

Spotlight

HIV-Prävention ist ein Staffellauf

Forscher auf der International AIDS Conference konzentrierten sich auf Langzeitbemühungen, um HIV-Ausbreitung unter Kontrolle zu halten

Wenn es etwas gibt, was den Forschern bei ihrer Suche nach einem sicheren und effektiven AIDS-Impfstoff klar geworden ist, dann ist es die Tatsache, dass das Virus seinen Opfern – oder der Wissenschaft – nicht viel Zeit gibt, um eine erfolgreiche Abwehr aufzustellen.

Innerhalb von sechs Tagen nach dem Kontakt mit dem HIV – das entspricht der Zeit, für die sich die ca. 25.000 Forscher, Mediziner und Aktivisten auf der 17. internationalen Aids-Konferenz in Mexiko-Stadt, 3.-8. August, versammelt hatten – überwindet das Virus die anfänglichen Abwehrmechanismen des Körpers, breitet sich dann rapide über das Blut aus und macht HIV zum biologischen Äquivalent eines außer Kontrolle geratenen Zuges.

Dieses frühe und dennoch kritische Kapitel im Lebenszyklus des Virus wurde auf der betriebsamen Konferenz in einer Reihe der Schlüsseldiskussionen aufgegriffen. „Wir bezeichnen das [diese sechs Tage] als ein Fenster der Verwundbarkeit“, sagte Anthony Fauci, Direktor des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), der über neue Wege in der HIV-Präventionsforschung sprach. „Aber [diese Tage] können auch zu einem Fenster der Möglichkeit werden“, fügte er hinzu. „Unser Erfolg oder Misserfolg mit Impfstoffen, sowie mit unserer Fähigkeit, letztendlich HIV zu kontrollieren [und] vielleicht sogar zu heilen, wird in dieser sehr kurzen Zeitspanne liegen.“

Die jüngsten Rückschläge auf dem Gebiet der HIV-Prävention sowie aktuelle Statistiken zur Virus-Ausbreitung ließen die Präventionsforschung bei vielen Diskussionsrunden der

diesjährigen Konferenz an die vorderste Front rücken, was die Teilnehmer einmal mehr daran erinnerte, warum Impfstoffe und andere biomedizinische Methoden zur Verhinderung einer HIV-Übertragung eine enorme – und bisher unüberwindbare – Herausforderung für die Wissenschaft darstellen. Hauptsächlich konzentrierte man sich dabei auf Impfstoffe, Mikrobizide und orale präexpositionelle Prophylaxe (PrEP) sowie die Implementierung von sicheren Beschneidungsprogrammen für Männer.

Ein klareres Bild der Epidemie

Obwohl im letzten Jahrzehnt sowohl bei der Entwicklung neuer antiretroviraler Medikamente (ARV) als auch bei der Bereitstellung von ARV-Therapien an mehr mit HIV/AIDS lebende Menschen große Fortschritte gemacht wurden, sind viele Länder weniger erfolgreich bei der Kontrolle der Ausbreitung neuer Infektionen – insbesondere in Bevölkerungsgruppen mit hohem Infektionsrisiko. Die US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) veröffentlichten auf der Konferenz aktualisierte HIV-Inzidenzschätzungen, die zeigen, dass die jährliche Anzahl an Neuinfektionen in den USA um mehr als 16.000 höher liegt als die geschätzten 40.000 Neuinfektionen pro Jahr, die seit Mitte der 1990er Jahre regelmäßig berichtet wurden (siehe *VAX* Mai 2008 *Spotlight zu Eine statische Epidemie*).

Die jüngsten Schätzungen des Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), die unmittelbar vor Konferenzbeginn veröffentlicht worden waren, deuten darauf hin, dass derzeit 33 Millionen Menschen mit HIV/AIDS leben und dass es im vergangenen Jahr weltweit 2,7 Millionen HIV-Neuinfektionen gab. Auch wenn die Rate der HIV-Neuinfektionen in einigen Ländern gesunken ist (einschließlich einiger der am stärksten betroffenen Regionen in Afrika südlich der Sahara), wurde dies laut dem UNAIDS-Bericht durch den Anstieg an Neuinfektionen in anderen Ländern wieder wettgemacht.

Außerdem sind die Behandlungskosten seit Einführung der hoch aktiven antiretrovi-

ralen Therapie (HAART) astronomisch gestiegen. Um das Ziel des universellen Zugangs zu erreichen, schätzt UNAIDS, sind bis 2015 jährlich ca. 54 Milliarden US-Dollar erforderlich, damit bedürftige Personen in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen Zugang zu AVR haben.

