



Spotlight

Die Herstellung von Impfstoffen

Sicherheit ist bei der Herstellung von AIDS-Impfstoffkandidaten für klinische Studien entscheidend

Vor jedem Start einer Raumfähre werden alle Systeme sorgfältig überprüft, um mögliche Probleme zu vermeiden. Ein Versagen ist inakzeptabel. Das Gleiche gilt für die Herstellung von AIDS-Impfstoffkandidaten, die in klinischen Studien getestet werden sollen. Jeder Impfstoff ist einzigartig, und die Kandidaten müssen während jedes Herstellungsschritts inspiziert und – falls erforderlich – angepasst werden, um ihre Sicherheit und die Aufrechterhaltung ihrer Wirksamkeit zu gewährleisten.

Damit ein Impfstoffkandidat sicher ist, muss er rein sein. Das Verfahren zur Eliminierung jeglicher möglicherweise schädlicher Substanzen verschlingt erhebliche Zeit und Gelder. Ein Beispiel dafür ist ein Typ eines experimentellen Impfstoffs, der aus DNA besteht. Dies in einem Forschungslabor zu tun nimmt in der Regel nur ein paar Tage in Anspruch. Jedoch erlauben Aufsichtsbehörden wie die US Food and Drug Administration (FDA) nicht, dass in einem Forschungslabor hergestellte Impfstoffkandidaten in Menschen getestet werden, selbst bei anfänglichen klinischen Phase I-Studien, sagt Eddy Sayeed von IAVI.

Und die Herstellung eines DNA-Impfstoffs, der für solche Studien sicher genug ist, kann Monate in Anspruch nehmen, weil die Qualität und Reinheit sorgfältig bewertet werden müssen. Es ist auch wesentlich kostspieliger. Während die Herstellung einer für eine Phase I-Studie genügenden Menge in einem normalen Labor ungefähr 100 US-Dollar kostet, kostet die Herstellung der gleichen Menge durch einen Spezialhersteller mehrere

hunderttausend Dollar, sagt Tomas Hanke von der University of Oxford. Das Vaccine Research Center (VRC) in Bethesda im US-Bundesstaat Maryland, das zum National Institute of Allergy and Infectious Diseases gehört, zahlte an die Firma Vical 12 Millionen US-Dollar zur Herstellung von sechs verschiedenen DNA-Plasmiden für die PAVE 100-Studie, nach der ursprünglichen Planung 8.500 Teilnehmer umfassen würde, so Alan Engbring von Vical.

Ein Großteil der Herstellungskosten von Impfstoffkandidaten zur Verwendung in klinischen Studien entsteht aufgrund der Bedingungen, die durch die Normen der sog. Guten Herstellungspraxis (GMP) vorgeschrieben sind, welche von der FDA oder der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) für Produkte verlangt werden, die an Menschen getestet werden sollen. Die GMP-Konditionen setzen unter anderem saubere und hochgereinigte Luft und Wasser voraus. Alle Materialien und Personen in einer GMP-zertifizierten Einrichtung müssen ebenfalls hohen Anforderungen an die Reinlichkeit genügen. Zusätzlich wird jede Handlung ein weiteres Mal geprüft. „Eine Person führt die Arbeit aus und eine andere schaut zu. Sie müssen beide abzeichnen und die Protokolle exakt befolgen“, sagt Jerald Sadoff, der die AERAS Global TB Vaccine Foundation leitet.

Und den GMP Anforderungen zu genügen ist nicht billig. Die Unterhaltung einer GMP-Einrichtung kostet über 100.000 US-Dollar pro Woche, so Sadoff von der AERAS Foundation, die ihre eigene Einrichtung zur Herstellung von Impfstoffen gegen Tuberkulose (TB) unterhält. In der Tat sind 80 % der Herstellungskosten eines Impfstoffs auf die Aufrechterhaltung von GMP-Bedingungen zurückzuführen, schätzt Andreas Neubert, Leiter der Impfstoffproduktion bei IDT Biologika GmbH, einem deutschen Unternehmen, das Impfstoffe u.a. für IAVI und die University of Oxford herstellt.

