



## Spotlight

### Forschung stellt sich der Herausforderung

*AIDS-Impfstoffkonferenz 2008 hinterlässt Fragen, aber auch Entschlossenheit*

Die diesjährige AIDS-Impfstoffkonferenz, die vom 13. – 16. Oktober in Kapstadt, Südafrika, stattfand, war sowohl aus politischer als auch aus wissenschaftlicher Sicht von großer Bedeutung. Es war das erste Mal, dass die Jahreskonferenz in einem afrikanischen Land stattfand, und Lynn Morris, Konferenzleiterin und Leiterin der AIDS-Forschung am National Institute for Communicable Diseases in Johannesburg, wies bei der Eröffnung der Konferenz auf die besondere Wichtigkeit des Austragungsortes Südafrika hin. „Nirgends ist der Bedarf für einen Impfstoff größer als hier“, sagte sie und fügte hinzu, dass diese Konferenz ein wichtiges Signal sendet, dass „wir nicht aufgeben“.

Politisch noch signifikanter waren die Kommentare der südafrikanischen Gesundheitsministerin Barbara Hogan. Nach nur zwei Wochen im Amt hielt Hogan eine ihrer ersten öffentlichen Reden vor den annähernd 1.000 Konferenzdelegierten. „Wir wissen, dass HIV AIDS verursacht“, sagte sie und stellte damit sofort ihre Position klar. „Die Wissenschaft von HIV und AIDS gehört zu den am meisten erforschten Dingen auf dem Gebiet der Medizin.“ Hogan lobte die Konferenzorganisatoren auch dafür, dass sie das Treffen nach Südafrika geholt hatten. „Die Wahl des Zeitpunkts dieser Konferenz steht im Einklang mit einem erneuerten Interesse an der HIV-Prävention in diesem Land. Für die Regierung und die Menschen Südafrikas kann es derzeit keine wichtigere Konferenz geben.“ Sie rief zu evidenzbasierter öffentlicher Gesundheitsaufklärung

sowie zur Entwicklung evidenzbasierter HIV-Präventionsmittel auf, die ihrer Ansicht nach von entscheidender Bedeutung sind, um den Verlauf der Epidemie zu verändern, und bestätigte das Engagement Südafrikas zur Durchführung klinischer Studien mit Impfstoffen. Hogans Kommentare standen in krassem Gegensatz zu denen ihres Amtsvorgängers und wurden von nachfolgenden Rednern gepriesen.

Aus wissenschaftlicher Sicht war die diesjährige Konferenz bedeutsam, da sie die erste war nach dem unerwarteten Scheitern von Mercks Adenovirus Serotyp 5 (Ad5) Vektorbasierten Impfstoffkandidaten (MRKAd5) in der STEP-Studie im vergangenen Herbst unmittelbar nach der Konferenz 2007. Seitdem hat sich die AIDS-Impfstoffforschung drastisch verändert. „Das gesamte Treffen stand im Zeichen der misslungenen STEP-Studie“, sagte Edward Rybicki, ein Professor der Mikrobiologie an der University of Cape Town. Die diesjährige Konferenz bot Forschern, klinischem Versuchspersonal und Aktivisten die Möglichkeit, die neuesten Daten der STEP-Studie – sowie der Phambili-Studie (der zweiten Phase IIB-Studie zum Test des Konzepts mit MRKAd5, die in Südafrika durchgeführt wurde) – einzusehen. Die Forscher diskutierten auch einige der im Raum stehenden Fragen zum Potential von T-Zell-Impfstoffkandidaten nach dem Scheitern von MRKAd5.

#### Die resultierenden Daten

Von großem Interesse auf der Konferenz waren natürlich die aus der STEP-Studie resultierenden Daten. Seit Bekanntgabe der Ergebnisse letzten September sind diese praktisch – zumindest in einigen Kreisen – zum Allgemeinwissen geworden. Anthony Fauci, Direktor des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) an den US National Institutes of Health (NIH), sagte in seiner Grundsatzpräsentation: „Sogar die Gärtner am NIH kennen die drei [zentralen] Punkte der STEP-Studie.“