Eine sich verlagernde Pipeline

„Wir haben absolut keine andere Wahl, außer weiter an den wissenschaftlichen Grundlagen zu arbeiten, die für einen HIV-Impfstoff notwendig sind, egal wie lange es dauert“, sagte Myron Cohen, beigeordneter Direktor am Center for AIDS Research der University of North Carolina, in seinem Plenarvortrag zur Prävention der sexuellen Übertragung von HIV. Das Scheitern des zellständigen Adenovirus-Serotyp-5 (Ad5) Vektorbasierten Kandidaten von Merck, der in einer großen Phase IIB-Studie zum Test des Konzepts im September vergangenen Jahres keinerlei Wirksamkeit zeigte, hat die AIDS-Impfstoffforschung wieder in Richtung der Grundlagenwissenschaft gelenkt, und die Konferenz wurde unerwartet zu einem Forum, welches diese sich ändernden Prioritäten aufzeigte.

Das aussagekräftigste Beispiel dieser Verschiebung erlebten wir letzten Monat, als Fauci die Entscheidung traf, eine andere Phase IIB-Studie zum Test des Konzepts (auch als PAVE 100A bezeichnet) nicht durchzuführen. Diese Studie sollte einen dem Merck-Kandidaten ähnlichen Ad5-Vektor als Booster-Impfung nach mehreren Immunisierungen mit einem DNA-basierten Impfstoffkandidaten testen (siehe *PAVEing the way to a smaller trial, LAVI Report*, Juli-August, 2008). Obwohl Fauci anstelle von PAVE 100A eine kleinere Studie in Betracht

In dieser Ausgabe

Spotlight

- HIV-Prävention ist ein Staffellauf

Nachrichten aus aller Welt

- AIDS Vaccine Blueprint veröffentlicht: Eine Herausforderung für die AIDS-Impfstoffforschung
- Verabschiedung von PEPFAR

Primer

- Hintergrund: Die genetische Variation des HIV

zieht, kann es durchaus sein, dass die Zahl der in Vorbereitung befindlichen Impfstoffkandidaten in den kommenden Monaten weiter schrumpfen wird. Im *2008 AIDS Vaccine Blueprint* (der alle zwei Jahre erscheint) empfiehlt IAVI, weniger erfolgversprechende Impfstoffkandidaten aus der aktuellen klinischen Pipeline auszuschließen und die freigesetzten Ressourcen stattdessen für grundlegende Entdeckungsbemühungen zu verwenden, die der Forschung bei der Entwicklung eines verbesserten AIDS-Impfstoffkandidaten helfen (siehe *Nachrichten aus aller Welt*, diese Ausgabe).

Die Ergebnisse der STEP-Studie dürften zu einem Rückgang des Interesses an der Entwicklung von AIDS-Impfstoffkandidaten geführt haben, die hauptsächlich zellständige Immunreaktionen auf das Virus induzieren (siehe *VAX* Juli 2008 *Sonderausgabe*, *Hintergrund: Das Immunsystem und AIDS-Impfstoffstrategien*, und *VAX* April 2008 *Primer zu Hintergrund: Zellständige Immunreaktionen*). Klinische Forscher meinen dennoch, dass man von den Versuchsteilnehmern noch viel lernen könne. Susan Buchbinder vom San Francisco Department of Public Health und eine Forschungsleiterin der STEP-Studie sagte, dass die Forschung noch immer auf Daten von Versuchsteilnehmern warte, die eventuell Hinweise darauf liefern könnten, was zu dieser mangelnden Wirksamkeit des Kandidaten beitrug. Dazu gehören auch Verhaltensfaktoren wie mögliche sexuelle Netzwerke unbeschnittener Männer an bestimmten Studienstandorten, die zu höheren HIV-Infektionsraten geführt haben könnten. Das Forschungspersonal versucht auch festzustellen, warum einige geimpfte Versuchsteilnehmer – unbeschnittene Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), und die aufgrund natürlichen Kontakts mit dem im Impfstoffkandidaten enthaltenen, modifizierten Erkältungsvirus eine zuvor bestehende Immunität hatten – ein höheres HIV-Infektionsrisiko zu haben scheinen.