Keine Pathogene bitte

Zur Impfstoffherstellung gehört jedoch mehr als die Einhaltung der GMP Bedingungen. Jede Art von Impfstoff muss auch frei von Krankheitserregern, sog. Pathogenen, und anderen potentiell schädlichen Substanzen sein. Auf welche Pathogene man besonders achten muss, hängt von der Herstellungsweise eines Impfstoffkandidaten ab.

DNA-Impfstoffkandidaten werden beispielsweise unter Verwendung von Bakterien hergestellt. Die Außenmembran dieser Bakterien kann Endotoxine enthalten, die durch ihre Toxizität für Menschen bedenklich sind und deshalb sorgfältig von den Impfstoffkandidaten entfernt werden müssen. Zur Entfernung von Endotoxinen werden DNA-Impfstoffe gefiltert und anschließend auf den Verbleib von Unreinheiten geprüft.

Andere Impfstoffe bestehen aus abgeschwächten oder inaktivierten Viren, die als Vektoren zur Überbringung von Genen dienen, die HIV-Fragmente bzw. Immunogene kodieren. Manche Arten von viralen Impfstoffvektoren werden in Hühnerzellen gezüchtet, die frei von Geflügelviren und -bakterien sein müssen. Dies ist wichtig, denn Lebendviren, die in Hühnerzellen gezüchtet werden, können zur Abtötung von Kontaminanten nicht chemisch behandelt werden – wie dies bei inaktivierten Grippeimpfstoffen erfolgt, die in Eiern gezüchtet werden – da so auch der virale Vektor inaktiviert würde. Solche pathogenfreien Eier sind nicht billig. Der in Deutschland ansässige Hersteller IDT kauft sie zum etwa 20-fachen Preis von gewöhnlichen Eiern, sagt Neubert.

Impfstoffe, die Adenovirus als Vektor verwenden, werden typischerweise in vom Menschen gewonnenen Zellen gezüchtet, und

In dieser Ausgabe

Spotlight

- Die Herstellung von Impfstoffen

Nachrichten aus aller Welt

- Neue HIV/AIDS-Schätzungen veröffentlicht

Primer

- Hintergrund: Replikation viraler Vektoren

diese müssen ebenfalls bestimmte Sicherheitskriterien erfüllen, bevor sie von den Aufsichtsbehörden zugelassen werden. Sie müssen auf viele kontaminierende Viren und Pathogene hin geprüft werden, sagt Sayeed, zum Beispiel Prionen: Das sind infektiöse Proteinpartikel, die in Tieren Krankheiten wie BSE (bovine spongiforme Enzephalopathie) auslösen, sowie eine als Creutzfeldt-Jakob-Syndrom bezeichnete tödliche Variante im Menschen. Es gibt auch viele andere potentielle Sicherheitsbedenken bei Impfstoffen, die in Tierzellen gezüchtet werden. Daher stellt die FDA hohe Anforderungen an deren Herstellung. Aus diesem Grund gibt es nur einige wenige Zelllinien, die zur Herstellung von Adenovirus-vektorbasierten Impfstoffen zur Verfügung stehen.

Beständigkeit wahren

Beständigkeit von einer Impfstoffcharge zur nächsten ist eine weitere Herausforderung für Impfstoffhersteller. „Es ist unethisch eine Studie mit Material durchzuführen, das niemals reproduziert werden könnte“, sagt Sadoff.

Das ist allerdings leichter gesagt als getan. Zum Beispiel werden als Impfstoffvektoren verwendete Adenoviren so verändert, dass sie sich nicht länger vervielfältigen können (siehe *Primer* in dieser Ausgabe). Bestimmte Gene, die das Virus zur Vervielfältigung benötigt, wie z.B. das E1 Gen, werden entfernt. Dieses Gen wird dann den Zellen hinzugefügt, die zur Produktion des Vektors verwendet werden – was diesen Zellen die unbeschränkte Vervielfältigung erlaubt und die Produktion von Adenovirus-Partikeln erheblich erleichtert. Es kann jedoch während des Herstellungsprozesses passieren, dass das Gen von seiner Gastzelle zurück in die Adenoviruszellen wandert und so die Fähigkeit des Adenovirus zur Vervielfältigung wiederherstellt. „Hat man zuviele derartige [sich vervielfältigende] Viren, muss man die komplette Charge wegwerfen“, sagt Hanke.

