



Spotlight

Eine gute Nachricht

Erfolgversprechende Ergebnisse aus klinischen Versuchen auf diesjähriger AIDS-Impfstoffkonferenz präsentiert.

Die annähernd eintausend Forscher auf der Eröffnungssitzung der jährlichen AIDS-Impfstoffkonferenz, die in diesem Jahr vom 29. August bis zum 1. September in Amsterdam stattfand, wurden in einer Atmosphäre des Optimismus begrüßt, der auf diesem Gebiet zu einer Seltenheit geworden ist. Lawrence Corey vom HIV Vaccine Trials Network in Seattle bezeichnete das Jahr 2006 in seiner Präsentation zum AIDS-Impfstoffentwicklungsprozess „als ein hervorragendes Jahr für die Impfstoffentwicklung“.

Grund für Coreys Enthusiasmus waren die Daten von mehreren derzeit andauernden klinischen Versuchen, die darauf hindeuten, dass einige AIDS-Impfstoffkandidaten erfolgversprechende Zellimmunreaktionen induzieren. „Noch vor ein paar Jahren war es so gut wie unmöglich mit einem Impfstoff T-Zellenreaktionen zu stimulieren“, sagte Andrew McMichael von der University of Oxford in Großbritannien. Das war eine gute Nachricht für eine Forschungsdisziplin, die in den vergangenen Jahren Mühe hatte Kandidaten zu entwickeln, die eine Immunität im Menschen bewirken. Nun gibt es Phase I- und II-Versuche mit Kandidaten, die auf Adenovirus- oder Pockenvirus-Vektoren basieren, und die vielversprechende Ergebnisse liefern.

Während die Bemühungen, mittels Immunisierung eine neutralisierende Antikörperreaktion zu stimulieren, weiterhin weitgehend ohne Erfolg bleiben, ist es den Forschern gelungen den Grad der Zellimmunreaktion stetig zu verbessern. Die von den derzeit getesteten Kandidaten erreichten Zellimmunreaktionen liegen um

ein Dreifaches höher als noch vor zwei Jahren, sagte Corey. Er ist optimistisch, dass diese Fortschritte über die nächsten Jahre andauern, und dass durch weitere Verbesserungen der Kandidaten, die eine starke Zellreaktion auslösen, ein teilweise effektiver AIDS-Impfstoff näher gerückt ist. Diese Art von Impfstoff könnte eine HIV-Infektion verhindern oder – was wahrscheinlicher ist – den Verlauf der Krankheit bei HIV infizierten Personen verlangsamen und die Wahrscheinlichkeit verringern, dass diese das Virus auf andere übertragen.

Viele Forscher fragen allerdings weiterhin, wie effektiv ein AIDS-Impfstoff tatsächlich sein kann, wenn er nicht auch in der Lage ist neutralisierende Antikörper zu induzieren. Jaap Goudsmit von dem niederländischen Biotechnologie-Unternehmen Crucell erinnerte die Forscher daran, dass es bisher noch für keine Krankheit einen Impfstoff gibt, der ausschließlich auf der Basis von Zellimmunreaktionen eine Zulassung erhalten hat. Daher konzentriert sich die derzeitige Forschungsarbeit auch auf Impfstoffe, die neutralisierende Antikörper induzieren.

Hervorragende Daten

Ein Großteil der auf der Konferenz vorgestellten vielversprechenden Immunogenitätsdaten stammt aus Versuchen, bei denen zwei verschiedene Impfstoffkandidaten hintereinander in Form einer „Primer/Booster“-Kombination verabreicht werden. Für die erste Impfung werden von verschiedenen Forschungsgruppen DNA-Plasmidimpfstoffe verwendet, die das Immunsystem in der Tat wirksam vorzubereiten scheinen.

