

## Spotlight

### **Klinische Versuche gehen weiter** *AIDS-Impfstoffforscher liefern klinische Updates und Details zu geplanten Versuchen*

Das Keystone-Symposium zu HIV-Impfstoffen ist eine wichtige Veranstaltung im Kalender der HIV-Forscher verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen. Auf ihr haben sie jedes Jahr eine Woche lang die Möglichkeit zum Erfahrungsaustausch und zur Diskussion ihrer Arbeiten. Ein nützlicher und wichtiger Teil dieser Arbeit sind die Fortschritte, die bei der Durchführung von klinischen Versuchen mit AIDS-Impfstoffkandidaten zum Test der Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit erreicht werden. Auf dem diesjährigen Keystone-Meeting wurde eine umfassende Zusammenfassung der derzeit andauernden AIDS-Impfstoffversuche und der damit zusammenhängenden Aktivitäten, sowie die Arbeiten einiger kollaborierender Organisationen präsentiert, die am Ausbau derzeitiger bzw. der Planung neuer Versuche arbeiten.

### **Versuchspartnerschaften**

Barney Graham vom Vaccine Research Center (VRC) der US National Institutes of Health (NIH) eröffnete diese Informationsrunde mit einer Zusammenfassung der derzeit stattfindenden Versuche mit VCRs führenden Impfstoffkandidaten – einem DNA-Plasmidimpfstoff und einem auf einem Adenovirus-Serotyp 5 (Ad5) basierten Impfstoff, der Fragmente des genetischen Materials des HIV verschiedener Virus-Clades enthält –, die hintereinander in Form von „Primer/Booster“ verabreicht werden. Diese Kandidaten befanden sich Ende letzten Jahres in Phase II-Tests und werden derzeit in Zusammenarbeit mit dem HIV Vaccine Trials Network (HVTN), IAVI und dem Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR; siehe VAX Oktober 2005 *Nachrichten aus aller Welt*) in klinischen

Versuchen in verschiedenen Ländern getestet.

Sowohl WRAIR als auch IAVI testen diese Kandidaten in vier ostafrikanischen Staaten. Laut Nelson Michael von WRAIR begannen WRAIR und seine Partner kürzlich mit der Rekrutierung an den Standorten in Kampala in Uganda und in Kericho in Kenia und werden im Mai mit der Registrierung an einem anderen Standort in Tansania beginnen. Michaels Organisation arbeitet an einer dreijährigen Studie in Tansania, um die HIV-Inzidenz dort zu messen. Das Versuchspersonal an den beiden IAVI-Versuchsstandorten (Kigali in Ruanda und Nairobi in Kenia) plant derzeit die Erhöhung der Gesamtteilnehmerzahl, die diese Kandidaten erhalten sollen (siehe *Nachrichten aus aller Welt*, diese Ausgabe).

WRAIR führt einen weiteren Versuch in Zusammenarbeit mit VRC in Kampala in Uganda mit 31 Teilnehmern durch, die den DNA-Kandidaten von VCR in einem früheren, inzwischen abgeschlossenen Versuch bereits erhalten hatten und nun eine Booster-Impfung mit dem Ad5-Kandidaten erhalten. Die Ergebnisse eines abgeschlossenen Phase I-Versuchs weisen darauf hin, dass die Verabreichung dieser Kandidaten in Form von Primer und Booster effektiver bei der Induzierung einer starken Immunreaktion ist.

Diese Immunreaktion könnte in einem ersten Wirksamkeitsversuch mit tausenden Teilnehmern bald einem noch größeren Test ausgesetzt werden. Vorbereitungen für einen Phase IIb-Versuch zum Test des Konzepts mit den DNA/Ad5-Kandidaten von VCR sind bereits im Gange, und Nelson Michael kündigte an, dass die WRAIR-Standorte in Uganda, Kenia und Tansania mit der Vorbereitung auf diesen größeren Versuch begonnen haben.