Julie McElrath, Direktorin des Vaccine and Infectious Disease Institute am Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) in Seattle, skizzierte die gemachten Fortschritte anhand einer Analyse der STEP-Daten in einem Plenarvortrag. Sie bemerkte zunächst, dass nur 31 % der Impfstoffempfänger der STEP-Studie nach drei Impfungen mit MRKAd5 HIV-spezifische zellständige Immunantworten hatten (einschließlich CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen; siehe VAX Juli 2008 *Sonderausgabe, Hintergrund: Das Immunsystem und AIDS-Impfstoffstrategien*). In einem Vortrag während der Eröffnungssitzung der Konferenz sagte Stanley Plotkin, Sonderberater des Chief Executive Officer von Sanofi Pasteur, dass derartige Daten seiner Meinung nach darauf hinweisen, dass das Scheitern des Kandidaten darauf zurückzuführen sein könnte, dass keine Immunantworten induziert wurden. „Die Antworten waren inadäquat“, sagte er.

In der Tat fanden McElrath und Kollegen, als sie die von MRKAd5 induzierten T-Zellenreaktionen mit denen einer Gruppe von Longterm-Nonprogressors (LTNP) verglichen (LTNPs sind Menschen, die trotz HIV-Infektion fähig sind, das Virus oder den Verlauf der Krankheit für einen längeren Zeitraum ohne die Hilfe antiretroviraler Therapie unter Kontrolle zu halten), dass die durchschnittliche Menge Impfstoff-induzierter CD8<sup>+</sup> T-Zellenreaktionen in den STEP-Studienteilnehmern 43 % niedriger war als der Durchschnitt in HIV-infizierten LTNP. „Wenn wir versuchen die Reaktionen in diesen Personen nachzuahmen, dann sind wir noch nicht am Ziel“, sagte McElrath.

## In dieser Ausgabe

### Spotlight

- **Forschung stellt sich der Herausforderung**

### Nachrichten aus aller Welt

- **Neues Forschungszentrum für neutralisierende Antikörper gegründet**
- **Nobelpreis für Entdeckung des HIV verliehen**

### Primer

- **Hintergrund: Tiermodelle der HIV-Infektion**

Eine der beunruhigenden Beobachtungen der STEP-Studie war, dass bestimmte Untergruppen von geimpften Teilnehmern ein erhöhtes HIV-Infektionsrisiko zu haben schienen, wenn sie auf natürliche Weise mit dem Virus in Berührung kamen – Teilnehmer an Impfstoffstudien werden dem HIV nie vorwiegend ausgesetzt. Die Teilnehmer mit dem größten Risiko waren unbeschnittene Männer, die über eine bereits bestehende Immunität gegen Ad5 verfügten. Ad5 ist ein gewöhnlich zirkulierender Typ des Erkältungsvirus, der in MRKAd5 als Vektor zum Transport der nicht-infektiösen HIV-Fragmente in den Körper eingesetzt wurde, in der Hoffnung, dass er eine Immunantwort auf HIV auslösen würde (siehe *VAX* September 2004 *Primer* zu *Hintergrund: Virale Vektoren* und *VAX* September 2007 *Sonderausgabe*). Personen, die diesem Erkältungsvirus (das in vielen Teilen der Welt prävalent ist) früher bereits ausgesetzt waren, verfügen normalerweise über Ad5-spezifische neutralisierende Antikörper, und in der STEP-Studie war die Wahrscheinlichkeit für Personen mit höheren Ad5-Antikörperkonzentrationen vor der Impfung höher, sich mit HIV zu infizieren.

Bisher waren die Forscher nicht in der Lage diese Beobachtungen zu erklären. In der Zwischenzeit suchen sie weiter nach anderen Auswirkungen, die MRKAd5 auf den Krankheitsverlauf in geimpften Teilnehmern haben könnte. Holly Janes, eine Mitarbeiterin des Biostatistikprogramms am FHCRC, präsentierte in einem brandaktuellen Beitrag erstmals Daten aus einer Untergruppe männlicher Teilnehmer der STEP-Studie, die sich trotz Impfung durch natürlichen Kontakt mit dem Virus mit HIV infiziert haben. In der von Janes analysierten Gruppe hatten 33 Personen ein inaktives Placebo und 40 MRKAd5 erhalten. Von diesen Teilnehmern hatten 25 bereits mit einer antiretroviralen Therapie zur Behandlung ihrer HIV-Infektion begonnen. Janes berichtete, dass es keinen entscheidenden Unterschied in der mittleren viralen Belastung (einer Maßeinheit der Menge von im Blut zirkulierendem HIV) zwischen den von ihr analysierten Impfstoff- und Placeboempfängern gab, bevor sie ihre Therapien begannen. Die Personen beider Gruppen begannen ungefähr zur gleichen Zeit mit der Behandlung. Die CD4<sup>+</sup> T-Zellenzahlen (ein Marker der Gesundheit des Immunsystems) waren vor der Behandlung bei Impfstoff- und Placeboempfängern ebenso ähnlich, woraus Janes schloss, dass es keine Beweise dafür gibt, dass der Impfstoff den HIV-Krankheitsverlauf beschleunigt.