Einer der ersten Vorträge zu einem DNA-Impfstoffkandidaten wurde von Eric Sandström vom Karolinska Institut in Schweden gehalten. Er präsentierte erstmals Immunogenitätsdaten aus einem Phase I-Versuch, der derzeit in Stockholm mit einem von seinem Institut in Zusammenarbeit mit dem Schwedischen Institut zur Kontrolle von Infektionskrankheiten entwickelten DANN-

Impfstoff durchgeführt wird (siehe VAX April 2006 *Spotlight*-Artikel zu *Klinische Versuche geben weiter*). Vierzig Versuchsteilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, drei Impfungen mit einer der drei Dosen des DNA-Impfstoffs zu erhalten, der entweder intramuskulär mittels einer herkömmlichen Nadel oder intradermal mittels dem nadellosen, vom in den USA ansässigen Biotechnologie-Unternehmen Bioject entwickelten System verabreicht wird.

Sechs Monate nach der dritten DNA-Immunisierung erhielten alle Teilnehmer bis auf zwei eine Booster-Impfung mit einem auf einem modifizierten Vacciniavirus Ankara (MVA) basierenden Impfstoffkandidaten, der von den US National Institutes of Allergies und Infectious Diseases entwickelt wurde. Die geimpften Teilnehmer berichteten nach dem DNA-Primer über Müdigkeit und allgemeine grippeartige Symptome, und über nur geringe Nebenwirkungen nach der MVA-Impfung.

Nach einer dritten DNA-Immunisierung, verzeichneten 11 der 38 Teilnehmer eine als positiv eingestufte Immunreaktion. Nach Erhalt der Booster-Impfung zeigten dann 33 von 36 Teilnehmern positive Ergebnisse. Basierend auf der beeindruckenden Immunogenität dieser Kandidaten arbeiten Sandström und seine Kollegen nun an der Vorbereitung eines größeren Phase I/II-Versuchs in Tansania mit den gleichen Impfstoffkandidaten.

Die Ergebnisse eines vom European Vaccine Consortium (EuroVacc) durchgeführten Phase I-Versuchs mit einem anderen DNA-Plasmidimpfstoff, der in Kombination mit einem als NYVAC bezeichneten modifizierten Pockenvirus-Vektor-

In dieser Ausgabe

Spotlight

- Eine gute Nachricht

Nachrichten aus aller Welt

- Phase I-Impfstoffversuch mit Säuglingen beginnt in Uganda
- Neue globale Impfstoffkonferenz zur Unterstützung der jährlichen „Grand Challenges for Global Health“-Initiative

Primer

- Hintergrund: Präklinische Entwicklung von AIDS-Impfstoffen

Impfstoff getestet wurde, wurden ebenfalls vorgestellt. Insgesamt wurden 40 Teilnehmer (20 männliche und 20 weibliche) an zwei Standorten (in Großbritannien und in der Schweiz) in den Versuch aufgenommen. Die Hälfte der Teilnehmer erhielt zwei Injektionen mit einem DNA-Plasmidimpfstoff gefolgt von zwei Dosierungen des NYVAC. Von den 20 Teilnehmern, die diese DNA/NYVAC-Primer/Booster-Kombination erhalten hatten, verzeichneten 90 % eine positive Immunreaktion.

Des Weiteren präsentierte Rick Koup neue Daten zu dem DNA-Plasmidimpfstoff und dem auf dem Adenovirus-Serotyp 5 (Ad5) Vektor basierenden Impfstoff, die vom Vaccine Research Center (VRC) beim US National Institutes of Health (NIH) entwickelt wurden und derzeit in klinischen Phase I/II-Versuchen in einer Primer/Booster-Kombination getestet werden (siehe VAX April 2006 *Spotlight*-Artikel zu *Klinische Versuche geben weiter*). Die Registrierung für diese Versuche ist nun zu zwei Dritteln abgeschlossen, geht aber an Standorten des HIV Vaccine Trials Network (HVTN) in Nord- und Südamerika und in Südafrika sowie an Standorten des Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) in Afrika weiter. In der Zwischenzeit arbeiten VRC, WRAIR und IAVI an der Vorbereitung dieser Kandidatenimpfstoffe für einen Phase IIb-Versuch zum Test des Konzepts. Der als PAVE 100 bezeichnete Versuch soll im nächsten Jahr beginnen.

