

VAX

EIN IAVI-REPORT
BULLETIN

www.iavireport.org

VAX ist ein monatliches Informationsblatt, das zusammengefasste Berichte aus dem IAVI-Report enthält. Der IAVI-Report ist ein Newsletter zur AIDS-Impfstoffforschung, der von der International AIDS Vaccine Initiative herausgegeben wird. VAX steht derzeit in englischer, französischer, deutscher, spanischer und portugiesischer Sprache als PDF-Datei (www.iavi.org/iavireport) oder als E-Mail-Nachricht zur Verfügung. Wenn Sie VAX per E-Mail abonnieren möchten, senden Sie Ihre Anfrage unter Angabe der bevorzugten Sprache an: VAX@iavi.org

Nachdruck und Weiterverbreitung von VAX-Artikeln in ihrer Gesamtheit sind unter Angabe der folgenden Zeile erwünscht: **Dieser Artikel ist der Nachdruck eines Artikels aus den VAX-Kurznachrichten, Monat/Jahr, die von der International AIDS Vaccine Initiative (www.iavi.org/iavireport) herausgegeben werden.** Für Gruppen, die eigene Veröffentlichungen herausgeben und VAX-Artikel mit lokalem Inhalt kombinieren möchten, steht eine VAX-Vorlage zur Verfügung. Für weitere Informationen senden Sie bitte eine E-Mail an: VAX@iavi.org

SEPTEMBER 2004

Bd. 2 ■ Nr. 8

In dieser Ausgabe

FORSCHUNG & VERSUCHE

◆ Merck beginnt Großversuch mit Adenovirus-Vektor

◆ Enttäuschende Ergebnisse mit DNA/MVA AIDS-Impfstoffkandidaten

NACHRICHTEN AUS ALLER WELT

◆ HIV und Tuberkulose müssen in Afrika gemeinsam behandelt werden

SPOTLIGHT

◆ Bangkok Report

PRIMER

◆ Virale Vektoren verstehen

FORSCHUNG & VERSUCHE

◆ Merck beginnt Großversuch mit Adenovirus-Vektor

Auf der AIDS Vaccine 04 Conference im schweizerischen Lausanne kündigte Merck & Co. den Beginn eines Großversuchs mit seinem MRK-Ad5-Impfstoffkandidaten noch vor Ende des Jahres an. Bei dem Impfstoffkandidaten handelt es sich um einen Adenovirus Typ 5 Vektor (siehe *Primer*), der einige HIV-Gene eines Clade B Virus enthält. Unter Impfstoffforschern gilt dieser als einer der vielversprechendsten Kandidaten. In anfänglichen klinischen Versuchen stimulierte der Impfstoff eine starke zellständige Immunreaktion auf HIV. Bei dem jüngsten Versuch handelt es sich um einen Phase II „Proof of Concept“-Versuch, um festzustellen ob ein Teil der Immunreaktion – die zellständige Immunität – in der Lage ist in geimpften Personen, wenn diese später durch Risikoverhalten HIV ausgesetzt werden, eine HIV-Infektion zu verhindern oder aber die Krankheit abzuschwächen.

Der Impfstoffkandidat hat den Nachteil, dass viele Personen bereits auf natürliche Weise mit dem Vektorvirus Adenovirus Typ 5 infiziert sind. Dieses Virus ist der Erreger eines Erkältungsinfekts und viele Menschen verfügen daher über bereits vorhandene Immunreaktionen, einschließlich Antikörpern. Daher ist es möglich, dass Personen, die über eine starke Antikörperreaktion verfügen und diesen Impfstoffkandidaten erhalten, eine schwächere Immunreaktion auf die im Vektor enthaltenen HIV-Gene zeigen. Um diesem potenziellen Problem vorzubeugen, soll das MRK-Ad5 in Regionen getestet werden, in denen Personen niedrige Konzentrationen an Antikörpern auf den Adenovirus Typ 5 Vektor aufweisen.