Eine wichtige Überlegung für diesen und andere große Versuchsreihen ist die Festlegung der Auswahlkriterien für eine Teilnahme von gesunden, nicht mit HIV infizierten Personen. Für den ersten WRAIR-Versuch mit dem DNA-Kandidaten von VCR (RV 156) wurden

223 potentielle Teilnehmer untersucht und lediglich 31 in den Versuch aufgenommen. Laut Michael wurden viele Personen ausgeschlossen, da ihre Labor-Testergebnisse einschließlich der Bluttests, stark von den allgemeinen Referenzbereichen für die Versuchstauglichkeit abwichen. Bei der Festlegung dieser Bereiche wurden jedoch größtenteils in Nordamerika und Europa gültige Standards zugrunde gelegt, die stark von denen in Entwicklungsländern abweichen, wo die sanitären Bedingungen allgemein schlechter sind und die Menschen öfter Kontakt mit pathogenen Bakterien und Viren haben. Michael schlussfolgerte, dass viele Personen unnötigerweise von den Versuchen ausgeschlossen wurden. Er schlug die Durchführung von Studien zur Bestimmung relevanter Referenzbereiche für die Populationen vor, in denen die Impfstoffe getestet werden, um diesem Problem bei zukünftigen Impfstoffversuchen abzuwehren.

Des Weiteren berichtete Michael über die Fortschritte bei anderen WRAIR-Versuchen. Die Registrierung für den einzigen derzeit stattfindenden Phase III-Versuch ist nun abgeschlossen. Er wird in Thailand durchgeführt und evaluiert die Wirksamkeit der Primer/Booster-Kombination von zwei Impfstoffkandidaten: dem ALVAC-Canarypox-Impfstoff und dem VaxGen gp120-Impfstoff. Letzterer wurde bereits in einem früheren Wirksamkeitsversuch getestet. Die abschließende Immunisierungsrunde mit dieser Kombination ist für Juli geplant und die Teilnehmer werden danach für weitere drei Jahre beobachtet.

## In dieser Ausgabe

### Spotlight

- **Klinische Versuche gehen weiter**

### Nachrichten aus aller Welt

- **Versuchsstandorte in Kenia und Ruanda erhöhen Teilnehmerzahlen**
- **Afrikanische Union startet HIV-Präventionskampagne**
- **Studie zum Anfangsstadium der HIV-Infektion beginnt mit Registrierung**

### Primer

- **Hintergrund: Das Anfangsstadium der HIV-Infektion**

## Ein kritischer Blick auf MVA

Nelson Michael berichtete auch über eine von WRAIR geplante klinische Versuchsreihe zum Test anderer Primer/Booster-Kombinationen. Viele davon werden verschiedene DNA-Konstruktionen beinhalten, wobei ein von anderen Gruppen entwickelter Primer verwendet wird, der von einem von WRAIR und NHI entwickelten Booster-Impfstoff mit einem modifizierten Vacciniavirus Ankara (MVA)-Impfstoffkandidaten aufgefrischt wird. Diese Versuche werden an WRAIR-Standorten in den USA, in Thailand und in Afrika durchgeführt. Die Ergebnisse eines andauernden Phase I-Versuchs mit WRAIRs MVA-Impfstoffkandidaten werden im Herbst 2006 auf dem AIDS-Impfstoff-Treffen in Amsterdam vorgestellt.

In der Zwischenzeit wird der gleiche Kandidat im Rahmen einer anderen klinischen Versuchsreihe am Karolinska Institute in Stockholm in Schweden evaluiert. Diese Phase I-Versuche sollen die Sicherheit und Immunogenität von intramuskulären und intradermalen Injektionen eines am Swedish Institute for Infectious Disease Control entwickelten DNA-Plasmid-Impfstoffkandidaten, der von einem Booster mit dem MVA-Impfstoffkandidaten von WRAIR gefolgt wird, vergleichen. Die 40 Teilnehmer erhalten entweder drei DNA-Immunisierungen gefolgt von einem MVA-Booster oder einer inaktiven, als Placebo bezeichneten Substanz.