Auch wenn die Gründe für das Scheitern von MRKAd5 weiterhin unbekannt sind und möglicherweise nie vollkommen geklärt werden, sagte McElrath, dass die an der

STEP-Studie beteiligten Wissenschaftler weitere Fortschritte bei der Bestimmung des Grades der Immunantwort gemacht haben, die eine zelluläre Immunität induzierender Impfstoffkandidat erreichen muss. „Es lässt sich viel lernen [aus der STEP-Studie]“, sagte Fauci, „und es gibt Wissenschaftler, die genau dies tun“.

### Phambili-Daten

Glenda Gray, Executive Director der Perinatal HIV Research Unit in Soweto, Südafrika, präsentierte die bisher aus der Phambili-Studie gesammelten Daten. Als die Immunisierungen im Rahmen dieser Studie letzten September ausgesetzt wurden, waren 801 Teilnehmer – die Hälfte davon Frauen –

---

## ***Für die Regierung und die Menschen Südafrikas kann es derzeit keine wichtigere Konferenz geben.***

**Barbara Hogan**

---

für die Studie eingeschrieben. Während es sich bei den Teilnehmern der STEP-Studie hauptsächlich um Männer handelte, die Sex mit Männern haben, bestand ein Ziel der Phambili-Studie darin, mindestens 50 % Frauen zu rekrutieren, um die Wirksamkeit des Kandidaten bei primär heterosexueller HIV-Übertragung zu evaluieren.

Bei Einstellung der Immunisierungen hatten 66 % der 400 Teilnehmer der Impfstoffgruppe zwei und 7 % alle drei Impfungen erhalten. Gray berichtete, dass unter den 801 Phambili-Teilnehmern bisher 29 HIV-Infektionen aufgetreten sind, die aus natürlichem Kontakt mit dem Virus resultieren. Von diesen Infektionen entfallen 17 auf die Impfstoffempfänger und 12 auf Teilnehmer, die Placebo erhalten hatten.

Ähnlich wie bei der STEP-Studie traten die meisten der HIV-Infektionen unter den Teilnehmern der Phambili-Studie in Teilnehmern mit bestehender Antikörperimmunität gegen den Ad5-Vektor auf. In der Phambili-Studie ereigneten sich 16 der 17 Infektionen in der Impfstoffgruppe und 9 der 12 Infektionen in der Placebogruppe in Teilnehmern mit hohen Ad5-Antikörper-

konzentrationen.

Ein weiterer, unter den STEP-Studienteilnehmern mit einem erhöhten HIV-Infektionsrisiko assoziierter Risikofaktor war die Unbeschnittenheit. Von den sieben HIV-Infektionen in männlichen Teilnehmern der Phambili-Studie entfallen sechs auf unbeschnittene Männer – vier aus der Impfstoff- und zwei aus der Placebogruppe.

Gray bemerkte, dass die Entscheidung, den Teilnehmern der Phambili-Studie mitzuteilen, ob sie den Impfstoff oder das Placebo erhalten hatten – ein als Entblindung bezeichneter Prozess –, signifikante Auswirkungen auf die Studienergebnisse hatte. Seit der Entblindung der Studie vor einem Jahr sind keine neuen HIV-Infektionen unter den Impfstoffempfängern aufgetreten. Zum Zeitpunkt der Entblindung wurde den Teilnehmern, die MRKAd5 erhalten hatten, mitgeteilt, dass sie durch den Impfstoffkandidaten möglicherweise eine erhöhte Suszeptibilität für eine HIV-Infektion haben. Da die Entblindung offensichtlich einen Einfluss auf die Phambili-Daten hatte, lehnte Gray einen Vergleich der Ergebnisse der Phambili- und der STEP-Studie ab.

