



## Spotlight

### Wichtigkeit der Prävention erkannt

*Diskussion über HIV-Präventionstechnologien erhält Top-Priorität auf internationaler Konferenz*

Die Zahl der Menschen in Entwicklungsländern, die antiretrovirale Therapien (ARV) erhalten, hat sich in den vergangenen Jahren aufgrund der Bemühungen des Global Fund zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria und anderer internationaler Programme wie dem US President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) stetig erhöht. Dennoch bleibt die Anzahl der HIV-Neuinfektionen weiterhin hoch – im vergangenen Jahr wurden vier Millionen Menschen neu infiziert. Aus diesem Grund richtet sich die Aufmerksamkeit nun wieder darauf, die Übertragung des Virus zu verhindern. Die Notwendigkeit der Verbesserung von Präventionsmöglichkeiten wurde auf der von der Internationalen AIDS-Gesellschaft (IAS) vom 13. bis 18. August in Toronto durchgeführten XVI International AIDS Conference, die mit 26.000 Teilnehmern aus aller Welt einen neuen Teilnehmerrekord verzeichnete, deutlich hervorgehoben. Bill Gates sagte in seiner Eröffnungsrede: „Das Ziel einer flächendeckenden Behandlung, oder auch das bescheidenere Ziel einer zumindest prozentualen Erhöhung des Anteils der Personen, die eine Behandlung erhalten, ist nicht erreichbar, wenn wir nicht in der Lage sind die Rate der Neuinfektionen drastisch zu reduzieren.“

Eine Ausdehnung von HIV-Präventionsprogrammen und -forschung auf neue Ansätze zur Verhinderung der Übertragung – wie die Diskussion über Mikrobizide, Zirkumzision von Männern und präexpositionelle Prophylaxe (PrEP; siehe VAX Mai 2006, *Spotlight*-Artikel zu *Behandlung als Prophylaxe*) – prägte in den folgenden Tagen das Bild der Konferenz. Die

Wirksamkeit einiger dieser Ansätze wird weiterhin getestet, doch zeigen sich viele Forscher optimistisch, dass eine Kombination dieser Strategien (zusammen mit anhaltenden Aufklärungsbemühungen) mit zu einer Eindämmung der Epidemie beitragen kann. Es gab kaum einen Sprecher – darunter auch der ehemalige US-Präsident Bill Clinton, der während der ersten Konferenztage mehrmals auftrat –, der nicht die unbedingte Notwendigkeit neuer Präventionstechnologien und letzten Endes eines präventiven Impfstoffs ansprach. „Der Weg zu einem Impfstoff ist steinig“, sagte Clinton.

### Buchstabensuppe

Die Förderung von ABC (Abstinenz, Treue und Kondombenutzung) ist in der HIV-Prävention seit langem ein kontroverses Thema, da sie Frauen, die oft noch nicht einmal in der Ehe in der Lage sind über die Benutzung eines Kondoms zu entscheiden, kaum Optionen geben. Mit der Entwicklung neuer Präventionstechnologien gehen nun auch eine Reihe neuer Prophylaxe-Akronyme einher. Das neuste heißt CBS und steht für Zirkumzision, Barrieremethoden (wie das Diaphragma für Frauen) und Spritzenaustausch und bezeichnet die nächste Palette von Möglichkeiten, von denen die Forscher hoffen, dass sie als Präventionsmethoden aufgegriffen und auf breiter Ebene Anwendung finden werden.

Die Ergebnisse der ersten prospektiven Studie aus Südafrika, die darauf hinweisen, dass die Zirkumzision männlicher Erwachsener das Risiko einer HIV-Übertragung auf Männer reduzieren könnte, wurden vor einem Jahr auf der IAS-Konferenz in Rio de Janeiro (siehe VAX August 2005 *Spotlight*-Artikel zu *Eine umfassende Reaktion*) vorgelegt. Drei weitere Zirkumzisionsversuche finden derzeit in Kenia und Uganda statt. Erste vorläufige Ergebnisse aus zwei dieser, vom US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) gesponserten

Versuche, von denen einer in Uganda und einer in Kenia durchgeführt wird, wurden jüngst von einem Gremium zur Beobachtung der Daten und Sicherheit analysiert. Die derzeit vorliegenden Wirksamkeitsdaten sind nicht ausreichend, um den endgültigen Abbruch der Versuche zu rechtfertigen. Vor Weiterführung der Versuche im September 2007 wurde jedoch die Durchführung einer weiteren Analyse empfohlen.