Eine weitere Herausforderung ist, dass virale Vektoren während der Impfstoffherstellung einen Teil der von ihnen getragenen HIV-Gene verlieren können. Einer der Gründe dafür ist, dass manche Immunogene zelltoxisch sind und daher die sie tragenden Vektoren genetisch destabilisieren, sagt Sayeed. Daher müssen die Hersteller den Vektor wiederholt dahingehend prüfen, ob die HIV-Inserte noch an ihrem Ort sind, fügt Sadoff hinzu.

Verfahrensoptimierung

Sicherheit und Beständigkeit sind nicht die einzigen Aspekte, die bei der Herstellung von Impfstoffkandidaten überwacht werden müssen. Die Produktion muss vor der Herstellung

größerer Mengen optimiert werden.

Bei DNA-Impfstoffen z.B. identifizieren die Hersteller die besten Bakterien zur Herstellung von DNA und den optimalen Zeitpunkt zur Unterbrechung des Bakterienwachstums vor der Zellernte. Einfache Schritte wie diese tragen zur Verfahrensoptimierung bei und können einen großen Unterschied bei der Effizienz der Impfstoffproduktion bedeuten.

Die Hersteller müssen auch ideale Wachstumsbedingungen für in Tierzellen hergestellte Impfstoffe formulieren. Manche Hühnerembryozellen, in denen der virale Vektor Modified Vaccinia Ankara (MVA) gezüchtet wird, wachsen besser, wenn sie an einer Oberfläche haften, während andere flüssige Suspensionen bevorzugen, so Neubert. Und die Wachstumseffizienz fällt, sobald HIV-Immunogene in den Vektor eingebracht werden, sagt Sayeed.

Sobald ein Impfstoff jedoch in größeren Mengen hergestellt wird, ist eine Preisreduzierung wahrscheinlich. Die Herstellung von größeren Chargen ist bei manchen Impfstoffen einfacher als bei anderen. Dies hängt vom Herstellungsverfahren ab und ist bei in Bakterien hergestellten DNA-Impfstoffen relativ einfach. Die Bakterien in größeren Chargen zu züchten könnte den Dosispreis eines DNA-Impfstoffs auf etwa vier Dollar senken, sagt Sayeed. Das ist ein Bruchteil der geschätzten 1.000 US-Dollar, die es eingangs kostet. Impfstoffe, die Adenovirus als Vektor verwenden, können ebenfalls verhältnismäßig einfach in größerem Maße hergestellt werden. Die Herstellung von größeren Impfstoffchargen wird jedoch bei MVA-basierten Kandidaten zunehmend schwieriger. Da sich die Hühnerembryozellen, in denen sie gezüchtet werden, nicht unbeschränkt vermehren, müssen sie von frischen Eiern geerntet werden. Folglich könnte die Herstellung eines MVA-basierten Impfstoffs für Millionen von Menschen hunderttausend Eier pro Woche erfordern, sagt Sayeed und fügt hinzu, dass manche Unternehmen neue Geflügelzelllinien für groß angelegte Produktionen entwickeln, um die Abhängigkeit von frischen Eiern zu umgehen.

Es gibt außer effizienteren Verfahren noch andere Mechanismen, die zur Reduzierung der Impfstoffkosten beitragen könnten. Einer davon ist die Gewährung von steuerlichen Anreizen für einen Impfstoffhersteller. Ein anderer Mechanismus, durch den Impfstoffe in Entwicklungsländern erschwinglicher würden, ist das sog. Advance Market Commitment (siehe VAX September 2005 *Spotlight*-Artikel *Ein Anreiz für die Industrie*). Bei diesem Arrangement müssen Regierungen den Unterschied zwischen dem Impfstoffpreis, den ein Ent-

wicklungsland zahlen kann, und dem Preis, zu dem seine Entwicklung und Produktion für den Hersteller profitabel wird, zahlen.

Hast Du GMP?