Die Natur als Helfer

Bisher waren es Adenovirus-basierte Impfstoffkandidaten, die die bemerkenswertesten Zellimmunreaktionen erzielt haben, und Gary Nabel vom VRC bezeichnete den viralen Vektor daher als „Helfer der Natur“ (siehe VAX Oktober 2004 *Primer* zu *Hintergrund: Impfstoff-Adjuvantien*). Ein weiterer Vorteil dieses Vektors ist, dass er in wesentlich höheren Dosen als andere virale Vektoren verabreicht werden kann, nämlich mit 1.000 bis 10.000 mal mehr viralen Partikeln als beispielsweise ein sicheres MVA.

Die Ergebnisse eines Phase I-Sicherheitsversuchs (Versuch HVTN 054) weisen jedoch darauf hin, dass höhere Ad5-Dosen zu ernsthafteren Nebenwirkungen führen, ohne dass dadurch eine höhere Immunogenität erzielt wird. Laurence Peiperl von der University of California in San Francisco stellte Daten dieses Versuchs vor, die eine einmalige Injektion des Ad5-Impfstoffkandidaten von VRC bei niedrigen und hohen Dosierungen evaluierten. Grippeartige Symptome oder Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei vier Teilnehmern beobachtet, die die höhere Dosierung erhalten hatten. Diese Nebenwirkungen waren ein bis zwei Tage nach

der Impfung am auffälligsten und klangen innerhalb einer Woche ab. Obwohl keine der ernstesten Nebenwirkungen als mit dem Impfstoff zusammenhängend eingestuft wurde, folgerte Peiperl, dass das Sicherheitsprofil der niedrigeren Dosierungen als günstiger zu betrachten sei. Auch zeigten die Teilnehmer, die die niedrigere Dosierung erhalten hatten, eine stärkere Immunreaktion – 95 % wurden als auf die Behandlung reagierend eingestuft, im Vergleich zu 90 % bei der höheren Dosierung. Es scheint, als wäre bei der Adenovirus-Immunreaktion weniger in der Tat mehr“, sagte Robert Seder von VRC.

Merck evaluiert derzeit die Immunogenität der niedrigeren Dosierung seines Ad5-Impfstoffkandidaten im einem laufen-

Die nächsten Jahre werden für die AIDS-Impfstoffforschung sehr interessant werden. Wenn es um neue Präventionsstrategien geht, liegt derzeit eine Menge Energie in der Luft, und wenn wir Glück haben, erhalten wir zu T-Zellen-basierten Impfstoffen bald gute Nachrichten.

Michael Robertson

den Phase IIb-Versuch zum Test des Konzepts, den das Unternehmen in Zusammenarbeit mit HVTN durchführt (siehe VAX Oktober 2005 *Spotlight*-Artikel zu *AIDS Impfstoffforscher geben sich optimistisch*). Die mit Spannung erwarteten Wirksamkeitsdaten des Versuchs werden nicht vor 2008 vorliegen, aber Michael Robertson von Merck gab einige vorläufige Daten zur Sicherheit des Impfstoffkandidaten bekannt. Die Mehrheit (74 %) der Teilnehmer berichteten über milde oder moderate Nebenwirkungen, die sich zu meist in Kopfschmerzen, Fieber, Schwächegefühl oder Schmerzen an der Injektionsstelle äußerten. Ernsthafte Nebenwirkungen wurden bei nur 13 Personen beobachtet, von denen 3 – ein schwerer Fieber-Fall sowie Durchfall und eine mögliche allergische Reaktion – auf den Impfstoff zurückgeführt wurden.

Ein weiteres Hauptaugenmerk seiner

Präsentation lag auf den Erfahrungen, die bei der Durchführung von Versuchen mit Personen mit einem hohen HIV-Infektionsrisiko (entweder durch sexuelle Aktivität oder durch Drogenkonsum) gesammelt wurden. Die Durchführung von Versuchen in diesen Populationen ermöglicht es den Forschern durch kleinere, schnellere und preiswertere Studien vorläufige Wirksamkeitsdaten zu erhalten – einer im *AIDS Vaccine Blueprint 2006* befürworteten Strategie (siehe VAX September 2006 *Nachrichten aus aller Welt*). Es gibt jedoch laut Robinson die Vermutung, dass es schwieriger sein wird, Personen mit hohem Risikoverhalten zu rekrutieren und in Langzeitstudien zu halten, sagte Robertson. Merck hat derartige Erfahrungen – zumindest bisher – noch nicht machen müssen. Fast 2000 Teilnehmer (1329 Männer und 668 Frauen) wurden Ende Juli in die Studie aufgenommen und 95 % der vereinbarten Termine wurden bisher eingehalten. Robertson geht davon aus, dass die Registrierung der insgesamt vorgesehenen 3000 Teilnehmer plangemäß bis Ende des Jahres abgeschlossen sein wird.