Zahlreiche Vertreter des öffentlichen Gesundheitswesens, darunter auch das Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), nutzten die Konferenz, um Regierungen und anderen gesellschaftlichen Gruppen nahe zu legen, mit der Empfehlung zu diesem operativen Eingriff an Männern in Regionen mit hohen HIV-Prävalenzraten zu warten, bis weitere Daten vorliegen. Dennoch wurde das Thema des Öfteren von Rednern angesprochen und lieferte häufig die Grundlage lebhafter Diskussionen unter den Teilnehmern.

Mit großer Spannung werden auch die Ergebnisse eines derzeit andauernden Phase III-Versuchs zur Evaluierung der Wirksamkeit des Diaphragmas bei Frauen als Prävention einer HIV-Übertragung erwartet. Gita Ramjee von der HIV Prevention Research Unit in Durban in Südafrika informierte in einer Plenarsitzung über die Fortschritte dieser Studie. Sie berichtete, dass die Aufnahme der Teilnehmer an Standorten in Harare in Simbabwe sowie in Durban und Johannesburg in Südafrika nun abgeschlossen ist.

## In dieser Ausgabe

### Spotlight

- **Wichtigkeit der Prävention erkannt**

### Nachrichten aus aller Welt

- **Phase I-Impfstoffversuch in Russland**
- **AIDS Vaccine Blueprint der IAVI unterstützt innovative Ansätze bei der Evaluierung führender Kandidaten**

### Primer

- **Hintergrund: HIV-Positive, deren Gesundheitszustand sich über lange Zeit nicht verschlechtert (Long-term Nonprogressors)**

Spritzenaustauschprogramme und deren Umsetzung wurden im Rahmen eines Plenargesprächs mit Alex Wodak vom St. Vincent's Hospital in Sydney in Australien besprochen. Wodak berichtete, dass im letzten Jahr 10 % aller weltweiten HIV-Neuinfektionen auf intravenöse Drogenkonsumenten (IDU) entfielen. Das gilt auch für 68 % der Neuinfektionen in der Ukraine, und aus mindestens 10 afrikanischen Ländern, wo die Epidemie in der Vergangenheit fast ausschließlich durch sexuelle Übertragung verbreitet wurde, wird von dieser Art der HIV-Übertragung berichtet. Obwohl Programme zur Schadensbegrenzung, die den Spritzenaustausch oder sichere Injektionseinrichtungen für IDU fördern, zu den laut Wodak „effektivsten Interventionen im HIV/AIDS-Repertoire“ zählen, werden sie weiterhin nicht ausreichend genutzt.

### Die nächste Generation

Die nächste Generation der Präventionsmethoden, die so genannten MTM – Mikrobizide, PrEP (Behandlung von nicht infizierten Personen mit ARV, um einer Infektion vorzubeugen) und Impfstoffe – werden derzeit ebenfalls im Rahmen einiger klinischer Versuche evaluiert. Derzeit befinden sich 5 Mikrobizidkandidaten in großen Wirksamkeitsversuchen, deren Ergebnisse schon im nächsten Jahr erwartet werden, und weitere 14 in vorausgehenden Sicherheitsstudien. „Es wird nicht mehr lange dauern, bis wir wissen, ob Mikrobizide funktionieren oder nicht“, sagte Ramjee.

Derzeit laufen außerdem fünf Versuche zum Test der Wirksamkeit von PrEP bei der Prävention einer HIV-Übertragung (siehe VAX Mai 2006, *Spotlight*-Artikel zu *Behandlung als Prophylaxe*). Leigh Peterson, einer der führenden Wissenschaftler der US-amerikanischen Organisation Family Health International (FHI), präsentierte die ersten vorläufigen Sicherheitsdaten eines PrEP-Versuchs mit Frauen mit hohem HIV-Infektionsrisiko in Ghana. In einer hochaktuellen Präsentation berichtete Peterson, dass mit der Einnahme von Tenofovir, dem in diesem Versuch getesteten ARV-Medikament, bisher keine ernstesten Nebenwirkungen verbunden sind. Er berichtete weiter, dass sich von den 936 an der Studie teilnehmenden Frauen lediglich zwei aus der Tenofovir-Gruppe mit HIV infizierten – im Vergleich zu sechs Frauen aus der Placebo-Gruppe. Aufgrund der geringen Gesamtzahl der Neuinfektionen sind die Forscher allerdings nicht in der Lage eine Schlussfolgerung hinsichtlich der Wirksamkeit dieser Methode zu ziehen.