Dieser Versuch wird im Mai abgeschlossen und Eric Sandström, Forscher am Karolinska Institute, kündigt die Vorstellung der Ergebnisse mit diesen Kandidaten für Amsterdam an. „Wir freuen uns auf eine sehr erfreuliche Präsentation“, sagte er mit Hinweis auf die Ergebnisse. Frühere klinische Versuche mit MVA-basierten Impfstoffkandidaten erbrachten enttäuschende Ergebnisse. Sandström deutet nun aber an, dass es bei dieser Kombination anders sein könnte. „Beide Immunisierungen haben sich bisher als sicher und gut verträglich erwiesen, und im

Vergleich zu früher veröffentlichten Ergebnissen mit diesem Ansatz sind unsere Daten ermutigend.“

Sandström und seine Kollegen in Tansania, Schweden, Deutschland, Südafrika und in den USA arbeiten außerdem an der Vorbereitung eines Versuchs mit diesen Impfstoffen mit 60 Teilnehmern in Dar es Salaam in Tansania, der beginnen kann, sobald die endgültige Genehmigung der Zulassungsbehörden vorliegt.

## IIb im II. Durchgang

Detaillierte Pläne für einen anderen neuen Versuch wurden ebenfalls auf dem Keystone-Symposium vorgestellt - und zwar von John Hural von HVTN. Das in den USA ansässige Unternehmen Merck und HVTN schließen gegenwärtig die Standortvorbereitung für einen Phase II-Versuch zum Test des Konzepts mit Mercks Ad5-Impfstoffkandidaten ab. Dieser Kandidat wird bereits in einem unter der Bezeichnung STEP-Studie bekannten Phase IIb-Versuch in Nord- und Südamerika, in der Karibik und in Australien getestet. Bei dem Versuch in Südafrika wird der Kandidat nun zum ersten Mal in einer Population evaluiert, deren vorherrschender HIV-Clade sich von der im Impfstoff enthaltenen unterscheidet. Die HIV-Antigene des Impfstoffs stammen von Clade B, während bei der Epidemie in Südafrika Clade C dominiert.

Obwohl noch immer unklar ist, wie wichtig diese Clade-Paarung ist, möchte Merck so früh wie möglich feststellen, ob dieser Impfstoff gegen verschiedene HIV-Clades wirksam ist.

Der Versuch in Südafrika wird mit 3000 Teilnehmern an fünf HVTN-Standorten durchgeführt. Dabei müssen 40 % der Teilnehmer über eine sehr geringe bestehende Ad5-Immunität verfügen. Sie ist in Personen nachweisbar, die Kontakt zu diesem natürlich vorkommenden, erkältungsähnliche Symptome verursachenden Virus hatten (siehe VAX Februar 2005 *Primer* zu *Bestehende Immunität verstehen*).

Aufgrund der hohen Prävalenz an bestehender Immunität gegen diesen Adenovirus-Serotypen in Südafrika wird davon ausgegangen, dass im Rahmen des Auswahlprozesses an den Standorten 6000 Personen untersucht werden müssen, um 1200 Teilnehmer zu rekrutieren, auf die dieses Kriterium zutrifft. Hural weiß, dass es sich hier um eine enorme Herausforderung handelt, betont aber auch, dass derzeit alle südafrikanischen HVTN-Standorte ausgebaut werden, um derart hohe Teilnehmerzahlen abwickeln zu können. Laut Hural werden bis zum Versuchsbeginn alle Standorte auch in der Lage sein, Laborproben zu bearbeiten und für den Versand zu präparieren.

Auch wird sich die Rekrutierung von Teilnehmern für den Versuch in Südafrika – HVTN 503 – verstärkt auf Frauen konzentrieren. Bei der STEP-Studie waren lediglich 800 bis 900 der insgesamt 3000 Teilnehmer Frauen. Für diesen zweiten Phase II-Versuch plant HVTN jedoch die Aufnahme einer gleichen Anzahl von Männern und Frauen, um die hohen Infektionszahlen unter Frauen in Südafrika zu berücksichtigen. Eine Studie mit annähernd 12.000 Teilnehmern im Alter zwischen 15 und 24 Jahren in Südafrika im Jahr 2003 berichtete, dass die HIV-Prävalenz in Frauen bei 15,5 % lag – im Gegensatz zu nur 4,8 % in Männern der gleichen Altersgruppe (*AIDS* 19, 1525, 2005). Südafrika ist wahrscheinlich nicht das einzige Land mit einem überproportional hohen Anteil an HIV-infizierten Frauen. „Ich denke nicht, dass wir auch nur ein Beispiel in Afrika finden, in dem es diese schreckliche Aufspaltung nach Geschlechtern nicht gibt“, sagt Michael.