Einen Hersteller zu finden, der einen Impfstoff unter GMP-Bedingungen herstellen kann, ist nicht so einfach, sagt Sayeed, der dafür verantwortlich ist Unternehmen zu finden, die die von IAVI entwickelten Impfstoffe herstellen können. Dies trifft insbesondere für auf viralen Vektoren basierende Impfstoffe zu. „Da gibt es eine Warteliste“, sagt er. Weltweit gibt es nur eine Handvoll von Herstellern, die diese Art Arbeit leisten können, und manche sind bereits neun Monate im Voraus ausgebucht. Es gibt auch Impfstoffhersteller in Ländern wie Indien, Südkorea, Brasilien und China, die dies können. Die Wissenschaftler zögern jedoch sich dort zu engagieren, weil sie befürchten, der Schutz ihres geistigen Eigentums könnte dort nicht gewährleistet sein, fügt Sayeed hinzu.

Manche akademischen oder gemeinnützigen Forschungsorganisationen haben in der Zwischenzeit die Herstellung von Impfstoffkandidaten in ihren eigenen Einrichtungen aufgenommen. Das VRC z.B. hat seine eigene Einrichtung, und die University of Oxford wird u.U. ihre eigene Einrichtung in Zukunft auch zur Herstellung von Adenovirus-basierten AIDS-Impfstoffkandidaten benutzen. Dies ist generell billiger als die Verwendung eines industriellen Herstellers, so Pru Bird, Forschungsleiterin der Oxford-Einrichtung.

AERAS stellt ebenfalls Impfstoffe in seiner eigenen Einrichtung her, und dieses Jahr hat die kanadische Regierung in Zusammenarbeit mit der Bill & Melinda Gates-Stiftung die Schaffung der Canadian HIV Vaccine Initiative (CHVI) bekannt gegeben. Die Initiative hat den Bau einer Impfstoffherstellungseinrichtung in Kanada vorgeschlagen, so Ingrid Wellmeier von der Public Health Agency of Canada, die zur CHVI gehört. Dieser Plan entstand als Antwort auf die beschränkten globalen Kapazitäten zur Herstellung von Impfstoffkandidaten für klinische Studien, sagt Wellmeier.

Es gibt derzeit keine groß angelegten Einrichtungen, die die Produktion eines AIDS-Impfstoffs sofort übernehmen könnten, sollte sich ein solcher in Wirksamkeitsstudien als effektiv erweisen, sagt Sayeed. Die Hersteller müssen sorgfältig abwägen zwischen dem Bau einer Einrichtung, der mehrere Jahre in Anspruch nehmen und erhebliche Gelder kosten kann, und dem Risiko, dass diese im Falle des Versagens eines Impfstoffs im Spätstadium von klinischen Studien nutzlos

werden könnten. Sayeed fügt hinzu, dass eine Strategie, derer sich manche große Pharmaunternehmen bedienen, die an mehreren Produkten arbeiten, darin besteht generische Einrichtungen zu bauen, die unterschiedliche

Arten von Impfstofftechnologien aufnehmen können. Auf diese Weise ist ihre Konstruktion flexibel genug, um auf den erfolgreichen Impfstoff zu wechseln, selbst wenn dies mitten im Bauprozess erfolgt.

Sayeed selbst bleibt optimistisch. „Es wird häufig gefragt, ob ein Mangel an groß angelegter HIV-Impfstoffherstellung besteht“, sagt er. „Die Antwort ist ja. Aber wenn es ums Ganze geht, wird sich die Kapazität schon finden.“

Nachrichten aus aller Welt

Neue HIV/AIDS-Schätzungen veröffentlicht

Vor dem Welt-AIDS-Tag, der am 1. Dezember begangen wird, haben das Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die jährlich aktualisierten Zahlen zur HIV-Prävalenz und -Inzidenz, an denen der Umfang der globalen HIV/AIDS-Epidemie abgeschätzt werden kann, veröffentlicht. Gemäß den Daten von 2007 leben geschätzte 33,2 Millionen Menschen weltweit mit HIV, von denen sich 2,5 Millionen dieses Jahr neu infiziert haben. Des Weiteren wurden über zwei Millionen Todesfälle im Verlauf des letzten Jahres auf HIV/AIDS-bedingte Ursachen zurückgeführt – somit erhöht sich die kumulative Zahl der Todesopfer auf 20 Millionen.

