt.

## Abgeschwächte Lebendimpfstoffe

Studien mit der SIV (simian immunodeficiency virus)-Infektion in nicht-menschlichen Primaten (siehe VAX Oktober 2006 *Primer zu Hintergrund: Vorklinische Entwicklung von AIDS-Impfstoffen*) haben gezeigt, dass eine lebende, aber abgeschwächte Version des SIV vor einer späteren SIV-Infektion zu schützen vermag. Bisher ist dies die einzige Art von Impfstoffkandidat in menschlichen oder nicht-menschlichen Studien, die einen vollständigen Schutz vor einer Infektion bietet. Auch diese Studien weisen darauf hin, dass ein Schutz vor HIV möglich ist, und die Forschung versucht nun herauszufinden, welche Immunreaktionen genau für die Schutzwirkung in den nicht-menschlichen Primaten verantwortlich sind (siehe VAX Dezember 2006 *Primer zu Hintergrund: Korrelate der Immunität, Teil II*).

## Breitflächig neutralisierende Antikörper

Derzeit ist keiner der in der Entwicklung oder in Tests befindlichen Impfstoffkandidaten in der Lage breitflächig neutralisierende Antikörper gegen HIV zu induzieren (siehe VAX Februar 2007 *Primer zu Hintergrund Neutralisierende Antikörper*). Mehrere in natürlichen Infektionen vorkommende Antikörper konnten jedoch in HIV-infizierten Personen isoliert werden, die, wie in Laborversuchen gezeigt werden konnte, in der Lage sind viele HIV-Stämme zu neutralisieren. Auch kann die Verabreichung hoher Dosen neutralisierender Antikörper an nicht-menschliche Primaten diese vor einer späteren SIV-Infektion schützen. Diese Studien legen nahe, dass das Immunsystem die Fähigkeit besitzt, neutralisierende Antikörper gegen HIV zu produzieren, und dass diese Antikörper eine Infektion verhindern können. Die Forscher müssen nun das passende Immunogen oder Teil des HIV-Proteins finden, das in einem Impfstoff verwendet werden kann, um eine derartige Immunreaktion hervorzurufen. Leider erweist sich die Entwicklung eines solchen Immunogens bisher als äußerst schwierig.

## Der lange Weg zum Ziel

Die aus der Arbeit mit ESN, LTNP sowie der Schutzwirkung vor einer SIV-Infektion in nicht-menschlichen Primaten gewonnenen Informationen und Daten werden sich sicher bei der Entwicklung besserer AIDS-Impfstoffkandidaten als hilfreich erweisen. Auch wenn es weiterhin viele wissenschaftliche Hürden bis zur erfolgreichen Entwicklung eines effektiven AIDS-Impfstoffs zu überwinden gilt, wird das wachsende Verständnis der Kontrollmechanismen bei Mensch und Tier zur Meisterung dieser Forschungsaufgaben beitragen.