Eine weitere hochaktuelle Präsentation zu PrEP fand zu einer von Forschern vom

San Francisco Department of Health durchgeführten Umfrage statt, deren Ziel es war die Benutzung von PrEP unter Männern zu ermitteln, die an Schwul/Lesbischen-Veranstaltungen teilnahmen, oder die Kliniken für sexuell übertragbare Krankheiten in San Francisco besuchten. Lediglich einer der 851 Männer, die den Fragebogen zwischen Februar und Juni ausfüllten, gab an bereits PrEP einzunehmen, um einer HIV-Infektion vorzubeugen. Nur 2 % der Teilnehmer gaben an, jemanden zu kennen, der PrEP benutzt. Die meisten der befragten Männer (68 %) gaben an, dass sie bereit wären ARV zur Prävention einer HIV-Infektion zu nehmen, wenn die Sicherheit dieser Methode als erwiesen gelte.

Auch die bei Entwicklung und Tests von AIDS-Impfstoffkandidaten erzielten Fortschritte wurden von den Forschern hervorgehoben. In einer Plenarsitzung zur Dynamik der HIV/AIDS-Impfstoffforschung hob Françoise Barré-Sinoussi vom Institut Pasteur in Paris die 85 Phase I- und II-Versuche hervor, die seit 1987 mit mehr als 30 verschiedenen Impfstoffkandidaten durchgeführt wurden, und fasste die wichtigsten verbleibenden Herausforderungen zusammen.

### Noch nicht optimal

Viele der derzeit in klinischen Versuchen getesteten Impfstoffkandidaten sind lediglich in der Lage HIV-spezifische Zellimmunreaktionen zu induzieren und nicht die neutralisierenden Antikörper, die von den meisten Forschern als notwendige Komponenten der Immunreaktion in einem Impfstoff betrachtet werden, der vollkommenen Schutz vor einer HIV-Infektion gewähren würde. Dies wirft die Frage auf, was von einem Impfstoff zu erwarten ist, der vorrangig Zellimmunität induziert. „Wie die Dinge derzeit stehen, können wir nur auf einen Impfstoff hoffen, der die virale Belastung beeinflusst“, sagte Ronald Veazey vom Tulane National Primate Research Center in den USA. Diese Art Impfstoff wird oft als teilweise wirksamer Impfstoff bezeichnet, da er keine sterilisierende Immunität bietet, die eine HIV-Infektion vollkommen zu verhindern vermag.

Der Krankheitsverlauf HIV-infizierter Personen wird mit über die im Blut zirkulierende Virenmenge bestimmt – was auch als virale Belastung bezeichnet wird. Ein Impfstoff, der in der Lage ist die virale Belastung bei einer mit HIV infizierten Person zu verringern, könnte daher die Zeit verlängern, bis diese Person an AIDS erkrankt (siehe Primer, diese Ausgabe). Eine geringere virale Belastung würde auch die Chancen verringern, dass eine HIV-infizierte Person das Virus weiter an andere

überträgt, was wiederum die Ausbreitung der Epidemie verlangsamen könnte.

Zwei Präsentationen von Lisa Jacobson und Thomas Quinn von der Johns Hopkins University konzentrierten sich darauf, welchen Einfluss ein teilweise effektiver AIDS-Impfstoff, der zwar keinen Schutz vor einer HIV-Infektion bietet, aber die virale Belastung reduziert, auf die Anzahl der HIV-Neuinfektionen haben würde. Die virale Belastung ist der Hauptindikator zur Voraussage einer Mutter-Kind-Übertragung und ein bestimmender Faktor bei sexueller Übertragung – wobei Quinn darauf hinweist, dass dieser Übertragungsweg wesentlich komplexer ist.