Die Studie soll beginnen, sobald Mercks Analyse – die als Basis zur Bestimmung der Teilnahmeberechtigung verwendet wird – erfolgreich an die südafrikanischen Standorte übertragen wurde. Merck rechnet mit dem Beginn der Registrierung noch vor Ende des Jahres.

## Nachrichten aus aller Welt

### Versuchsstandorte in Kenia und Ruanda erhöhen Teilnehmerzahlen

Die Anzahl der Teilnehmer an einem Phase I AIDS-Impfstoffversuch in Kenia und Ruanda, der von IAVI in Partnerschaft mit VRC durchgeführt wird, wird erhöht, nachdem die lokalen Prüfungskommissionen in beiden Ländern kürzlich die Genehmigung

dazu erteilt haben. Das Project San Francisco begann Ende letzten Jahres mit der Registrierung von Teilnehmern am Standort in Kigali in Ruanda – was den Beginn des ersten AIDS-Impfstoffversuchs in diesem Land markierte – und die Kenya AIDS Vaccine Initiative (KAVI) an der University of Nairobi begann im Januar mit der Registrierung. Die Teilnehmerzahl an beiden Standorten sollte ursprünglich 64 Teilnehmer betragen, wird nun aber auf 104 erhöht.

Bei diesem Versuch handelt es sich um einen von drei eng miteinander

verbundenen Versuchen zum Test der Sicherheit und Immunogenität einer aus Primer und Booster bestehenden Impfstoffverabreichungsmethode mit VRCs DNA-Plasmid- und Adenovirus Serotype 5 (Ad5)-Impfstoffkandidaten (siehe *Spotlight*, diese Ausgabe).

Zu den weiteren Entwicklungen in Kenia gehört die Eröffnung von zwei neuen Kliniken in Kilifi durch das Kenya Medical Research Institute (KEMRI) mit Unterstützung von IAVI. Eine dieser Kliniken, die Comprehensive Care and Research Clinic (Klinik für umfassende

medizinische Versorgung und Forschung) wird HIV-Tests und -Beratung anbieten, die die Durchführung zukünftiger AIDS-Impfstoffversuche im Land erleichtern werden, sowie ein klinisches Versuchslabor zur Verfügung stellen. Ein Teil des Gebäudes wurde für das District Hospital reserviert und ist für die Behandlung und Versorgung von HIV-Infizierten vorgesehen. Auch ein Programm zur Prävention einer Mutter-Kind-Übertragung, in dessen Rahmen jährlich mehr als 4000 schwangere Frauen getestet werden, ist geplant.

Die andere neu gegründete Klinik wird sich auf die freiwillige Beratung und den Test von Paaren spezialisieren, um so Personen in serodiskordanten Beziehungen (mit einem HIV-infizierten und einem nicht infizierten Partner) zu identifizieren. Diese Art der Beratung hilft, nicht mit HIV infizierte Personen zu finden, die innerhalb ihrer Ehe oder Beziehung einem höheren HIV-Infektionsrisiko ausgesetzt sind, und sie möglicherweise für eine Teilnahme an künftigen AIDS-Impfstoffversuchen zu gewinnen (siehe VAX Oktober 2005 *Primer zu Hintergrund: Freiwillige Beratung und Tests von Paaren*). Die Beratung von Paaren ist an den Standorten in Ruanda und Sambia gängige Praxis, in Kenia jedoch ist diese Klinik eine der wenigen, die diese Methode anwenden.

KEMRI eröffnete außerdem eine neue Medizinische Klinik und Poliklinik in Mtwapa für nicht HIV-Infizierte mit hohem HIV-Infektionsrisiko. Mehr als 300 nicht infizierte Personen wurden bereits in eine Studie aufgenommen, um ein besseres Verständnis der HIV-Infektion zu vermitteln und um Möglichkeiten zur Verringerung des Infektionsrisikos zu finden. Projektmitarbeiter von der University of Washington werden Teilnehmer mit sexuell übertragbaren Krankheiten behandeln. Dazu gehört auch die antiretrovirale (ARV)-Behandlung derjenigen, die sich im Laufe der Studie in ihrem Umfeld mit HIV infizieren.