Forscher arbeiten bereits an einer Umgehung des Problems der existierenden Immunität. In Lausanne berichtete Dan Barouch von der Harvard Medical School von Versuchen an Mäusen, bei denen die Adenovirus Typen 11 und 35, die einige Gene des SIV (simian immunodeficiency virus) enthalten, eingesetzt wurden. Nach Ansicht von Wissenschaftlern sind diese beiden Adenovirus-Typen weniger von einer bereits vorhandenen Immunität betroffen, da Menschen seltener mit den Typen 11 und 35 infiziert werden und daher keine so starken Antikörperreaktionen aufweisen. Die Mäuse zeigten starke Immunreaktionen auf diesen Impfstoffkandidaten.

◆ Enttäuschende Ergebnisse mit DNA/MVA AIDS-Impfstoffkandidaten

Walter Jaoko von der Kenya AIDS Vaccine Initiative (KAVI) berichtete in Lausanne über enttäuschende erste Ergebnisse aus klinischen Versuchen, bei denen zwei AIDS-Impfstoffkandidaten getestet wurden: DNA.HIVA und MVA.HIVA. Der Versuch wurde gemeinsam von der IAVI, der University of Oxford, dem UK Medical Research Council, der University of Nairobi, KAVI und dem Uganda Virus Research Institute durchgeführt. Beide Impfstoffe enthalten den HIV-Subtypen A DNA, der genetisches Material des HIV enthält. Der DNA-Impfstoff transportiert den HIV DNA mittels eines Plasmids – eines kleinen aus Bakterien gewonnenen Komplexes genetischen Materials. Der MVA-Impfstoff verwendet ein modifiziertes Vacciniavirus Ankara als Vektor (siehe *Primer*). Die vorgelegten Daten stammen von 205 Teilnehmern aus Versuchen in Kenia, Uganda und Großbritannien. Die Impfstoffkandidaten führten nur bei ungefähr einem Viertel der geimpften Versuchsteilnehmer zu einer Erhöhung der Immunreaktionen, wobei diese nicht lang anhaltend waren.

„Diese Daten lagen weit unter unseren Erwartungen“, sagte Emilio Emini von der IAVI. Kleinere klinische Versuche mit DNA.HIVA und MVA.HIVA, die bereits begonnen haben, werden über die nächsten sechs bis neun Monate mit dem Ziel, so viele Informationen über die Kandidaten wie möglich zu sammeln, fortgeführt. „Wenn sich die Daten nicht grundlegend ändern, werden wir die Entwicklung dieser Kandidaten allerdings nicht weiter fortführen“, sagte Emini.

NACHRICHTEN AUS ALLER WELT

◆ HIV und Tuberkulose müssen in Afrika gemeinsam behandelt werden

Die Weltgesundheitsorganisation und UNAIDS haben nach einem Treffen internationaler Gesundheitsexperten in Addis Abeba in Äthiopien eine Erklärung veröffentlicht, in der ein breiterer Zugang zu einer Tuberkulosebehandlung gefordert wird, die HIV-Tests und antiretrovirale (ARV) Therapie

EINE VERÖFFENTLICHUNG DES IAVI-REPORT

[Der Newsletter der International AIDS Vaccine Initiative]

bei HIV-Infektion einschließt. Laut Erklärung könnte dadurch jährlich rund 500 000 HIV-infizierten Afrikanern das Leben gerettet werden.

TB lässt sich in HIV-infizierten Personen genauso erfolgreich behandeln wie in Personen, die nicht HIV-infiziert sind. Derzeit erhalten im Rahmen nationaler TB-Programme in Afrika weniger als die Hälfte der HIV-infizierten Personen, die auch an TB erkrankt sind, eine TB-Behandlung. Nur wenige TB-Patienten werden auf HIV getestet und kaum einer erhält eine ARV-Behandlung. „Wenn wir TB und HIV zusammen angehen, können wir beide Krankheiten wesentlich besser unter Kontrolle bringen“, sagte Peter Piot, Executive Director von UNAIDS. Auch Nelson Mandela hat kürzlich zu einer verbesserten Koordination von HIV- und TB-Programmen aufgerufen. Auf der International AIDS Conference in Bangkok im Juli sagte er: „Die Welt muss erkennen, dass wir AIDS nicht bezwingen können, ohne auch TB zu bekämpfen.“