Die Prävalenzzahlen für dieses Jahr liegen erheblich unter denen der Vorjahre. Im Jahr 2006 schätzten UNAIDS und die WHO, dass weltweit annähernd 40 Millionen Menschen mit HIV infiziert waren, was ebenfalls niedriger als die Schätzung für 2005 lag. Der Unterschied zwischen den Zahlen für 2007 und 2006 wird hauptsächlich auf die verbesserten Anstrengungen zur Überwachung der Epidemie und die Umsetzung besserer Modellierungsinstrumente zurückgeführt. Diese dienen dazu aus den aus HIV-Überwachungssystemen stammenden Daten Schätzungen der HIV-Prävalenz zu extrapolieren. Ein Großteil des Rückgangs in diesem Jahr wurde Indien zugeschrieben. Im Juli hatte die indische Regierung die geschätzte Zahl der mit HIV infizierten Menschen im Land von 5,7 auf 2,5 Millionen drastisch reduziert. Diese erhebliche Berichtigung trug zur Reduzierung der globalen Schätzungen bei. Jedoch haben andere Länder wie Angola, Kenia, Nigeria, Mosambik und Simbabwe ihre Schätzungen ebenfalls gesenkt. Das UNAIDS/WHO 2007 AIDS-Epidemieupdate führt die niedrigere HIV-Prävalenz in diesen Ländern auch auf den Erfolg von HIV-Präventions- und Behandlungsprogrammen zurück (http://www.unaids.org/en/HIV_data/2007EpiUpdate/default.asp).

Viele der früheren Schätzungen zum Ausmaß der HIV/AIDS-Pandemie basierten hauptsächlich auf Daten von Schwangeren (siehe VAX September 2007 *Spotlight*-Artikel *HIV-Prävalenzschätzungen: Fakt oder Fiktion?*). Diese Daten waren am zugänglichsten, weil Schwangere eher dazu neigen, Gesundheitsdienste in Anspruch zu nehmen. Jedoch tendierte diese Methode dazu die Zahl derer, die tatsächlich mit HIV infiziert sind, zu hoch anzusetzen, weil die Prävalenz dann hauptsächlich auf wohlhabenderen, sexuell aktiven Frauen in städtischen Gebieten beruht, die nicht für das Land insgesamt repräsentativ waren. Im Laufe der Jahre haben viele Länder damit begonnen Haushaltserhebungen durchzuführen, in denen Gesundheitspersonal von Haus zu Haus geht, um den Einzelnen zu beraten und zu testen und so genauere Daten zu sammeln. In fast allen Ländern, in denen diese Methode eingesetzt wurde, fielen die Prävalenzschätzungen niedriger aus.

UNAIDS und die WHO sind nun auch der Ansicht, dass die globale HIV-Inzidenz gegen Ende des letzten Jahrzehnts ihren Höhepunkt erreichte, als sich ungefähr drei Millionen Menschen in einem einzigen Jahr neu mit HIV infizierten. Seitdem ist die Zahl der jährlichen Neuinfektionen langsam zurückgegangen. Dem Bericht zufolge reflektiert dies sowohl den natürlichen Verlauf der globalen Epidemie als auch den Erfolg der HIV-Präventionsbemühungen. Viele Statistiker und Wissenschaftler haben seit geraumer Zeit davor gewarnt, dass die UNAIDS/WHO-Schätzungen übertrieben waren. Mit 2,5 Millionen Neuinfektionen dieses Jahr ist der Kampf gegen AIDS jedoch noch lange nicht vorüber.

Trotz der sinkenden HIV-Prävalenz in einigen afrikanischen Ländern ist der Kontinent weiterhin am schwersten betroffen. In Afrika südlich der Sahara leben 68 % der Menschen, die weltweit mit HIV infiziert sind. Und die meisten davon sind Frauen. Allein dieses Jahr starben 1,6 Millionen Menschen in dieser Region an HIV/AIDS. In anderen Gegenden einschließlich Osteuropa und Asien steigen die HIV-Infektionsraten weiterhin an. Jedoch erfolgen die meisten Neuinfektionen noch innerhalb von Populationen mit erhöhtem Risiko – wie Männern, die Sex mit Männern haben, intravenösen Drogenkonsumenten und Sexarbeitern.