In Rakai in Uganda durchgeführte Studien mit diskordanten Paaren (in denen ein Partner HIV-infiziert ist und der andere nicht) zeigten, dass es zu keiner Übertragung zwischen Partnern kam, wenn der HIV-infizierte Partner eine nicht nachweisbare virale Belastung aufwies, d.h. die virale Belastung war mit herkömmlichen Testmethoden nicht messbar. „Sie ist der dominierende Faktor bei der Übertragung“, sagte Quinn. „Wenn wir die Übertragung beeinflussen können, können wir auch die Epidemie unter Kontrolle halten.“

Dies gibt Wissenschaftlern Anlass zu der Hoffnung, dass ein teilweise effektiver Impfstoff helfen könnte den Kurs der Epidemie umzukehren. Laut Quinn würde sogar ein bei der Verringerung der viralen Belastung zu nur 50 % effektiver Impfstoff (0,5-1,0 log) die HIV-Prävalenz in 20 Jahren drastisch reduzieren, wenn gleichzeitig die vorhandenen HIV-Präventionsstrategien verstärkt eingesetzt würden, um einem möglichen erhöhten Risikoverhalten (Verhaltensenthemmung) seitens derer, die den Impfstoff erhalten, entgegenzuwirken.

Zahlreiche Forscher, wie Sally Blower von der University of California in Los Angeles und ihre Kollegen, arbeiten auch an Modellen, die den Effekt von teilweise effektiven AIDS-Impfstoffen auf die Ausbreitung der Epidemie darstellen. Derartige Modelle helfen den Forschern vorauszu-sehen, welchen Einfluss bestimmte Variablen – wie der Grad der Schutzwirkung eines Impfstoffs, die Anzahl der geimpften Personen, die Dauer der Schutzwirkung und die Impfstoff-induzierte Reduzierung der viralen Belastung (die im Verhältnis zu einer Reduzierung der Übertragungswahrscheinlichkeit und verlängerter Überlebenszeit steht) – auf die HIV-Prävalenz hätten.

„Was wir bei den teilweise effektiven Impfstoffen brauchen, ist eine großflächige Abdeckung“, sagt Blower. Basierend auf Inzidenzraten-Modellen aus Gemeinschaften von Männern in San Francisco, die Sex mit anderen Männern haben, berechnete

sie, dass 100 % der Personen in besonders betroffenen Gemeinschaften eine Impfung erhalten müssten, um einen zu 50 % effektiven AIDS-Impfstoff zu erhalten, der die Epidemie in diesen stark betroffenen

Gruppen einzudämmen vermag.

Mit der anhaltenden Ausbreitung der Epidemie wird jedoch der Ruf nach einem präventiven Impfstoff immer lauter, was von Stephen Lewis, dem Sonderbeauf-

tragten des UN-Generalsekretärs für HIV/AIDS in Afrika unterstrichen wurde. Er sagte „ein Impfstoff ist die einzige Möglichkeit, um die Epidemie für immer auszurotten“.

## Nachrichten aus aller Welt

### Phase I-Impfstoffversuch in Russland

Der erste von russischen Wissenschaftlern entwickelte, als Vichrepol bezeichnete AIDS-Impfstoffkandidat befindet sich derzeit in einem klinischen Phase I-Versuch. Eine Beschreibung dieses Kandidaten sowie der Studie wurde in Form von Postern auf der International AIDS Conference in Toronto (siehe *Spotlight*-Artikel, diese Ausgabe) und auf der vom 29. August bis 1. September in Amsterdam durchgeführten AIDS-Impfstoffkonferenz 2006 präsentiert. Bei Vichrepol handelt es sich um einen rekombinanten Proteinimpfstoff, der aus Fragmenten des HIV-Proteins und eines als Polyoxidonium bezeichneten Adjuvans, das bereits in einem zugelassenen Grippeimpfstoff zum Einsatz kommt, besteht.