Merck trägt derzeit Informationen zum Risikoverhalten potentieller Teilnehmer zusammen, und Robertson stellte einige der Daten vor. An allen Standorten berichteten die bisher für die Phase IIb-Studie registrierten männlichen Teilnehmer, dass sie im Durchschnitt in den letzten sechs Monaten sechs verschiedene Sexualpartner hatten; 12 % davon gaben an ungeschützten Analverkehr mit einem Partner gehabt zu haben, von dem sie wussten, dass er mit HIV infiziert ist. Frauen gaben an, dass sie in den vergangenen 6 Monaten im Durchschnitt 28 verschiedene Sexualpartner hatten; 5 % sagten, dass sie ungeschützten vaginalen Verkehr mit einem HIV-infizierten Partner hatten. Außerdem berichteten 15 % der Frauen, dass sie im gleichen Zeitraum eine andere sexuell übertragbare Krankheit hatten – eine Tatsache, die ihr Risiko sich mit HIV zu infizieren erhöht. Während des Auswahlprozesses betrug die HIV-Prävalenzrate unter Männern 4 % und unter Frauen ca. 3 %. Robertson räumte jedoch ein, dass diese Zahlen von Standort zu Standort erheblichen Schwankungen unterliegen.

Die AIDS-Impfstoffforschung erwartet die Ergebnisse dieses und anderer laufender Versuche mit Spannung, um endlich eine Antwort auf einige der kritischen Fragen zur Zellimmunität beantworten zu können. „Die nächsten Jahre werden für die AIDS-Impfstoffforschung sehr interessant werden“, sagte Robertson. „Wenn es um neue Präventionsstrategien geht, liegt derzeit eine Menge Energie in der Luft, und wenn wir Glück haben, erhalten wir zu T-Zellen-basierenden Impfstoffen bald gute Nachrichten.“

Phase I AIDS-Impfstoffversuch mit Säuglingen beginnt in Uganda

Forscher von der Makerere University in Kampala in Uganda haben kürzlich in Zusammenarbeit mit der Johns Hopkins University in den USA den ersten Phase I-Versuch mit einem AIDS-Impfstoff begonnen, der eine Übertragung des HIV von der Mutter auf ihr Kind während des Stillens verhindern soll. Laut Weltgesundheitsorganisation bleibt die Muttermilch weiter einer der häufigsten HIV-Übertragungswege auf Säuglinge in Entwicklungsländern. In vielen Gegenden sind die Alternativen zum Stillen mit Muttermilch, wie künstliche Babynahrung oder Milchpulver, entweder zu teuer oder praktisch nicht sinnvoll, da zu ihrer Zubereitung sauberes Wasser benötigt wird. Außerdem werden in vielen Kulturen, in denen Mütter normalerweise ihre Kinder stillen, HIV-infizierte Frauen, die nicht stillen, stigmatisiert.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Behandlung von HIV-infizierten Frauen mit antiretroviralen Medikamenten gegen Ende der Schwangerschaft, während der Geburt und während der Stillperiode eine effektive Methode zur Prävention einer HIV-Übertragung auf die Säuglinge darstellt. Jedoch haben nicht alle Frauen Zugang zu diesen Medikamenten (siehe VAX Februar 2005 *Spotlight*-Artikel zu *Verbinde der Mutter-Kind-Übertragung*). Ein Impfstoff, der Babys während der Zeit, in der sie gestillt werden, wirksam schützen würde, wäre daher ein entscheidender Fortschritt.