### Afrikanische Union startet HIV-Präventionskampagne

Die Afrikanische Union initiierte in Partnerschaft mit dem Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) einen gemeinsamen Aufruf der Staatsschefs vieler afrikanischer Nationen zur Erweiterung und Verbesserung der HIV-Präventionstätigkeit auf dem Kontinent. Die Initiative wurde am 11. April von den Staatsoberhäuptern einiger Länder aus der Taufe gehoben. Unter ihnen war auch Meles Zenawi, der Premierminister von Äthiopien, der betonte, wie eine Verbesserung der Präventionstätigkeit den Verlauf der Epidemie entscheidend beeinflussen kann.

Im Rahmen dieses umfassenden Prä-

ventionsplans sollen die Hauptursachen einer HIV-Übertragung angesprochen werden, die Verfügbarkeit und der Zugang zu HIV-Test und -Beratungsangeboten verbessert werden – was das Faktenwissen zum Virus verbessern und die Übertragung eindämmen helfen soll –, sowie Strategien zur Einbeziehung von Frauen und Jugendlichen in die Maßnahmen zur HIV-Prävention entwickelt werden. Bei der Eröffnung sprach Jeannette Kagame, Ruandas First Lady, über die unverhältnismäßig hohe Anzahl an HIV-infizierten Frauen in Afrika. Weitere Komponenten der Kampagne beinhalten die Notwendigkeit einer Verbesserung und Erweiterung des bestehenden medizinischen Versorgungssystems und Programme zur Verhinderung einer HIV-Übertragung von der Mutter auf ihr Kind.

Von den 5 Mio. HIV-Neuinfektionen 2003 ereigneten sich laut der jüngsten UNAIDS-Statistik 3,2 Mio. in Afrika südlich der Sahara. Obwohl der Zugang zu HIV-Behandlung und Pflege in den vergangenen Jahren verbessert wurde, kann diese überwältigende Anzahl an Neuinfektionen eine große Belastung für die bestehenden Programme darstellen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und UNAIDS gehen davon aus, dass durch die Umsetzung derartiger großflächiger Präventionsprogramme 63 % der geschätzten HIV-Neuinfektionen über den Zeitraum der kommenden 6 Jahre verhindert werden könnten. Die Initiative wurde im Vorfeld des Sondergipfels zu HIV/AIDS, Tuberkulose und Malaria gestartet, der im Mai in Abuja in Nigeria unter Mitwirkung der Staatsoberhäupter der Afrikanischen Union stattfindet.

### Studie zum Anfangsstadium der HIV-Infektion beginnt mit Registrierung

Die aktive Registrierung und Aufnahme von Teilnehmern hat nun an Forschungsstandorten in Lusaka in Sambia, in Masaka in Uganda, in Kigali in Ruanda und in Kangemi in Kenia für eine von IAVI durchgeführte multizentrische, epidemiologische Studie mit Personen begonnen, die sich vor kurzem durch zufällige Kontakte mit HIV infiziert haben. Bei diesen Personen handelt es sich um Teilnehmer einer Inzidenzstudie, in deren Rahmen sie zu risikoreduzierenden Verhaltensweisen beraten und mindestens vier Mal pro Jahr HIV-Tests unterzogen wurden.

Die neue Studie wird die frisch infizierten Personen über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren begleiten, um den natürlichen Verlauf der HIV-Infektion in diesen Kohorten zu beobachten. Alle Teilnehmer erhalten Beratung und medizinische Versorgung und werden – wenn erforderlich – an ein antiretrovirales

(ARV)-Behandlungsprogramm überwiesen. Die Forscher analysieren Proben des neu übertragenen Virus und evaluieren den Verlauf der Krankheit im Frühstadium. Die in dieser Studie gewonnenen Daten können den AIDS-Impfstoffforschern bei der Entwicklung neuer präventiver Impfstoffkandidaten helfen (siehe *Primer*, diese Ausgabe).

Die IAVI-Forschungsstudie wird auch mit der Rekrutierung von kürzlich mit HIV infizierten Teilnehmern an anderen Standorten in Entebbe in Uganda, in Kapstadt in Südafrika und in Kilifi in Kenia beginnen. Auch andere Gruppen wie das kürzlich etablierte Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI) beschäftigen sich mit dem Studium des Anfangsstadiums der akuten HIV-Infektion. Unlängst wurde nun auch eine Verbindung zwischen diesen und den von IAVI geleiteten Forschungsstudien hergestellt.