Der derzeitige klinische Versuch wird mit 15 Teilnehmern durchgeführt, die jeweils 3 intramuskuläre Injektionen des Impfstoffkandidaten in 5 verschiedenen Dosierungen erhalten. Die Dosierung wird erst dann eskaliert, wenn Sicherheit und Verträglichkeit der niedrigeren Dosis feststehen. Bisher wurden zwei der fünf Dosierungen evaluiert, und keine Nebenwirkungen oder Sicherheitsprobleme festgestellt. Das auf der AIDS-Impfstoffkonferenz 06 präsentierte Poster berichtete, dass der Impfstoffkandidat Antikörperreaktionen hervorrief und dass weitere Studien notwendig sind, um seine Sicherheit und Immunogenität zu evaluieren.

Ende letzten Jahres gab es in Russland offiziell 350.000 HIV-Infektionen, und die Epidemie breitet sich weiter mit alarmierender Geschwindigkeit aus. Wie in den meisten anderen Ländern Osteuropas und Zentralasiens entfällt die Mehrheit der HIV-Neuinfektionen in Russland auf intravenöse Drogenkonsumenten. Russland kündigte kürzlich Pläne zur Einrichtung eines Impfstoff-Forschungszentrums für Osteuropa und Zentralasien an, um an Entwicklung und Tests anderer AIDS-Impfstoffkandidaten zu arbeiten (siehe VAX Juli 2006 *Nachrichten aus aller Welt*).

### AIDS Vaccine Blueprint der IAVI unterstützt innovative Ansätze bei der Evaluierung führender Kandidaten

IAVIs bedeutendste Publikation, die *AIDS Vaccine Blueprint 2006: Aktionen zur*

*Stärkung von globaler Forschung und Entwicklung*, wurde am 15. August während der International AIDS Conference in Toronto veröffentlicht ([www.iavi.org/viewfile.cfm?fid=41059](http://www.iavi.org/viewfile.cfm?fid=41059)). Diese alle zwei Jahre erscheinende Publikation umreißt eine Reihe neuer wissenschaftlicher und politischer Initiativen zur Beschleunigung der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs durch die Einbeziehung der Industrie, die Einrichtung von Forschungseinrichtungen und klinischen Versuchsstandorten in Entwicklungsländern. Ausserdem präsentiert die Publikation ein neues Impfstoffentwicklungsmodell, das einen standardisierten Aufbau von Impfstoffkandidaten sowie eine schnellere und häufigere Durchführung von klinischen Versuchen unterstützt. „Die Herausforderungen bei der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs sind enorm“, sagte Seth Berkley, Chief Executive Officer und President von IAVI. „Wir versuchen alle Komponenten zu beschleunigen.“

Die Einbeziehung der Industrie bei der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs gilt für viele Experten als zwingend erforderlich, da ein Großteil der Expertise bezüglich Tests und Herstellung von zugelassenen Impfstoffen in großen pharmazeutischen Unternehmen liegt. Zwar spielen viele Unternehmen eine aktive Rolle in AIDS-Impfstoffforschung und -entwicklung, dennoch fordert der *Blueprint* ein noch stärkeres Engagement.

Eine weitere wichtige, in dem Dokument hervorgehobene Forderung ist die Schaffung von mehr Möglichkeiten zur Durchführung von klinischen Versuchen mit AIDS-Impfstoffen in Entwicklungsländern. Dazu gehört auch die Entwicklung von „Kompetenznetzwerken“ für Forschungs- und klinische Versuche in den von der Epidemie am schwersten betroffenen Ländern. „Wir brauchen mehr Kapazitäten für klinische Versuche und wünschen uns, dass in Entwicklungsländern mehr Impfstoffforschung betrieben wird“, sagt Pontiano Kaleebu, Assistant Director des Uganda Virus Research Institute.

Des Weiteren empfiehlt der *Blueprint* eine Beschleunigung der klinischen Versuche, die Forschern vorläufige Daten zur Wirksamkeit eines Kandidaten früher im Entwicklungsprozess verfügbar machen. Der Vorschlag sieht die gleichzeitige Durchführung mehrerer Phase II-Versuche mit ca. 500 Teilnehmern vor, anstelle eines Phase IIb „Test des Konzepts“-Versuchs mit

bis zu 3000 Teilnehmern. Lediglich die Kandidaten mit einem gewissen Wirksamkeits- und Verbesserungspotential würden dann für weiterführende Versuche zugelassen.