Geschäftsführende Redakteurin
Kristen Jill Kresge

Wissenschaftsredakteur
Andreas von Bubnoff, PhD

Produktionsleiterin
Nicole Sender

Editor-at-Large
Simon Noble, PhD

Nachrichten aus aller Welt und Primer
von Kristen Jill Kresge.

Spotlight-Artikel von Andreas von Bubnoff.



KOSTENFREIE ABONNEMENTS:

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

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: www.iaviereport.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.iaviereport.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 © 2007

Welche Vorteile hat die Verwendung von sich replizierenden viralen Vektoren in der AIDS-Impfstoffforschung?

Viele der bereits lizenzierten Impfstoffe basieren entweder auf einer geschwächten oder abgetöteten Version des krankheits-erregenden Virus oder Bakterium, gegen welches der Impfstoff Schutz bieten soll. Der Impfstoff gegen Masern z.B. besteht aus einer abgeschwächten Version des Masernvirus. Dabei handelt es sich um eine gängige Vorgehensweise bei der Impfstoffentwicklung und normalerweise werden so starke, vielgestaltige Immunreaktionen hervorgerufen.

Jedoch wird diese Methode bei der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs aus Sicherheitsgründen nicht verfolgt. HIV kann schnell und umfangreich mutieren, und die Wissenschaftler sind besorgt, dass eine geschwächte oder abgetötete Version des HIV ihre Fähigkeit, die Krankheit im Körper hervorzurufen, wiedererlangen oder beibehalten könnte. Da es nicht möglich ist einen präventiven AIDS-Impfstoff mit dieser Methodik zu entwickeln, hat die Forschung sich alternativen Strategien zugewandt. Eine dieser Strategien ist die Verwendung anderer Viren als Liefer-systeme oder Vektoren (siehe *VAX* September 2004 *Primer zu Hintergrund: Virale Vektoren*). Die als Vektoren verwendeten Viruspartikel sind künstlich geschwächt bzw. abgeschwächt, so dass sie keine Krankheiten hervorrufen können. Sie werden auch so manipuliert, dass sie anstelle der eigenen Gene Fragmente des HIV tragen. Diese Virusvektoren transportieren die HIV-Fragmente oder Immunogene in die menschliche Zelle, wo sie dem Immunsystem präsentiert werden. Dadurch wird eine Immunreaktion gegen HIV ausgelöst. Diese viralen Vektor-basierten AIDS-Impfstoffkandidaten enthalten nur Teile des Virus und können daher keine HIV-Infektion hervorrufen.

Nicht-replizierende Vektoren

Die meisten AIDS-Impfstoffkandidaten, die derzeit in klinischen Studien geprüft werden, verwenden virale Vektoren um zellständige Immunreaktionen gegen HIV hervorzurufen. Die STEP- und Phambili-Studien verwendeten beide einen auf dem Adenovirus Serotyp 5 basierenden Kandidaten (Ad5; siehe *VAX* Oktober-November 2007 *Spotlight*-Artikel, *Einen STEP zurück?*). Die natürliche, im Umlauf befindliche Form dieses Virus ist eine von vielen, die Er-

kältungen hervorrufen, aber die als Vektor verwendete Form ist absichtlich abgeschwächt, so dass sie keine Krankheit verursachen kann. Der in diesen Studien getestete Ad5-basierte Vektor – sowie andere getestete Vektoren – wurde so modifiziert, dass er HIV-Immunogene trägt, und war durch genetische Modifizierung weiter abgeschwächt, so dass er sich nicht replizieren oder multiplizieren konnte. Alle Viren verursachen Infektionen und Krankheiten, indem sie Zellen infizieren und dann Zellmechanismen nutzen, um zahlreiche Kopien des Virus auszustoßen. Dies wird als Replikation bezeichnet. So erzeugte Viren können dann andere Zellen infizieren und einen Infektionszyklus in Gang setzen. Der Ad5-Vektor wird an der Replikation im Körper gehindert, indem ein einziges Gen aus dem Virus entfernt wird.