SPOTLIGHT

◆ Bangkok Report

Die Epidemie wird breiter gefächert

Ein wichtiges Thema auf der International AIDS Conference in Bangkok im Juli war die genetische Vielfalt der HIV-Infektion. Populationen in einigen Teilen der Welt zeigen einen hohen Grad an Co-Infektion. Eine Co-Infektion liegt vor, wenn ein Individuum mit mehr als einer genetischen Form von HIV, oftmals mit zwei oder gar drei verschiedenen genetischen HIV-Versionen infiziert ist. Dies kann passieren, wenn eine Person gleich zu Anfang mit mehr als einer genetischen HIV-Form infiziert wird, oder wenn eine Person, die bereits HIV-infiziert ist, mit einem weiteren neuen Virenstamm infiziert wird. Dies wird dann als „Superinfektion“ bezeichnet. Diese genetisch unterschiedlichen Viren können sich im Körper der infizierten Person rekombinieren, d.h. zwei Viren können Teile ihres genetischen Materials austauschen und ein neues Virus bilden (weiterhin HIV, aber in leicht veränderter Form). Das Ergebnis sind die so genannten „einmaligen rekombinanten Formen“ (unique recombinant forms – URFs) in ein und derselben Person. Diese kann dann weitere Personen infizieren, was zu „zirkulierenden rekombinanten Formen“ (circulating recombinant forms – CRFs) führt. Eine rekombinante Form ist ein HIV, das genetische Merkmale von mindestens zwei verschiedenen Subtypen aufweist.

Das HIV-1 wird in drei unterschiedliche genetische Gruppen unterteilt: M, N und O. Die M-Gruppe ist für den Großteil aller HIV-Infektionen weltweit verantwortlich. Ursprünglich hat sich das HIV aus dem in Schimpansen vorkommenden SIV (simian immunodeficiency virus) entwickelt. Wissenschaftler gehen davon aus, dass das HIV-1 in Form von „Buschfleisch“, wahrscheinlich durch einen Biss oder eine offene Wunde während der Schlachtung vom Schimpansen auf den Menschen übertragen wurde. Seitdem hat sich die genetische Vielfalt innerhalb jeder Gruppe weiter entwickelt. Diese regionalen Untergruppen werden als „Clades“ oder genetische Subtypen bezeichnet.

In der Vergangenheit wurde davon ausgegangen, dass es ausreichte, kleine Teile des genetischen HIV-Materials zu untersuchen, um den Subtypen des Virus und dessen wahrscheinliche Herkunft bestimmen zu können. Mit zunehmender Rekombination wurde jedoch die Notwendigkeit weitreichenderer genetischer Studien unabdingbar. Francine McCutchan und ihre Kollegen von der Henry M. Jackson Foundation fanden beispielsweise heraus, dass in einer Risikogruppe HIV-infizierter Frauen in Tansania Subtyp C der wichtigste einzelne Subtyp war, der in infizierten Frauen vorgefunden wurde, die mit nur einem HIV-Subtypen infiziert waren. Jedoch waren 43 % der Frauen mit rekombinanten HIV-Formen und einige gar mit zwei oder mehr verschiedenen, unvermischten Subtypen gleichzeitig infiziert. McCutchan und ihre Kollegen entdeckten, dass die in den co-infizierten Frauen vorgefundenen Subtypen und rekombinanten Formen zu unterschiedlichen Zeiten verschiedene Merkmale aufwiesen. Obwohl weiterhin co-infiziert wurden in den Versuchsteilnehmerinnen zu unterschiedlichen Zeiten unterschiedliche Formen des Virus nachgewiesen. „Co-infizierte Personen sind die Quelle vieler, vieler rekombinanter Formen, die sie vermutlich auch alle übertragen können“, sagt McCutchan, „und diese Formen bilden sich in diesen Personen im Laufe der Zeit immer wieder neu.“

Rekombinante HIV-Formen sind jedoch nicht neu. Marcia Kalish und ihre Kollegen von den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dem National Institute of Health (NIH) und dem Project SIDA in Kinshasa analysierten Blutproben, die in den Anfangsjahren der Epidemie Mitte der 80iger Jahre im westlichen Zaire entnommen worden waren und stellten fest, dass auch diese Proben rekombinante HIV-Formen enthielten. Proben von 1986 aus dem westafrikanischen Burkina Faso enthielten zwei rekombinante

HIV-Formen und wiesen eine geringere genetische Vielfalt auf. Dies lässt vermuten, dass die Epidemie in Burkina Faso im Jahre 1986 jüngerer Ursprungs ist als die im westlichen Zaire.