### **Debatte über zukünftige Wirksamkeitsstudien**

Auf der diesjährigen Konferenz gab es auch organisierte Debatten, in denen Gruppen von Forschern unterschiedliche zentrale Fragen diskutierten, die die AIDS-Impfstoffforschung gegenwärtig dominieren. Eine davon befasste sich mit der Frage, ob weitere Kandidaten, die lediglich zellständige Immunität und keine Antikörperreaktionen induzieren, nach dem Scheitern von MRKAd5 weiter in Wirksamkeitsstudien untersucht werden sollten. In dieser Sitzung konfrontierten Gary Nabel, Direktor des Vaccine Research Center (VRC) am NIAID, und David Watkins, Professor an der University of Wisconsin-Madison, Dennis Burton, Professor der Immunologie am Scripps Research Institute in Kalifornien und wissenschaftlicher Direktor des kürzlich gegründeten HIV Neutralizing Antibody Center (siehe *Nachrichten aus aller Welt*, diese Ausgabe).

Ursprünglich war die Debatte geplant worden, als Fauci sich noch überlegte, ob das NIAID eine Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts mit einem Prime/Boost-Regime (ein DNA-Impfstoffkandidat gefolgt von einem Ad5-Kandidaten ähnlich MRKAd5, entwickelt von VRC-Forschern) finanzieren sollte oder nicht. Diese Studie wurde nach Veröffentlichung der Ergebnisse der STEP-Studie zunächst verschoben, und im Juli wurde das vorgeschlagene Phase IIb-Studiendesign, genannt PAVE 100, dann von Fauci zurückgewiesen (siehe *VAX* Juli 2008

Spotlight-Artikel, *AIDS 2008: Die Impfstoffforschung verändert sich*). Das NIAID erwägt weiterhin die Durchführung einer kleineren Studie, die Steven Self, Direktor für Statistik- und Datenmanagement am HIV Vaccine Trials Network „Umgestaltung der Umgestaltung von PAVE“ nannte.

Das Protokoll für eine kleinere Studie, die sich noch in der Entwicklung befindet, würde nur die Fähigkeit der Kandidaten

evaluieren, die virale Belastung in Personen zu verringern, die sich trotz Impfung mit HIV infiziert haben.

Nabel aber argumentierte, dass Wirksamkeitsstudien mit T-Zellenimpfstoffen weiter durchgeführt werden und eine „ausreichende Größe“ haben sollten, damit sich feststellen lässt, ob diese Kandidaten in der Lage sind, eine HIV-Infektion zu verhindern oder die virale Belastung zu verringern.

Burton war anderer Meinung. Er sagte, es „gibt im Moment zu viele Ungewissheiten“, um große Studien mit zellständigen Immunitätskandidaten zu rechtfertigen. Stattdessen sprach er sich für kleinere Studien aus, die als Screening-Test-of-Concept-Studien bezeichnet werden, weniger Teilnehmer umfassen und nur die Fähigkeit eines Kandidaten zur Verringerung der viralen Belastung untersuchen. —*Kristen Kresge*

## Nachrichten aus aller Welt

### Neues Forschungszentrum für neutralisierende Antikörper gegründet

Ein neues Forschungszentrum, das sich mit der Entwicklung von AIDS-Impfstoffkandidaten beschäftigt, die breit wirkende neutralisierende Antikörper gegen HIV hervorrufen, wurde jüngst vom Scripps Research Institute und von der IAVI gegründet. Das neue HIV Neutralizing Antibody Center befindet sich auf dem Gelände von Scripps in Kalifornien und wurde mit 30 Mio. US-Dollar von der IAVI finanziert. Damit wird die existierende Zusammenarbeit zwischen den beiden Institutionen weiter ausgebaut. Das Zentrum wird Forscher aus verschiedenen Forschungsgebieten zusammenbringen, um an der Lösung des wohl größten biologischen Problems zu arbeiten, das der Entwicklung eines präventiven AIDS-Impfstoffs im Wege steht und darin besteht herauszufinden, wie neutralisierende Antikörper gegen HIV durch eine Impfung induziert werden können. Diese Y-förmigen Moleküle binden sich an das HIV und deaktivieren es. Dadurch hindern sie das Virus daran, wichtige Zellen des Immunsystems zu infizieren (siehe *VAX* Juli 2008 Sonderausgabe, *Hintergrund: Das Immunsystem und AIDS-Impfstoffstrategien*).