Der derzeitige Versuch soll mit 50 Säuglingen durchgeführt werden, die im Mulago Hospital in Kampala von HIV-infizierten Müttern zur Welt gebracht wurden. Er soll die Sicherheit des Impfstoffkandidaten ALVAC-HIV vCP1521 im Vergleich zu einem Placebo evaluieren. Vierzig Säuglinge erhalten über einen Zeitraum von drei Monaten vier Dosen des Impfstoffs und werden über die nächsten zweieinhalb Jahre von den Forschern weiter beobachtet. Der auf einem Canarypox-Virus, das genetisches Material des HIV enthält, basierende Impfstoffkandidat wurde von Sanofi Pasteur entwickelt und bereits in einem Sicherheitsversuch in Uganda mit erwachsenen Teilnehmern sowie in einer anderen Studie mit Säuglingen in den USA getestet. In keinem der beiden vorangegangenen Versuche wurden ernste Sicherheitsbedenken festgestellt.

ALVAC vCP1521 wird derzeit auch in einem Phase III-Wirksamkeitsversuch in Thailand getestet, um zu untersuchen, ob es in der Lage ist Erwachsene vor einer

HIV-Infektion zu schützen. Die Registrierung der Teilnehmer für den Versuch in Thailand wurde kürzlich abgeschlossen. Endgültige Ergebnisse werden jedoch erst in einigen Jahren vorliegen.

Für weitere Informationen zu diesen und anderen derzeit laufenden Versuchen, besuchen Sie bitte www.iavireport.org/trialsdb.

Neue globale Impfstoffkonferenz zur Unterstützung der jährlichen „Grand Challenges for Global Health“-Initiative

Die Empfänger von Fördergeldern im Rahmen der „Grand Challenges in Global Health“-Initiative – einem von der Bill & Melinda Gates-Stiftung geförderten 436,6 Mio. US-Dollar-Programm zur Verbesserung der Forschungsarbeit an Krankheiten, die hauptsächlich Entwicklungsländer betreffen – trafen sich vor Kurzem zu ihrer jährlichen Tagung in Washington, DC, um über die in den 48 derzeit laufenden Projekten erzielten Fortschritte zu berichten. Zu den Fördergeldempfängern gehören Wissenschaftler aus 33 Ländern, die an der Überwindung wissenschaftlicher oder technologischer Herausforderungen arbeiten, die zu einer Verbesserung der globalen öffentlichen Gesundheit beitragen könnten (siehe www.gcgh.org für weitere Informationen). Die Pläne für diesen innovativen Fördermechanismus wurden erstmals auf dem World Economic Forum im Jahre 2003 vorgestellt. Die ersten Fördergelder wurden dann im vergangenen Jahr in Zusammenarbeit mit den US National Institutes of Health vergeben.

Des Weiteren vergab die Gates-Stiftung kürzlich einen Dreijahreszuschuss in Höhe von 2,6 Mio. US-Dollar an das Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, einer gemeinnützigen US-amerikanischen Organisation, die zahlreiche wichtige wissenschaftliche Konferenzen plant und durchführt. Das Geld soll es der Organisation ermöglichen weitere Konferenzen zu veranstalten, die die globale Gesundheit zum Thema haben. Keystone sponsert bereits mehrere Konferenzen zu Infektionskrankheiten – wie die jährlichen Symposien zu HIV-Pathogenese und zu HIV-Impfstoffen, die jedes Frühjahr gemeinsam durchgeführt werden.

Mit Hilfe des neuen Finanzausschusses wird Keystone eine Tagung zu Impfstoffen mit dem Titel „Challenges of Global Vaccine Development“ veranstalten, die entweder unmittelbar vor oder nach dem nächsten „Grand Challenges in Global Health“-Treffen stattfindet. Diese erste jährliche Konferenz findet im kommenden Jahr vom 8. bis 13. Oktober in Kapstadt in Südafrika mit 300 Wissenschaftlern statt, von denen viele an Grand Challenges-Projekten arbeiten. Die Keystone-Symposien werden einen Teil der Fördergelder verwenden, um

Stipendien und Reisekostenerstattungen an Forscher aus Entwicklungsländern zu vergeben, insbesondere an Studenten im Aufbaustudium und an promovierte wissenschaftliche Mitarbeiter, die ihr Studium in Afrika weiterführen.

Zu den weiteren Tagungen, die im nächsten Jahr mit Hilfe der neuen Fördergelder durchgeführt werden, gehören „HIV Vaccines from Basic Research to Clinical Trials“ und „Molecular and Cellular Determinants of HIV Pathogenesis“.