Ältere Epidemien weisen gewöhnlich eine höhere Zahl an Rekombinanten auf als jüngere, da die in diesen Bevölkerungsgruppen vorkommenden Viren mehr Möglichkeiten hatten, ein und dieselbe Person zu infizieren und sich dann zu rekombinieren.

Eine der Hauptschwierigkeiten, ein vollständiges Bild der HIV-Epidemie zu erhalten, ist das Nachvollziehen der Bewegungen der verschiedenen Virentypen und -subtypen innerhalb einer infizierten Bevölkerungsgruppe. Um diese Virensotypen und deren Verbreitung zu verstehen ist umfassende genetische Forschungsarbeit mit wesentlich intensiveren Versuchsreihen und Sequenzierungen des genetischen Materials der verschiedenen HIV-Subtypen erforderlich. Auch müssen die Forscher herausfinden, welche Subtypen leichter Verbindungen eingehen und Rekombinanten bilden. Nur dann wird die Wissenschaft in der Lage sein, die HIV-Epidemie besser zu verstehen und wirksame Impfstoffe dagegen zu entwickeln.

Rekombinante Formen können sich bei der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs als Problem erweisen, da viele der derzeit in Entwicklung befindlichen Impfstoffkandidaten nur zur Bekämpfung eines HIV-Subtypen ausgelegt sind. Wenn Personen mit vielen rekombinanten Formen infiziert sind, ist der Schutz gegen einen Subtypen unter Umständen nicht wirksam. Forscher hoffen, dass die Immunreaktion auf einen HIV-Subtypen eventuell auch gegen andere HIV-Subtypen Schutz zu bieten vermag. Daher ist die umfassende Kenntnis über die in Bevölkerungsgruppen zirkulierenden Subtypen und Rekombinanten von besonderer Wichtigkeit.

Auch unterstreicht die Existenz dieser rekombinanten Subtypen einmal mehr, wie wichtig es ist, sowohl von medizinischer wie auch politischer Seite die Bedeutung von HIV-Prophylaxe und frühzeitiger Behandlung, insbesondere für Risikogruppen, immer wieder zu betonen.

Verbesserung von DNA-Impfstoffen

Auf der International AIDS Conference in Bangkok wurden mehrere interessante Vorträge zu Impfstoffen gehalten.

Impfstoffforscher diskutieren seit Jahren über das Potential von nackten



DNA-Impfstoffen. Diese Impfstoffe enthalten ein Stück genetisches HIV-Material in Form von DNA. Jedoch gibt es hinsichtlich nackter DNA-Impfstoffe mehrere Hürden zu überwinden. Zuerst muss der DNA-Impfstoff in die Zellen der geimpften Person gelangen. Er muss also durch die äußere Schicht der Zelle, die Zellmembran, in die Zelle eindringen. Viren sind, wenn sie sich mit Rezeptoren an der Membran der Wirtszelle binden, zwar dazu imstande. Für DNA-Partikel ist dies jedoch schwieriger. Forscher suchen daher nach neuen Möglichkeiten, um die nackte DNA in die Zelle zu befördern. Ist die DNA in die menschliche Zelle eingedrungen, wird das genetische Material in einige der HIV-Proteine umgewandelt. Diese HIV-Proteine lösen dann nach Hoffnung der Wissenschaftler eine Immunreaktion aus, die gegen das gesamte Virus vorgeht, wenn eine Person später durch Risikoverhalten HIV ausgesetzt wird.

Eine Forschungsgruppe unter Leitung von Yiming Shao an Chinas National Center for AIDS/STD Control and Prevention verzeichnete gewisse Erfolge beim Transport von DNA in eine Zelle, indem sie das genetische Material des Affenvirus SV40 mit Teilen der nackten HIV-DNA verband. Diese nackte DNA wurde dann an Mäusen getestet. Die Ergebnisse waren Erfolg versprechend – der Impfstoff stimulierte eine Immunreaktion auf HIV. Der nächste Schritt ist nun die Wirksamkeit des Impfstoffs am Menschen zu testen und herauszufinden, ob er den gleichen Effekt wie bei Mäusen zeigt.