Buchbinder bemerkte, dass die Verbleibquote bei der STEP-Studie – sogar nachdem die Immunisierungen ausgesetzt und die Teilnehmer entblindet wurden (d.h. ihnen mitgeteilt wurde, ob sie den Impfstoffkandidaten oder das Placebo erhalten hatten) – noch immer bei ungefähr 95 % liegt. „Wir erklärten den Studienteilnehmern, dass dies eine zentrale Studie ist und wir ihre andauernde Partizipation benötigen, und unsere Verbleibquoten sind sehr, sehr hoch“, sagte Buchbinder und fügte hinzu, dass dies „ein Zeugnis der unglaublichen Hingabe unserer Studienteilnehmer ist“.

Einige Seminare auf der Konferenz konzentrierten sich auch auf Methoden und Wege, um eine neue Generation von Forschern für das AIDS-Impfstoffgebiet zu begeistern – eine Aufgabe, die in letzter Zeit an Popularität gewonnen hat. „Überall sehen

Sie die gleichen Gesichter“, sagte Mauro Schechter, Leiter der AIDS-Forschung an der Universidad de Federal do Rio de Janeiro in Brasilien. „Wo ist die nächste Generation? Wir setzen nicht die richtigen Zeichen, wenn wir nicht allen Forschern vermitteln, dass dies ein Staffellauf ist“, sagte er.

Eine Pille, um HIV vorzubeugen?

Solange sich kein AIDS-Impfstoff am Horizont abzeichnet, richtet sich das Interesse zunehmend auf die wachsende Zahl klinischer Studien zur Evaluierung von PrEP – der Verabreichung von ARV an nicht infizierte Personen, um einer HIV-Infektion vorzubeugen (siehe *VAX* Mai 2006 *Spotlight zu Behandlung als Prävention*). Dies war nirgends offensichtlicher als auf der Konferenz, wo der Status von PrEP-Studien sowie künftige Anliegen hinsichtlich Wirksamkeit und Implementierung in einer breiten Palette von Seminaren eingehend diskutiert wurden und auch große Beachtung durch die Medien erfuhren.

Wir könnten in 2-3 Jahren eine Antwort haben und müssen sicherstellen, dass wir gut auf die Daten vorbereitet sind.

Mitchell Warren

Bisher liefern die Studien keine Hinweise dafür, ob die tägliche Verabreichung eines als Tenofovir bezeichneten ARV-Medikaments oder eines aus zwei AVR bestehenden Kombinationsmedikaments namens Truvada wirksam bei der Verhinderung einer HIV-Übertragung ist. Aber Forscher und Aktivisten sind auf die Ergebnisse gespannt. Sollten sie wirksam sein, gibt es zahlreiche Hindernisse bei der Implementierung der PrEP-Programme zu überwinden. „Wir könnten in 2-3 Jahren eine Antwort haben und müssen sicherstellen, dass wir gut auf die Daten vorbereitet sind“, sagte Mitchell Warren, Executive Director der AIDS Vaccine Advocacy Coalition, die auf der Konferenz einen Bericht zu PrEP vorlegte.

Derzeit sind sieben PrEP-Studien entweder im Gange oder befinden sich im Stadium der Planung, darunter auch eine Studie mit 4.200 Frauen im südlichen Afrika zur Evaluierung eines Gel-basierten Mikrobizids mit Tenofovir, um zu bestimmen, ob es die Fähigkeit hat eine HIV-Infektion abzublocken. Die am weitesten fortgeschrittene orale PrEP-Studie (durchgeführt vom CDC) testet Tenofovir in 400 nicht mit HIV infizierten MSM in den

USA. Die Ergebnisse werden im nächsten Jahr erwartet, so Timothy Mastro, Senior Director für Forschung bei Family Health International, einer Organisation für sexuelle und reproduktive Gesundheit, die eine andere PrEP-Studie finanziert, die noch in diesem Jahr mit der Aufnahme von Teilnehmern in Afrika beginnen wird.

Mastro sagte, der Hauptzweck der derzeitigen Studien ist festzustellen, ob eine ARV-basierte Intervention eine HIV-Infektion verhindern kann, und ob sie sicher ist. Nur dann wird sich die Forschung mit einigen der heikleren Fragen beschäftigen. „Dann werden wir Faktoren evaluieren wie Risikoverhalten, Therapietreue, Veränderungen im Krankheitsverlauf, und ob diejenigen, die sich [während der] Studie infizieren, eine [HIV]-Resistenz entwickeln oder nicht“, sagte er.