#### 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.



Deutsche  
AIDS-Stiftung

#### 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 abonnieren 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 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](http://www.iavi.org).

Copyright © 2006



## Was können AIDS-Impfstoffforscher von Menschen lernen, die HIV-infiziert sind und dennoch über einen langen Zeitraum kein AIDS entwickeln?

Im Durchschnitt dauert es ungefähr zehn Jahre, bis eine HIV-infizierte Person an AIDS erkrankt. Dieser Prozess geht allmählich vonstatten, indem das Virus die CD4<sup>+</sup> T-Zellen attackiert und zerstört. Bei diesen Zellen handelt es sich um Immunzellen, die ein unentbehrlicher Bestandteil der körpereigenen Immunreaktion auf Pathogene wie Viren und Bakterien sind. Auch andere Mechanismen sind an der allmählichen Erschöpfung dieser Zellen beteiligt. Anfangs werden viele der CD4<sup>+</sup> T-Zellen durch das Immunsystem ersetzt. Dies hat zur Folge, dass die meisten HIV-Infizierten über mehrere Jahre gesund bleiben und nur wenige oder keine Krankheits Symptome haben. Irgendwann beginnt das Immunsystem aber zu versagen und die Anzahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen nimmt langsam ab. Dies geht oftmals mit einer Erhöhung der viralen HIV-Belastung einher, die von Medizinern mittels Quantifizierung der in einer Blutprobe enthaltenen Anzahl der Kopien des Virus gemessen wird.

Eine Person mit einem gesunden Immunsystem hat zwischen 600 und 1200 CD4<sup>+</sup> T-Zellen in einem Milliliter Blut. Wenn die Anzahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen auf unter 200 fällt, wird eine Person klinisch als AIDS-krank definiert. Zu diesem Zeitpunkt wird empfohlen, dass infizierte Personen mit der Einnahme von anti-retroviralen Medikamenten (ARV), die das Virus unterdrücken, beginnen. Meist steigt die Zahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen kurz nach Beginn der ARV-Therapie rasch wieder an, und die virale Belastung sinkt drastisch – oftmals sogar unter die in normalen Tests messbaren Grenzwerte.

Manche HIV-Infizierte sind aber in der Lage das Virus auch ohne ARV-Therapie über einen viel längeren Zeitraum als zehn Jahre unter Kontrolle zu halten. Forscher haben Menschen gefunden, die seit 28 Jahren HIV-infiziert sind und bisher kein AIDS entwickelt haben. Diese Personen werden als Long-term Nonprogressors (HIV-Positive, deren Gesundheitszustand sich über lange Zeit nicht verschlechtert) bezeichnet. Ihre virale Belastung bleibt sehr gering und sie bekommen kein AIDS oder entwickeln die Krankheit wesentlich langsamer. Forscher schätzen, dass 1 % aller mit HIV infizierten Personen Long-term Nonprogressors sind.

Warum einige Personen in der Lage sind das HIV länger unter Kontrolle zu

halten als andere, bleibt bisher ein Rätsel und wird noch dadurch kompliziert, dass unterschiedliche Faktoren bei unterschiedlichen Personen eine Rolle spielen könnten. Verschiedene Charakteristika des Virus oder des genetischen Materials eines Menschen könnten für diesen Unterschied mit verantwortlich sein. Die Forschung befasst sich nun zunehmend mit dem Studium von Long-term Nonprogressors, um herauszufinden, was genau es ihnen ermöglicht ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten. Die AIDS-Impfstoffforscher sind insbesondere an der Feststellung der Art der Immunreaktion interessiert, die für die Verlangsamung des Krankheitsverlaufs verantwortlich ist, denn in der Imitation dieser Reaktion könnte der Schlüssel zur erfolgreichen Produktion eines effektiven Impfstoffs liegen.