Redaktion

Simon Noble, PhD

Wissenschaftsredaktion

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

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 23 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 © 2006

Wie werden AIDS-Impfstoffkandidaten auf Sicherheit und Immunogenität getestet, bevor sie für klinische Versuche zugelassen werden?

Klinische Versuche sind ein schrittweiser Prozess zur Feststellung der Sicherheit und Immunogenität von AIDS-Impfstoffkandidaten bei Menschen. Die frühen Versuche (Phase I und II) sind in erster Linie dazu da die Sicherheit zu evaluieren, während die späteren Versuche (Phase IIb und III) dazu dienen die Wirksamkeit des Impfstoffkandidaten zu bestimmen. Jede Phase benötigt eine größere Zahl von Versuchsteilnehmern, und die Durchführung klinischer Versuche ist ein zeit- und geldaufwendiger Prozess. Die Durchführung dieser Versuche wird von den Zulassungsbehörden wie der US Food and Drug Administration oder der Agentur der Europäischen Union für die Beurteilung von Arzneimitteln in Europa streng überwacht um sicherzustellen, dass ein Impfstoffkandidat den erforderlichen Sicherheitsnormen entspricht.

Bevor die Impfstoffkandidaten an Menschen getestet werden, werden sie zunächst in Labors und später in verschiedenen Tiermodellen entwickelt und umfassenden Tests unterzogen. Die Daten dieser vorklinischen Studien liefern den Forschern wichtige Informationen darüber, wie ein Impfstoffkandidat wahrscheinlich bei Menschen wirken wird, und werden von den Zulassungsbehörden sorgfältig überprüft, bevor eine Organisation oder ein Unternehmen die Erlaubnis erhält, mit einem klinischen Phase I-Versuch fortzufahren.

Impfstoffentwicklung

Bevor ein Impfstoffkandidat an Tieren getestet wird, werden die Eigenschaften des hergestellten Impfstoffs von Forschern im Labor genau bestimmt – z.B. ob es sich um einen viralen Vektor, eine Proteinuntereinheit oder um einen DNA-basierten Impfstoff handelt, der dem Immunsystem ein HIV-Protein präsentiert. Im Falle von Kandidaten, die virale Vektoren verwenden (siehe VAX September 2004 *Primer* zu *Hintergrund: Virale Vektoren*), verfügen die Wissenschaftler bereits über umfangreiche Kenntnisse, wie sich natürlich vorkommende Viren in biologischer und immunologischer Hinsicht verhalten, sodass sie eine Vorstellung davon haben, wie der Impfstoff bei Menschen funktioniert. Dies ermöglicht es den Forschern eine gut fundierte Hypothese hinsichtlich der Arten der Immunreaktion aufzustellen, die der Impfstoffkandidat wahrscheinlich bei Menschen induziert.

Andere vorklinische Bewertungen

Selbst mit einer starken Hypothese erhalten die Forscher von Laborstudien lediglich eine vage Vorstellung, wie der Impfstoff in dem komplexen Milieu im menschlichen Körper wirken wird.

Um Sicherheit und Immunogenität eines Impfstoffkandidaten beurteilen zu können, müssen die Wissenschaftler daher Tests mit Tieren durchführen. Normalerweise werden Impfstoffkandidaten zuerst an Mäusen und dann an nicht-menschlichen Primaten, meist Rhesusaffen, getestet.

Die Forscher beginnen mit der Verabreichung des Impfstoffkandidaten an die Affen und bestimmen dann die induzierte Immunreaktion. Dazu gehört eine detaillierte Analyse der Zellreaktionen, insbesondere in den T-Zellen, und eine Messung von Höhe und Art der Antikörperreaktion. Basierend auf den Ergebnissen können die Forscher den Impfstoffkandidaten dann verändern, um seine Immunogenität zu verbessern, und ihn nochmals an den Affen testen. Die Arbeit mit Tierversuchen ermöglicht es den Forschern umfangreiche Daten zusammenzutragen, die nicht mit menschlichen Versuchsteilnehmern gesammelt werden können.