Insgesamt werden die sieben PrEP-Studien annähernd 18.000 Teilnehmer haben. Diese Zahl wird sich wahrscheinlich noch erhöhen, denn das Forschungspersonal von mindestens zwei der Studien hat sich für eine Ausweitung entschieden, nachdem eine geringere HIV-Inzidenzrate beobachtet wurde als vorher für die Studienpopulation angenommen (siehe *VAX* Juli 2007 *Primer zu Hintergrund: HIV-Inzidenz*).

Eine zu wenig genutzte Strategie

Unterdessen häufen sich die Fragen nach den Verzögerungen bei der Implementierung von Beschneidungsprogrammen für Männer. Vor drei Jahren unterbrachen Forscher zwei große randomisierte kontrollierte Studien, nachdem die Daten gezeigt hatten, dass die Beschneidung von heterosexuellen Männern eine Reduzierung der HIV-Übertragungen von bis zu 65 % bewirkte. Trotz der Fülle an positiven Daten berichteten die auf der Konferenz anwesenden Forscher und Aktivisten, dass die Intervention zu selten genutzt wird – insbesondere in Regionen in Afrika südlich der Sahara, wo heterosexueller Sex der hauptsächliche Übertragungsweg für HIV ist.

Robert Bailey, ein Epidemiologe von der University of Illinois berichtete auf der Konferenz, dass die Beschneidung von Männern nicht zu einer Erhöhung des HIV-Risikoverhaltens in einer randomisierten Kontrollstudie mit 1.319 Männern in Kenia zu führen schien. Bailey, der sich seit mehr als zehn Jahren mit Beschneidung beschäftigt, stellte außerdem Daten vor, die auf Erhebungen mit Männern in einer kenianischen Kohorte basieren und darauf hinweisen, dass die Beschneidung in der Tat zu einer erhöhten Penisempfindlichkeit und einem schnelleren Erreichen eines Orgasmus in neu beschnittenen Männern führt, im Vergleich zu Männern in einer unbeschnittenen Kontrollgruppe.

Bestrebungen, den Eingriff Männern zugänglich zu machen, scheitern dennoch oft an einer Vielzahl kultureller, religiöser und sogar politischer Barrieren.

Die nächste Generation der Mikrobizide

Die Entwicklung topischer Mikrobizide, die Frauen vor dem Geschlechtsverkehr auftragen können, um eine HIV-Übertragung zu verhindern, war auf der 2006 AIDS-Konferenz in Toronto ein heißes Thema, insbesondere nachdem sich Bill und Melinda Gates ausdrücklich für verstärkte Forschungsbemühungen zu ihrer Entwicklung ausgesprochen hatten. Aber die Verlautbarung früher in diesem Jahr, dass das Mikrobizidgel Carraguard keine Wirksamkeit auf die HIV-Infektionsraten in Frauen hatte, die

an einer klinischen Phase III-Studie teilgenommen hatten, machte es lediglich zu einem von vielen Kandidaten, die nicht fähig sind, vor HIV zu schützen (siehe *Vaccine Briefs, LAVI Report*, März-April 2008).

Zeda Rosenberg, Chief Executive Officer der International Partnership for Microbicides, sprach auf mehreren Veranstaltungen über die Entwicklung einer neuen Generation von Mikrobiziden, die auf vorhandenen ARV basieren und von vielen Forschern als erfolversprechender betrachtet werden als die bisher getesteten.

Die Ergebnisse der ersten Wirksamkeitsstudie mit einem dieser Kandidaten der zweiten Generation werden nicht vor 2010 erwartet, wenn eine Phase IIB-Studie zum Test des Konzepts, die ein das ARV Tenofovir enthaltendes Gel testet, in Südafrika abgeschlossen sein wird. Eine auf der Konferenz vorgestellte Studie gab jedoch Anlass zu Optimismus. Forscher vom CDC zeigten, dass ein aus zwei ARV bestehender Mikrobizidkandidat in Rhesusaffen annähernd kompletten Schutz gegen das Affenäquivalent von HIV bieten konnte. —Regina McEnery

Nachrichten aus aller Welt

AIDS Vaccine Blueprint veröffentlicht: Eine Herausforderung für die AIDS-Impfstoffforschung

Der *AIDS Vaccine Blueprint 2008*, IAVIs alle zwei Jahre erscheinender Bericht zum Stand der AIDS-Impfstoffforschung und -entwicklung sowie Wegweiser für das Forschungsgebiet, wurde auf der 17. internationalen Aids-Konferenz in Mexiko-Stadt, 3.-8. August, veröffentlicht. Der Bericht enthält mehrere Herausforderungen an AIDS-Impfstoffforscher und umreißt vorläufige Zielsetzungen bei der Überwindung vieler die Entwicklung eines Impfstoffs erschweringer Hindernisse, sowie Meilensteine, an denen sich die gemachten Fortschritte messen lassen.