Eine von George Pavlakis am National Cancer Institute in den USA geleitete Forschungsgruppe beschäftigt sich mit nackter DNA, die zwei HIV-Gene und ein **Adjuvans** enthält. Forscher hoffen, dass ein solcher Impfstoff zur Verhinderung von HIV-Übertragungen oder zur HIV-Reduzierung in bereits infizierten Personen eingesetzt werden kann. Erste Versuchsreihen weisen aber darauf hin, dass diese Impfstoffe eine SIV-Infektion in Affen, die später mit SIV infiziert wurden, nicht verhindert haben. Bei der Reduzierung der zirkulierenden SIV-Mengen in den infizierten Affen zeigten sie sich jedoch wirksam. Dies lässt hoffen, dass ein derartiger Impfstoff eine HIV-infizierte Person vor dem Ausbruch der AIDS-Erkrankung schützen kann. Wissenschaftliche Versuche mit dieser Art Impfstoff werden in Zukunft fortgeführt.

Zwei lebende, abgeschwächte Vaccinia AIDS-Impfstoffkandidaten

Zwei auf Vaccinia-Viren basierende Impfstoffe simulierten in Phase I-Versuchen in Menschen Immunreaktionen, die allerdings nicht so stark wie erhofft ausfielen. (Phase I-Versuche werden mit einer kleinen Gruppe an Versuchsteilnehmern, die ein geringes HIV-Infektionsrisiko haben, durchgeführt, um die Sicherheit eines Impfstoffkandidaten zu testen. Für weitere Information zu Versuchsanordnungen, siehe *Primer*, August 2003).

Guiseppe Pantaleo und seine Kollegen vom EuroVacc Konsortium berichteten von einem Phase I-Versuch mit dem Vektorimpfstoff NYVAC. Dieser Impfstoff trägt Proteine vier verschiedener Gene eines HIV-Subtypen C. NYVAC ist ein dem Pockenimpfstoff-Virus ähnliches, verändertes Vaccinia-Virus. Es ist stark abgeschwächt oder „attenuiert“ und im Menschen nicht infektiös (siehe *Primer*, diese Ausgabe). Fast die Hälfte der Versuchsteilnehmer zeigte eine Reaktion auf eines der HIV-Proteine. Reaktionen auf zwei der anderen HIV-Proteine waren weniger häufig und das vierte Protein rief keine Reaktion hervor. EuroVacc experimentiert auch mit anderen Vektoren wie dem modifizierten Vacciniavirus Ankara (MVA), der die gleichen Proteine wie NYVAC enthält.

Forscher des deutschen Unternehmens Bavarian Nordic präsentierten erste Ergebnisse ihres Phase I-Versuchs mit einem MVA-Vektor, der eines der HIV-Proteine enthält. Die Immunreaktion auf den MVA-Vektor selbst war gut und die **T-Zellen** reagierten speziell auf den Vektor. Die Reaktion auf das HIV-Protein war allerdings nicht sehr zufriedenstellend. Die Versuche werden fortgesetzt.

Adjuvans: Eine Substanz, die selbst keine Wirkung hat, aber die Immunreaktion verstärkt. Adjuvantien werden in zahlreichen Impfstoffen eingesetzt.

T-Zellen: Als T-Lymphozyten bezeichnete Immunzellen (weiße Blutzellen), die bei der so genannten zellständigen Immunreaktion durch die Immunogene aktiviert werden.



REDAKTION

Simon Noble, PhD

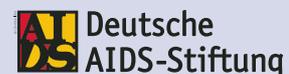
PRODUKTIONSLEITER

Michael Hariton

ONLINE-REDAKTION

Roberto Fernandez-Larsson, PhD

Alle Artikel von Myrna Watanabe, PhD.