Auf diese Weise kann jeder als Vektor benutzte Ad5-Partikel nur eine einzige Zelle infizieren und die von ihm getragenen HIV-Immunogene nur einmal präsentieren, bevor der Vektor verarbeitet und die infizierten Zellen vom Immunsystem zerstört werden. Jede Dosis des Impfstoffkandidaten enthält eine Milliarde oder mehr Ad5-Partikel, d.h. eine entsprechende Zahl von Zellen könnte infiziert werden. Dies klingt nach einer großen Zahl. Die Verwendung nicht-replizierender Vektoren schränkt jedoch die Belastung des Immunsystems mit HIV und daher die Größenordnung der hervorgerufenen HIV-spezifischen Immunreaktionen ein. Das Ergebnis der STEP-Studie zeigte, dass dieser spezifische Ad5-Vektor keinerlei Schutz vor HIV bot. Es ist immer noch unklar, warum dieser Impfstoffkandidat versagt hat. Die Forschung hatte jedoch bereits vor Bekanntwerden dieser enttäuschenden Ergebnisse mit der Erwägung alternativer Strategien zur Entwicklung von AIDS-Impfstoffkandidaten begonnen.

Replizierende Vektoren

Eine dieser Strategien ist die Verwendung viraler Vektoren, die ihre Fähigkeit zur Replikation beibehalten. Ein solcher Vektor könnte den Umfang der gegen HIV erzeugten zellständigen Immunreaktionen stark vergrößern. Mit einem sich replizierenden Virus als Vektor könnten wesentlich mehr Zellen infiziert und somit das Immunsystem den in dem Vektor enthaltenen HIV-Immunogenen in erhöhtem Maße ausgesetzt werden, wodurch die Immunogenität des Impfstoffkandidaten potentiell erhöht würde (siehe *VAX*

August 2007 *Primer zu Hintergrund: Immunogenität*).

Um einen sich replizierenden viralen Vektor zu entwickeln werden die Viren so manipuliert, dass sie sich nicht in vollem Maße replizieren und daher auch keine Krankheit verursachen können. Bei manchen Viren wird ein Teil des genetischen Materials entfernt, was ihre Replikationsrate reduziert und ihre Fähigkeit Krankheiten zu verursachen minimiert. Auf diese Weise kann das Immunsystem schließlich Herr der Lage werden – was typischerweise innerhalb von ein paar Wochen erfolgt – und den viralen Vektor im Körper beseitigen. Die AIDS-Impfstoffforschung befasst sich auch mit mehreren Tierviren, die Menschen nicht auf natürliche Weise infizieren und sich daher in menschlichen Zellen nicht so gut replizieren.

Zu den derzeit untersuchten sich replizierenden viralen Vektoren gehören das Vesikuläre Stomatitis Virus (VSV), das hauptsächlich Rinder befällt, das Sendai-Virus der Nagetiere sowie ein abgeschwächter Stamm des Masernvirus. Einige Forschungsgruppen untersuchen auch Serotypen von Adenoviren, die ihre Fähigkeit zur Replikation beibehalten.

Bisher sind noch keine klinischen Studien mit AIDS-Impfstoffkandidaten, die auf sich replizierenden viralen Vektoren basieren, aufgenommen worden. Viele Forscher sind jedoch voller Hoffnung, dass sich replizierende virale Vektoren die Wirksamkeit von AIDS-Impfstoffkandidaten, die hauptsächlich zellständige Immunreaktionen hervorrufen, verbessern werden. Obgleich es unwahrscheinlich ist, dass zellständige Immunreaktionen allein zum Schutz vor einer HIV-Infektion ausreichen werden, sucht die Forschung nach den jüngsten Ergebnissen der STEP-Studie nach Impfstoffkandidaten, die robustere Immunreaktionen hervorrufen, und so zumindest einen Teilschutz vor einer HIV-Infektion bieten (siehe *VAX* Mai 2007 *Primer zu Hintergrund: Teilweise effektive AIDS-Impfstoffe*).

Sicherheit ist jedoch auch von Bedeutung. Obgleich sich replizierende virale Vektoren abgeschwächt werden, so dass sie nicht mehr in der Lage sind Krankheiten hervorzurufen, besteht bei den Aufsichtsbehörden doch Besorgnis, was die potentiellen Risiken dieser Herangehensweise anbelangt. Eine weitere Erforschung dieser Vektoren ist unerlässlich, um mögliche Sicherheitsbedenken auszuräumen.