Der *Blueprint*, der seit 1998 von der IAVI produziert wird, schlägt diesmal einen anderen Ton an als vor zwei Jahren, als sich mehr als zwei Dutzend AIDS-Impfstoffkandidaten in der Pipeline befanden, darunter auch Mercks auf Zellimmunität basierender Impfstoff MRKAd5, der von vielen Forschern als der vielversprechendste angesehen wurde.

Merck und das US National Institute of Allergy and Infectious Diseases stoppten Immunisierungen in der Phase IIB-Studie zum Test des Konzepts mit diesem Kandidaten letzten September, nachdem er keinen Schutz vor einer HIV-Infektion bot. „Vor zwei Jahren dachten wir alle, wir hätten ein Signal der Hoffnung von Merck erhalten“, sagte Seth Berkley, Gründer und CEO von IAVI. „Was passiert ist, ist, dass wir eine Menge über die Wissenschaft gelernt haben.“

Da die Mehrzahl der derzeit in klinischen Studien befindlichen AIDS-Impfstoffkandidaten ähnliche Strategien benutzt wie MRKAd5, drängt der IAVI *Blueprint* Interessensvertreter, „ihre Portfolios zu überprüfen und Kandidaten zu streichen, die geringe Erfolgsaussichten haben“.

IAVI empfiehlt, die Ressourcen stattdessen für Forschungszwecke einzusetzen und dadurch eine breiter gefächerte klinische Pipeline von AIDS-Impfstoffkandidaten zu

entwickeln, die sowohl zellständige Immunreaktionen als auch Antikörper gegen HIV induzieren können (siehe *VAX* Juli 2008 Sonderausgabe zu *Hintergrund: Das Immunsystem und AIDS-Impfstoffstrategien*).

Zu weiteren *Blueprint*-Empfehlungen gehören die Etablierung von Anreizen, um Innovationen bei der AIDS-Impfstoffentwicklung anzuregen, und die Ausbildung der nächsten Generation von Forschern. „Wissenschaft ist keine Gerade“, sagte Alan Bernstein, Präsident der Global HIV Vaccine Enterprise, zu den jüngsten Rückschlägen auf dem Gebiet der AIDS-Impfstoffe. „Nach 25 Jahren ist klar, dass wir uns auf einer langen Reise befinden.“ —Regina McEnery

Verabschiedung von PEPFAR

US-Präsident George Bush verabschiedete kürzlich eine überarbeitete Version des President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) und autorisierte damit Finanzierungen in Höhe von 48 Milliarden US-Dollar über den Zeitraum der nächsten fünf Jahre zur Erweiterung der weltweit bestehenden HIV/AIDS-Präventions-, Behandlungs- und -Pflegebemühungen. Der ursprüngliche Fünfjahresplan in Höhe von 15 Milliarden US-Dollar, welcher die Bereitstellung von lebensrettenden antiretroviralen Therapien (ARV) für ca. 1,7 Millionen HIV-infizierte Personen unterstützte, läuft im September aus.

Die überarbeitete Version stellt mehr als die doppelte Geldmenge zur Finanzierung von HIV/AIDS-Präventions-, -Behandlungs- und -Pflegethemen zur Verfügung und autorisiert darüber hinaus die Finanzierung von Malaria- und Tuberkuloseprogrammen in Höhe von 9 Milliarden US-Dollar.

Ein Abschnitt des PEPFAR-Plans beinhaltet auch Klauseln, die sich speziell auf die Förderung der Entwicklung von Impfstoffen beziehen, einschließlich der gegen HIV/AIDS, Tuberkulose und Malaria. Der US-Präsident ist verpflichtet, dem Kongress innerhalb eines Jahres über eine Strategie zum Vorantreiben der Entwicklung dieser Impfstoffe zu berichten. Dazu gehören auch Einzelheiten zur Schaffung ökonomischer Anreize für Forschung, Entwicklung und Herstellung sowie zu den Bemühungen, die durch die USA unternommen wurden, um klinische Studien mit Impfstoffen in Entwicklungsländern zu unterstützen, und

diese Länder auf die Einführung neuer Impfstoffe vorzubereiten.