VAX ist ein monatliches Informationsblatt, das Berichte aus dem IAVI-Report enthält, dem Newsletter zur AIDS-Impfstoffforschung, der von der International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) herausgegeben wird. VAX steht derzeit in englischer, französischer, deutscher, spanischer und portugiesischer Sprache als PDF-Datei (www.iavi.org/iavireport) oder als E-Mail-Nachricht zur Verfügung. Wenn Sie VAX per E-Mail abonnieren möchten, senden Sie Ihre Anfrage unter Angabe der bevorzugten Sprache an: vax@iavi.org

IAVI, eine globale Organisation, setzt sich für die Entwicklung und Verbreitung präventiver AIDS-Impfstoffe ein, der besten Chance der Menschheit die AIDS-Epidemie zu beenden. IAVI arbeitet schwerpunktmäßig in den folgenden vier Bereichen: Mobilisierung der Unterstützung durch Engagement und Aufklärung, Beschleunigung des wissenschaftlichen Fortschritts, Ermutigung der Industrie zur Beteiligung an der Entwicklung von AIDS-Impfstoffen und Sicherung des weltweiten Zugangs zu AIDS-Impfstoffen.

Die meisten herkömmlichen Impfstoffe gegen Krankheiten (außer HIV/AIDS) bestehen aus abgeschwächten Versionen der jeweiligen Pathogene (Viren und Bakterien), die normalerweise die Krankheitserreger sind. Der erste Impfstoff – der Impfstoff gegen die Pocken – wurde vor mehr als 200 Jahren entdeckt. Ein Virus, das eine Hautkrankheit in Kühen hervorruft, wurde Menschen verabreicht, um sie vor dem verwandten, die Pocken erregenden Menschenvirus zu schützen. Aufbauend auf dem Erfolg dieses Impfstoffs wurde 100 Jahre später eine Möglichkeit zur Abschwächung der krankheitserregenden Pathogene gefunden. Dies geschieht normalerweise, indem das Virus über einen langen Zeitraum unter Laborbedingungen künstlich gezüchtet wird, bis es mutiert – also sein genetisches Material verändert –, sodass dieses „lebende, abgeschwächte“ (attenuierte) Virus sicher ist und gegen die Krankheit schützen kann. Zahlreiche Impfstoffe wie die Sabin-Vakzine gegen Polio und Impfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und Gelbfieber werden auf diese Art und Weise hergestellt. Da sie dem krankheitserregenden (pathogenen) Virus noch sehr ähnlich sind, rufen diese Impfstoffe eine sehr starke Immunreaktion hervor und bewirken oftmals lebenslangen Schutz vor der Krankheit. Andere Viren wie das Hepatitis-A-Virus werden abgetötet und dann als Impfstoff verwendet.

HIV erfordert neue Ansätze

Das HIV mutiert sehr schnell. Oftmals verändert es seine genetische Struktur sogar innerhalb eines infizierten Individuums. Daher wäre es nicht sinnvoll, einen AIDS-Impfstoff aus lebenden, abgeschwächten Viren herzustellen, der dann mutieren, wachsen und pathogen werden und in der geimpften Person die Krankheit zum Ausbruch bringen könnte. Ein AIDS-Impfstoff aus abgetöteten Viren wurde in Erwägung gezogen. Da es jedoch problematisch ist mit absoluter Sicherheit festzustellen, ob das HIV vollkommen deaktiviert (abgetötet) wurde, und abgetötete Viren nicht in der Lage waren, Affen vor SIV (simian immunodeficiency virus, das Affen-Äquivalent zu HIV) zu schützen, begannen Wissenschaftler nach besseren und sichereren Möglichkeiten zur Herstellung eines AIDS-Impfstoffs zu suchen.

Virale Vektoren als Transportsysteme

Der Großteil der erfolgversprechenden AIDS-Impfstoffkandidaten, die derzeit entwickelt und getestet werden, verwendet virale Vektoren als Transportsystem. Ein Vektor ist ein anderes, unschädliches Virus, das als Transportsystem für die HIV-Antigene zum Immunsystem dient. Wissenschaftler züchten einen Vektor, der lediglich einen kleinen Teil des genetischen HIV-Materials transportiert ohne eine HIV-Infektion zu verursachen. Sobald dieses genetische Material in der Körperzelle angelangt ist, wird es in Protein umgewandelt. Dieses kleine HIV-Protein wird als „Immunogen“ bezeichnet, da es eine Immunreaktion auslöst.