Als nächstes bedient sich die Forschung der so genannten „Challenge-Studien“, um die Impfstoffkandidaten zu evaluieren. Bei diesen Studien wird der Impfstoffkandidat Affen verabreicht, die später mit dem SIV (simian immunodeficiency virus) infiziert werden, mit dem sich zahlreiche Arten nicht-menschlicher Primaten auf natürliche Weise infizieren. Challenge-Studien werden nur an Tieren durchgeführt, niemals jedoch an Menschen. Bei dieser Art Studie können die Forscher bestimmen, wie viele Affen durch den Impfstoffkandidaten vor einer Infektion mit SIV geschützt werden. Sie sind auch in der Lage festzustellen, wie lange diese Schutzwirkung anhält, indem sie die Affen später erneut herausfordern, d.h. dem Virus aussetzen. Challenge-Studien können auch Hinweise zur Art der Immunreaktion (spezifische Arten von Antikörpern oder Zellreaktionen) liefern, die für diese Schutzwirkung verantwortlich ist – was auch als Korrelation der Schutzwirkung bezeichnet wird.

Diese Daten liefern den Forschern wichtige Informationen zu den Impfstoffkandidaten und helfen ihnen festzulegen, ob der Kandidat sicher und immunogen genug ist, um ihn in klinischen Versuchen mit Menschen zu testen. Viele der in vorklinischen Studien bewerteten Impfstoffkandidaten werden nie in klinischen Versuchen getestet, weil ihre Immuno-

genität nicht hoch genug ist, um eine Weiterentwicklung zu rechtfertigen.

Defizite

Ein wesentliches Defizit der Tierstudien besteht darin, dass der Impfstoff nicht an HIV getestet werden kann. Die Forscher müssen die Immunogenität des Impfstoffkandidaten auf SIV evaluieren. SIV ist zwar ein eng mit HIV verwandtes, aber dennoch anderes Virus, denn nicht-menschliche Primaten infizieren sich nicht mit HIV. Um eine HIV-Infektion in Menschen genauer nachzustellen, haben Forscher Challenge-Studien mit einem künstlich hergestellten Virus, das sowohl SIV- als auch HIV-Gene enthält und als SHIV bezeichnet wird, durchgeführt. Jedoch wird dies als ein noch weniger aussagekräftiges Modell als SIV allein angesehen um die Wirkung eines Impfstoffs beim Menschen vorauszusagen.

Ein weiteres Defizit besteht darin, dass der Impfstoffkandidat modifiziert werden muss. Um mit dem in den Challenge-Studien verwendeten Virus überein zu stimmen, muss der Impfstoff SIV-Gene anstelle der HIV-Gene enthalten. Die Verwendung eines anderen Challenge-Virus und eines anderen Impfstoffkandidaten in einer anderen Tierart erschwert die präklinische Evaluierung. Dies ist nur eine von vielen Komplikationen, mit denen sich die Forschung bei der Entwicklung eines effektiven AIDS-Impfstoffs auseinandersetzen muss.

Seit vielen Jahren suchen Forscher daher nach besseren Methoden zur Evaluierung von Kandidaten in vorklinischen Studien und besseren Tierstudienmodellen für die HIV-Forschung. Jüngst wurde ein Verfahren entwickelt, bei dem menschliche Zellen in Mäuse transplantiert werden, deren körpereigenes Immunsystem dezimiert wurde. Diese Mäuse sind in der Lage humane Immunzellen zu bilden, die dann mit HIV infiziert werden können. Dieses Verfahren bedarf weiterer Verfeinerung, könnte aber als erster AuswahlfILTER für AIDS-Impfstoffkandidaten durchaus nützlich sein um festzustellen, ob ein Kandidat immunogen genug ist, um in klinischen Versuchen mit Menschen weiteren Tests unterzogen zu werden.

Die Wissenschaftler untersuchen auch die genetischen Faktoren, die es nicht-menschlichen Primaten ermöglichen eine HIV-Infektion abzuwehren. Diese Forschungsarbeit könnte die Wissenschaftler eines Tages in die Lage versetzen, einen HIV-Stamm herzustellen, der ein Tiermodell produktiv zu infizieren vermag, was eine genauere Nachstellung der Infektion beim Menschen ermöglichen würde.