—Jonathan Grund, Freier Mitarbeiter



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 und klicken auf den entsprechenden Link im gelben Feld links oben. Wenn Sie Druckausgaben von **VAX** zur Verteilung und/oder 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.

VAX ist ein monatliches Informationsblatt mit Berichten aus dem *IAVI Report*, 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 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.

Copyright © 2008

Was sind die Auswirkungen der genetischen Vielfalt des HIV auf die Entwicklung von AIDS-Impfstoffen?

Im Laufe des vergangenen Jahrhunderts hat die Wissenschaft ein imposantes Arsenal von Impfstoffen zur Bekämpfung von Keimen hervorgebracht. Solche Impfstoffe haben mit zur Ausrottung tödlicher Plagen wie der Pocken beigetragen und schützen jährlich Millionen Menschen vor der Grippe.

Die Influenza A- und B-Viren, die für saisonale Grippeepidemien verantwortlich sind, verändern und entwickeln sich bei ihrer Zirkulation in der Bevölkerung ständig weiter. Dies ist der Überlebensmechanismus von Viren. Wie zahlreiche andere Impfstoffe auch funktionieren die gegen Influenza, indem sie Antikörper (Y-förmige Proteine, die Viren binden und sie daran hindern menschliche Zellen zu infizieren) gegen das Virus induzieren, die dieses wirksam neutralisieren können (siehe *VAX* Juli 2008 *Sonderausgabe, Hintergrund: Das Immunsystem und AIDS-Impfstoffstrategien*). Eine Anhäufung von Veränderungen oder Mutationen an der Stelle des Virus, an der diese Antikörper andocken, resultiert in der Bildung neuer Virenstämme, die dann in der Lage sind, diese Antikörper effektiv zu umgehen und weiter in der Bevölkerung zu zirkulieren.

Der Umfang der Variationen zwischen Stämmen desselben Virus ist sehr unterschiedlich. Influenzaviren verändern sich oder mutieren sehr schnell und bilden jedes Jahr neue Stämme. Aus diesem Grund müssen sich bereits geimpfte Personen jedes Jahr neu gegen Grippe impfen lassen, um geschützt zu sein. Die Impfstoffentwickler untersuchen die Mutationsmuster des Virus und prognostizieren, welcher Stamm am wahrscheinlichsten in der nächsten Saison kursieren wird. Der Grippeimpfstoff wird dann jedes Jahr aktualisiert, damit er den besten Schutz vor dem vorherrschenden Stamm bieten kann.

Im Vergleich zu HIV ist die Mutationsrate der Influenza jedoch unglaublich langsam. Die genetische Variation des HIV in einem einzigen infizierten Menschen ist ungefähr vergleichbar mit der jährlichen genetischen Variation des Influenzavirus innerhalb der gesamten Menschheit. Von allen Menschenviren mutiert lediglich das Hepatitis C-Virus schneller als HIV.

Die unglaubliche genetische Variation des HIV passiert, weil sich das Virus im Menschen so schnell reproduziert oder repliziert. In einer HIV-infizierten Person werden pro Tag zwischen einer und 10 Milliarden HIV-Partikel produziert. Auf-

grund dieser Schnellfeuer-Replikationsrate macht das HIV mehrere Fehler. Diese Fehler sind wie Schreibfehler, wenn eine falsche Taste angeschlagen wird und folglich die Schreibweise eines Wortes verändert wird. Die Fehler des HIV resultieren in Veränderungen seiner genetischen Sequenz (siehe *VAX* Juli 2006 *Primer zu Understanding HIV Clades*). Jede Veränderung der genetischen Sequenz des Virus führt zu einer neuen einzigartigen Version des Virus in einer HIV-infizierten Person, was die extreme genetische Variation des HIV weltweit zur Folge hat. Diese Variationen könnten eine signifikante Herausforderung für AIDS-Impfstoffforscher darstellen.