Forscher arbeiten an der Entwicklung eines Impfstoffs, der beim Immunsystem die gleiche Reaktion auf das HIV-Immunogen auslöst wie auf jegliche andere fremde Substanzen. Sie hoffen, dass T- und B-Zellen, die einen Teil des Immunsystems ausmachen, stark auf das Immunogen reagieren und dass einige dieser Zellen dann über einen Zeitraum von vielen Jahren überleben (siehe *Primers*, Februar und März 2004). Ziel ist, das Immunsystem auf die Erkennung der HIV-Proteine zu trainieren und langlebige Gedächtniszellen zu entwickeln, die die HIV-Proteine „erkennen“ und

gegen das gesamte Virus reagieren, wenn eine Person später durch Risikoverhalten HIV ausgesetzt wird.

Verschiedene virale Vektoren

Wissenschaftler haben verschiedene Viren, die als Vektoren in Impfstoffen dienen können, entwickelt. Jeder dieser Vektoren zeichnet sich durch bestimmte Vor- und Nachteile aus.

Viele dieser viralen Vektoren gehören zur Familie der Pockenviren, zu der auch Vaccinia (der Pockenimpfstoff) gehört. Einige Viren dieser Familie sind ungefährlich, da sie sich im Menschen nicht reproduzieren. Das modifizierte Vacciniavirus Ankara (MVA), welches ein abgeschwächtes Vacciniavirus ist, gehört ebenfalls zu den Pockenviren. Wissenschaftler beschäftigen sich seit Jahren mit dem MVA als Vektor, und MVA-Vektorimpfstoffkandidaten befinden derzeit sich in klinischen Versuchen. Obwohl diese Versuche noch nicht abgeschlossen sind, zeichnet sich bereits ab, dass die MVA-Impfstoffe keine besonders starken Immunreaktionen auslösen. Andere Pockenvirus-Vektoren, die derzeit getestet werden, sind Canarypox (hergestellt aus einem Vogelimpfstoff) und Fowlpox.

Ein weiterer viraler Vektor, der derzeit in klinischen Versuchen am Menschen getestet wird, ist das Adenovirus Typ 5 (Ad5) – ein Verwandter des Virus, das bestimmte Arten von Erkältungserregern verursacht. Der Ad5-Vektor wurde so modifiziert, dass er sich nicht reproduzieren kann. Der derzeitige Ad5-Impfstoffkandidat induziert eine starke zellständige Immunität (siehe *Primer*, März 2004). Ein unmittelbar bevorstehender „Proof of Concept“ Phase II-Versuch soll testen, ob zellständige Immunität eine Infektion verhindern oder die Krankheit mildern kann, wenn geimpfte Personen später durch Risikoverhalten HIV ausgesetzt werden.

Zu weiteren viralen Vektor-AIDS-Impfstoffen, die sich ebenfalls in klinischen Studien befinden, gehören die Adeno-assoziierten Viren und die Alphaviren. Ein Adeno-assoziiertes Virus ist kein Adenovirus, wird aber oft in Adenovirus-Infektionen vorgefunden. Zu den Alphaviren, die derzeit als Impfstoffvektoren entwickelt werden, gehören abgeschwächte Formen von drei Viren: VEE, Sindbis und SFV. Der VEE-Vektor befindet sich derzeit in klinischen Versuchen.

Kombinationen

Manchmal werden virale Vektorimpfstoffe in einem zweistufigen „Prime/Boost“-Regimen eingesetzt. Dazu wird zuerst eine kleine Menge genetisches HIV-Material (in Form eines DNA-Impfstoffs) verabreicht, um das Immunsystem zu aktivieren (Prime). Danach wird ein viraler Vektorimpfstoff zur Auffrischung (Boost) verabreicht. Idealerweise soll die „Prime“-Impfung die Immunreaktion besser auf das HIV-Immunogen konzentrieren, als die Proteine des viralen Vektors dazu in der Lage sind. Einige Wissenschaftler benutzen ein und dasselbe Immunogen, das lediglich von zwei verschiedenen viralen Vektoren getragen wird. Der erste Vektor fungiert dabei als „*Primer*“ und der zweite später als „*Booster*“.

Der Einsatz viraler Vektoren ist eine aussichtsreiche Methode bei der Entwicklung eines wirksamen AIDS-Impfstoffs, die sicher und effektiv zu sein verspricht. Allerdings sind weitere klinische Versuche erforderlich, ehe der ideale Vektor oder die ideale Kombination identifiziert werden können und das volle Potential dieses Ansatzes sichtbar wird.

PRIMER

DAS VERSTÄNDNIS

viraler

VEKTOREN