Dies könnte sich besonders für teilweise effektive Impfstoffe (siehe *Spotlight*-Artikel, diese Ausgabe) bestätigen – also Impfstoffe, die eine HIV-Infektion nicht gänzlich verhindern, aber die virale Belastung in infizierten Personen senken können. Diese verringerte virale Belastung würde das Risiko einer Weiterübertragung des Virus auf andere reduzieren. Ein teilweise effektiver Impfstoff würde also entscheidend zur Reduzierung der Anzahl der HIV-Neuinfektionen beitragen, und Long-term Nonprogressors könnten wichtige Hinweise bezüglich der Art der Immunreaktion liefern, die ein AIDS-Impfstoff hervorrufen muss, um die virale HIV-Belastung unter Kontrolle zu halten.

### Mögliche Erklärungen

Die Forschung beschäftigt sich bereits seit mehr als 15 Jahren mit dem Studium von Long-term Nonprogressors und hat verschiedene mögliche Erklärungen gefunden, warum manche Menschen besser in der Lage sind HIV unter Kontrolle zu halten als andere. Eine Erklärung ist, dass diese Personen mit einem schwächeren Virus infiziert sind, das weniger imstande ist CD4<sup>+</sup> T-Zellen zu infizieren und abzutöten. Einige Personen sind beispielsweise mit einem HIV-Stamm infiziert, dem ein als Vpr bezeichnetes, virales Schlüsselprotein fehlt, was die Infektion von Zellen erschwert.

Eine andere mögliche Erklärung ist, dass jemand über HIV-resistente CD4<sup>+</sup> T-Zellen verfügt. Es gibt Menschen, die einen bestimmten Rezeptor an der Oberfläche dieser Immunzellen, den das HIV normalerweise benutzt, um in die Zelle einzudringen und diese zu infizieren, nicht besitzen. Die Forscher vermuten auch, dass es andere genetische Eigenschaften geben

könnte, die es den Immunzellen bestimmter Personen ermöglichen effektiver bei der Abwehr und Abtötung von HIV vorzugehen.

Es gibt aber auch zahlreiche Long-term Nonprogressors, die nicht mit einer schwächeren HIV-Form infiziert sind oder nicht über die bekannten genetischen Eigenschaften verfügen, die die Resistenz gegen das Virus erhöhen. Die Forscher haben sich eingehend mit diesen Menschen beschäftigt um herauszufinden, ob deren Immunsysteme auf irgendeine Art und Weise in der Lage sind eine effektivere Immunreaktion auf HIV aufzubauen. Bis jetzt konnten keine Unterschiede in den Immunreaktionen von Long-term Nonprogressors und Personen mit einem schnelleren AIDS-Krankheitsverlauf festgestellt werden.

### Elite-Controller

Um dieses Puzzle lösen und die zur Kontrolle der HIV-Infektion wichtige Immunreaktion identifizieren zu können, haben sich nun einige Wissenschaftler zu einem Team zusammengeschlossen, das spezifische Gruppen von Long-term Nonprogressors (die als Elite- oder Virämie-Controller bezeichnet werden) untersucht. Bei Elite-Controllern handelt es sich um HIV-infizierte Personen, die ohne ARV-Therapie eine als nicht nachweisbar definierte virale Belastungen beibehalten (< 50 Viruskopien pro ml Blut). Ungefähr einer unter 300 HIV-Infizierten gilt als Elite-Controller. Virämie-Controller sind infizierte Personen, die ohne ARV-Therapie eine virale Belastung von unter 2000 Kopien/ml Blut beibehalten.

Bruce Walker und seine Kollegen von der Harvard Medical School arbeiten derzeit mit anderen AIDS-Impfstoffforschern zusammen, um eine Gruppe von 1000 Elite- und Virämie-Controllern aus allen Teilen der Welt zusammenzustellen. Schätzungen zufolge gibt es allein in den USA ungefähr 2000 – von denen die meisten gar nicht wissen, dass sie es sind. Basierend auf den vom Human Genome Project zusammengetragenen Informationen, in denen Tausende menschliche Gene erfolgreich katalogisiert wurden, planen die Wissenschaftler die Analyse der immunologischen und genetischen Eigenschaften dieser Menschen. Durch einen Vergleich dieser Informationen mit einer größeren Controller-Kohorte hoffen die Forscher die spezifischen Gene oder Immunreaktionen identifizieren zu können, die es einigen Menschen ermöglichen ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten. Dies wird hoffentlich wichtige Anhaltspunkte für die künftige Konzeption eines AIDS-Impfstoffs liefern.