Keiner der in klinischen Studien getesteten AIDS-Impfstoffkandidaten oder Forschungsansätze hat bisher neutralisierende Antikörper gegen HIV induziert. Dennoch wird angenommen, dass sie eine wichtige Rolle in vielen – wenn nicht allen – derzeit zugelassenen Impfstoffen gegen andere Viren und Bakterien spielen und dass sie auch für der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs, der die Übertragung des Virus effektiv blockieren kann, wichtig sind. „Wir sind gespannt und hoffen, dass diese Kollaboration mit dazu beitragen wird, uns der Entwicklung eines Impfstoffs näher zu bringen, der die AIDS-Pandemie beenden wird“, sagt Seth Berkley, Präsident und Chief Executive Officer der IAVI.

Die am neuen HIV Neutralizing Antibody Center tätigen Forscher werden neutralisierende Antikörper von HIV-infizierten Perso-

nen identifizieren und dann versuchen, die Immunogene (nicht infektiöse Teile des Virus) zu bestimmen, die in der Lage sind, diese Antikörper zu induzieren. Wissenschaftler angliedert an das Neutralizing Antibody Consortium (NAC), einem internationalen Konsortium von Forschern, das 2002 von der IAVI etabliert wurde, werden sowohl mit den Forschern des HIV Neutralizing Antibody Center als auch mit Wissenschaftlern von IAVIs eigenem Forschungs- und Entwicklungsprogramm zusammenarbeiten.

Dennis Burton, ein Immunologieprofessor am Scripps Research Institute und wissenschaftlicher Direktor des HIV Neutralizing Antibody Center, sagt, die Forscher werden sich in „unbekannte Gewässer“ wagen, die hoffentlich einen besseren Einblick in die Mechanismen bieten, die Impfstoffe befähigen, Menschen vor Infektionen zu schützen.

„Das HIV Neutralizing Antibody Center wird eine große Hilfe für das Forschungsgebiet sein“, sagt Barton Haynes, Direktor des Duke Human Vaccine Institute und des Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology an der Duke University. „Wir dürfen angesichts dieses Problems nicht aufgeben, und die Finanzierung dieses Zentrums ist ein Signal des erneuerten Engagements.“ — *Regina McEnery*

### Nobelpreis für Entdeckung des HIV verliehen

Der diesjährige Nobelpreis für Physiologie oder Medizin wurde an die französischen Forscher Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier für die Entdeckung des HIV sowie an den deutschen Forscher Harald zur Hausen für die Entdeckung des humanen Papillomavirus (HPV) verliehen. HPV wird mit Gebärmutterhalskrebs, der zweithäufigsten Krebsart in Frauen, in Verbindung gebracht (siehe *VAX* Februar 2006 *Spotlight*-Artikel, *Zervixkrebsimpfstoffe*). Die drei Forscher teilen sich das Preisgeld in Höhe von 1,4 Mio. US-Dollar.

Barré-Sinoussi und Montagnier entdeckten das heute als HIV bezeichnete Retrovirus 1983, nur zwei Jahre nach den ersten Berichten, in denen Fälle beschrieben wurden, die heute unter AIDS geführt werden. Diese wichtige Entdeckung bereitete den Weg

für die Entwicklung von Methoden zum Nachweis und zur Diagnose der HIV-Infektion und führte letztendlich zur Entwicklung antiretroviraler Medikamente zur Behandlung von HIV. —*Andreas von Bubnoff*



#### Geschäftsführende Redakteurin

Kristen Jill Kresge

#### Wissenschaftsredakteur

Andreas von Bubnoff, PhD

#### Wissenschaftsredaktion

Regina McEnery

#### Produktionsleiterin

Nicole Sender

#### Editor at Large

Simon Noble, PhD

Primer von Regina McEnery.