Sequenzierungstechniken

Die Forschung hat die genetische Veränderung des HIV eingehend untersucht, um die gewonnenen Erkenntnisse beim Aufbau eines AIDS-Impfstoffs nutzen zu können. Genetische Sequenzierung – ein Prozess, bei dem Forscher das Virus in seine genetischen Bausteine zerlegen – hat es der Wissenschaft ermöglicht, verschiedene Versionen des HIV zu differenzieren und diese in verschiedene Subtypen oder Clades einzuteilen. Mittels effizienterer Sequenzierungssoftware ist es nun möglich, kritische Veränderungen in der Dynamik der HIV-Evolution aufzudecken. Mit Hilfe empfindlicherer Sequenzierungstechniken sind Wissenschaftler heute auch in der Lage, die ganze Vielfalt des derzeit zirkulierenden HIV besser zu verstehen. Dazu gehören weniger häufige Varianten, die mit älteren Sequenzierungsmethoden nicht erkannt wurden. Diese schwer zu bestimmenden Varianten müssen in den Aufbau eines AIDS-Impfstoffs unbedingt mit einbezogen werden.

In den letzten Jahren hat die Forschung auch damit begonnen, erweiterte genetische Sequenzierungsmethoden zu verwenden, um Bereiche der Vulnerabilität im HIV-Genom zu erkunden. Ein solcher empfindlicher Bereich sind die Teile des Virus, die zwischen den verschiedenen Clades nicht variieren, die so genannten konstanten Regionen. Diese Bereiche sind wichtige Ansatzpunkte für Impfstoffforscher, die an der Entwicklung von Impfstoffkandidaten arbeiten, die einen breiten Schutz vor der Mehrheit der im Umlauf befindlichen HIV-Varianten bieten würden. Ein anderer Bereich der Vulnerabilität ist die spezifische Stelle am Virus, an die sich die Antikörper binden. Kenntnis der genetischen Sequenz des Virus an dieser Stelle (an der sich die Antikörper binden), kann den Forschern

helfen, die besten Immunogene zu identifizieren. Das sind harmlose Teile von HIV, die in den Impfstoffkandidaten eingefügt werden in der Hoffnung, dass sie eine Immunantwort gegen das Virus induzieren. Die Forschung wird auch immer besser im Umgang mit Mutationen, die sehr früh im Verlauf der HIV-Infektion auftreten.

Aus Studien lernen

Noch immer ist unklar, inwieweit die genetische Variation des HIV im Kontext der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs eine Rolle spielt. Einige AIDS-Impfstoffkandidaten bestehen aus HIV-Immunogenen mehrerer Clades, um breiten Schutz vor mehreren verschiedenen HIV-Clades zu induzieren, während andere Immunogene aus einer einzigen HIV-Clade bestehen.

Normalerweise wird ein AIDS Impfstoffkandidat in geografischen Gebieten getestet, in denen die prädominant zirkulierende HIV-Clade mit der Clade des im Impfstoffkandidaten enthaltenen Immunogens übereinstimmt. Die kürzlich durchgeführte STEP-Studie mit Mercks AIDS-Impfstoffkandidaten MRKAd5, der Clade B HIV-Immunogene enthielt, wurde beispielsweise in Ländern durchgeführt, in denen das prädominant zirkulierende Virus ein HIV-Clade B war. In einer Begleitstudie zur STEP-Studie, genannt Phambili, testeten die Forscher jedoch den MRKAd5-Kandidaten mit Clade B HIV-Immunogenen in Südafrika, wo Clade C HIV das prädominant zirkulierende Virus ist. Die Immunisierungen im Rahmen dieser Studie wurden vorzeitig ausgesetzt, nachdem die Ergebnisse der STEP-Studie gezeigt hatten, dass der Kandidat keinerlei Schutz vor einer HIV-Infektion bot.

Um festzustellen, ob die genetische Variation eine Rolle dabei spielte, dass MRKAd5 nicht im Stande war Schutz zu bieten, untersuchen die Forscher nun sorgfältig Proben von Teilnehmern der STEP-Studie, die sich durch natürlichen Kontakt mit HIV infiziert haben, obwohl sie MRKAd5 erhalten hatten. Durch die Analyse der genetischen Sequenz des HIV, das diese Personen infiziert hat, können die Forscher feststellen, wie es sich genetisch von den in MRKAd5 enthaltenen Immunogenen unterscheidet. Sollten sich die genetische Sequenz des infizierenden Virus und der Immunogene erheblich unterscheiden, sind die Forscher möglicherweise in der Lage zu bestimmen, das dies mit für das Unvermögen des Impfstoffkandidaten verantwortlich war, vor einer HIV-Infektion zu schützen.