#### KOSTENFREIE ABONNEMENTS:

Um ein **KOSTENLOSES** Abonnement für **VAX** per E-Mail zu erhalten oder Ihre Abonnementdetails zu ändern, besuchen Sie bitte [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org) und klicken auf den entsprechenden Link im gelben Feld links oben. Wenn Sie Druckausgaben von **VAX** zur Verteilung bzw. Verwendung im Rahmen Ihrer Programme erhalten möchten, können Sie Ihre Anfrage unter dem gleichen Abonnement-Link eingeben.

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: [www.iavireport.org](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 © 2008

## Welche Grenzen weisen Tiermodelle auf, die in der Forschung verwendet werden, um AIDS-Impfstoffkandidaten zu evaluieren?

Bei der Suche nach Behandlungs- und Präventionsmitteln gegen Pathogene wie HIV verwenden die Wissenschaftler oftmals Tiermodelle, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie das Virus eine Infektion etabliert und Krankheit verursacht. Durch die Untersuchung von Infektionen mit dem Simian Immunodeficiency Virus (SIV) – einem Affenvirus, das ähnlich, aber nicht identisch dem HIV ist und viele Arten nicht-menschlicher Primaten infiziert – konnte die Forschung zahlreiche Hinweise zur Übertragung des Virus, den Vorgängen nach der Infektion und den Kennzeichen des Krankheitsverlaufs (Pathogenese) erlangen. Aus der Forschungsarbeit mit SIV-Infektionen in nicht-menschlichen Primatenarten, die fähig sind, die SIV-Infektion erfolgreich unter Kontrolle zu halten und kein Affenäquivalent des AIDS zu entwickeln, lassen sich ebenfalls viele Informationen gewinnen (siehe *VAX* September 2008 *Primer zu Hintergrund: Kontrolle der Virusreplikation*).

Tiermodelle eignen sich auch hervorragend zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit neuer Medikamente oder Impfstoffkandidaten und dienen als Brücke zwischen Laborevaluierung und klinischen Studien mit menschlichen Versuchsteilnehmern. Allerdings hat es sich als schwierig erwiesen, ein Tiermodell für HIV zu finden. Das Virus infiziert und verursacht Krankheit ausschließlich in Menschen, was es der Wissenschaft erschwert, potentielle AIDS-Impfstoffkandidaten zu evaluieren.

### SIV und SHIV im Vergleich

Dennoch gibt es viele Gemeinsamkeiten zwischen HIV und SIV, und die meisten Forscher sind sich darüber einig, dass die Untersuchung von SIV-Infektionen in nicht-menschlichen Primaten, insbesondere Rhesusaffen, das bisher beste Modell für HIV-Infektionen in Menschen ist. Die SIV-Infektion in Rhesusaffen zeigt normalerweise einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie HIV. SIV-infizierte Rhesusaffen haben sehr hohe Virenmengen im Blut und verzeichnen einen ausgeprägten Rückgang der Anzahl an CD4<sup>+</sup>-Zellen – den wichtigen Immunzellen, die die Hauptangriffsziele sowohl von SIV als auch von HIV sind. Um aber AIDS-Impfstoffkandidaten in Affen evaluieren zu können, müssen die Forscher die

Kandidaten so rekonstruieren, dass sie nicht-infektiöse Fragmente des SIV – und nicht des HIV – enthalten.

Aufgrund dieser Einschränkung haben Forscher Viren konstruiert, die das HIV nachahmen. Diese Hybridviren, genannt SHIV, sind eine Kombination aus SIV und HIV. Ursprünglich wurde angenommen, dass SHIV ein besseres Virus für die Evaluierung der Wirksamkeit von AIDS-Impfstoffkandidaten in nicht-menschlichen Primaten sei, da es Teile des HIV enthält. Dies ist bisher allerdings nicht der Fall.

So zeigte Mercks Adenovirus Serotyp 5 (Ad5)-basierter Impfstoffkandidat, genannt MRKAd5, eine gewisse Wirksamkeit gegen SHIV in nicht-menschlichen Primatenstudien. Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht bestätigt, als der Impfstoffkandidat in der STEP-Studie – einer Phase IIb-Studie zum Test des Konzepts mit 3.000 Teilnehmern – getestet wurde. Der Ad5-Kandidat hatte keinen Effekt auf die Virenmengen in geimpften Studienteilnehmern, die sich später durch natürlichen Kontakt mit HIV infizierten. Dies weist darauf hin, dass das SHIV-Modell in Rhesusaffen nicht voraussagend für die Reaktion in Menschen ist. Vorklinische Studien mit MRKAd5 in Affen zeigten, dass es keine Wirksamkeit gegen SIV hatte, was nahe legt, dass dies ein akkurateres Modell für die Evaluierung der Impfstoffwirksamkeit ist.

Die Ergebnisse der STEP-Studie haben unter Forschern eine Debatte über die Rolle nicht-menschlicher Primatenstudien in der AIDS-Impfstoffforschung und -entwicklung entfacht, wobei einige argumentieren, dass das SIV-/Affenmodell einen gewissen Grad an Wirksamkeit zeigen sollte bevor ein AIDS-Impfstoffkandidat in klinischen Studien evaluiert wird (siehe *Spotlight*-Artikel, diese Ausgabe).

### Supermäuse

In der Zwischenzeit beschäftigt sich die Forschung auch mit anderen Tiermodellen, die bei der Evaluierung von AIDS-Impfstoffkandidaten von Nutzen sein könnten. Mäuse gehören zu den am häufigsten verwendeten Tiermodellen in der medizinischen Forschung. Allerdings ist ihr Einsatz in der HIV-Forschung erheblich eingeschränkt, da auch sie nicht mit HIV infiziert werden können. Dies könnte sich jedoch ändern. Die Forschung entwickelt derzeit Mäuse, die mit HIV infiziert werden können.

Dieses neue Tiermodell bedient sich genetisch manipulierter Mäuse, die kein eigenes

Immunsystem haben und in die sich daher menschliche Zellen transplantieren lassen. Die menschlichen Zellen entwickeln sich dann in den Mäusen und bauen ein menschliches Miniaturimmunsystem auf. Diese so genannten humanisierten Mäuse befinden sich seit Jahrzehnten in der Entwicklung und im Laufe der Zeit konnten die Forscher die Immunsysteme entscheidend verbessern. Die letzte Serie der in Entwicklung befindlichen humanisierten Mäuse lässt sich mit HIV infizieren und entwickelt Immunantworten auf das Virus, die den in HIV-infizierten Menschen recht ähnlich sind.

Diese humanisierten Mausmodelle werden nun verwendet, um die Übertragung und Pathogenese von HIV zu untersuchen und die Wirksamkeit neuer antiretroviraler Medikamente zur Behandlung von HIV-Infektionen zu evaluieren. Da die Immunantworten auf HIV aber sehr komplex sind, müssen die Forscher weitere Feinabstimmungen am humanisierten Mausmodell vornehmen, ehe es als zuverlässiger vorklinischer Screen für AIDS-Impfstoffkandidaten vor Freigabe für klinische Phase I-Studien eingesetzt werden kann.

Auch nach weiterer Optimierung wird das humanisierte Mausmodell jedoch noch Einschränkungen haben. Ein entscheidendes Problem ist die kleine Größe der Maus im Vergleich zum Menschen. Eine Schlüsselkomponente des menschlichen Immunsystems ist die Wanderung der verschiedenen Immunzellen innerhalb des Körpers, und dies wird sich in der kleinen Maus erheblich unterscheiden. Die Forscher müssen den Mäusen auch kleinere Blutproben entnehmen, was die Analysierbarkeit der Immunantworten in diesen Tieren einschränkt.

### Jenseits der Mäuse

Einige Forscher erkunden auch die Verwendung von menschlichem Gewebe, das im Labor und nicht in einem lebenden Organismus kultiviert wurde, um die von verschiedenen Impfstoffkandidaten induzierten Immunantworten zu evaluieren. Diese Methode wird als ein *in vitro*-Immunsystem bezeichnet, und auch sie könnte in Zukunft eingesetzt werden, um eine vorklinische Evaluierung der AIDS-Impfstoffkandidaten vorzunehmen. Bis dahin wird wohl das nicht-menschliche Primaten-/SIV-Modell das bevorzugte Tiermodell bei der Evaluierung von AIDS-Impfstoffkandidaten bleiben.