#### 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

**ABONNEMENT:** 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)

VAX ist ein monatliches Informationsblatt, das Berichte aus dem *IAVI-Report* enthält, dem Newsletter zur AIDS-Impfstoffforschung, der 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.



### Wie können Kenntnisse über die Vorgänge unmittelbar nach einer Infektion mit HIV den Forschern bei der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffs helfen?

Es gibt viele Gründe, warum HIV ein so schwer zu bekämpfendes Virus ist. Einer davon ist, dass HIV das menschliche Immunsystem – das Abwehrsystem des Körpers gegen Pathogene wie Viren und Bakterien – direkt angreift. Das Hauptangriffsziel des HIV sind die CD4<sup>+</sup> T-Zellen. Sie sind die wichtigen Immunzellen, die die Reaktion des Körpers auf eine Infektion steuern. Im Verlauf einer HIV-Infektion werden täglich große Mengen dieser Zellen infiziert und getötet, die dann aber durch neue ersetzt werden.

Ärzte oder Krankenschwestern können das Fortschreiten der HIV-Infektion überwachen, indem sie die Anzahl der im Blut zirkulierenden CD4<sup>+</sup> T-Zellen messen. Die Quantität dieser wichtigen Immunzellen kann über viele Jahre nach der Erstinfektion gleich bleiben oder nur leicht zurückgehen. In den meisten Fällen wird das Virus aber irgendwann die Oberhand gewinnen und die Zahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen beginnt drastisch zu sinken.

Eine typische Definition für AIDS ist, wenn die Gesamtzahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen einer HIV-infizierten Person auf unter 200 pro Milliliter Blut absinkt (Personen mit einem gesunden Immunsystem haben zwischen 600 und 1200 CD4<sup>+</sup> T-Zellen in der gleichen Menge Blut) oder wenn eine Person eine der zahlreichen mit AIDS assoziierten Krankheiten entwickelt. Wenn die CD4<sup>+</sup> T-Zellenzahl einen gefährlich niedrigen Stand erreicht hat, ist das Immunsystem nicht mehr in der Lage andere, den Körper angreifende Pathogene abzuwehren und die Person wird anfällig für opportunistische Infektionen – unter Umständen mit tödlichem Ausgang.

Mit der Ermittlung der CD4<sup>+</sup> T-Zellenzahl im Blut haben die Forscher eine einfache Methode zur Einschätzung des dem Immunsystem durch HIV zugefügten Schadens, da die Entnahme von Blutproben problemlos durchführbar ist. Die Mehrzahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen des Körpers befindet sich allerdings nicht im Blut, sondern im Schleimhautgewebe wie dem des Genital-, Atmungs-, und Magen- und Darmtrakts. Die alleinige Betrachtung des Blutes

könnte also ein ungenaues Bild dessen liefern, was tatsächlich während einer HIV-Infektion vorgeht. Daher haben Forscher unlängst begonnen, die Immunreaktion an diesen Schleimhautoberflächen genauer zu studieren.

### Den Darm unter die Lupe nehmen

Als die Forscher die Schleimhaut genauer betrachteten, machten sie eine sehr interessante Entdeckung. Sowohl in Tiermodellen als auch in Menschen beobachteten sie eine großflächige Tötung von CD4<sup>+</sup> T-Zellen an der Schleimhautoberfläche des Darms in der Anfangsphase der HIV-Infektion.

Viele Jahre lang beschäftigte sich die Wissenschaft mit den Wechselwirkungen des menschlichen Immunsystems zu einem viel späteren Zeitpunkt im Verlauf der HIV-Infektion: nämlich dann wenn es zu versagen beginnt. Neusten Forschungserkenntnissen zufolge gibt es nun Hinweise, dass Immunzellen zerstört werden, lange bevor ein Mensch sichtbare Symptome aufweist oder AIDS bekommt, und oftmals sogar bevor eine Person überhaupt weiß, dass sie mit HIV infiziert ist (siehe VAX November 2005 *Primer* zu *Hintergrund: HIV-Tests*).

Der Großteil der in diesem Gewebe vorkommenden CD4<sup>+</sup> T-Zellen wird im Laufe der ersten Wochen, nachdem sich eine Person mit dem Virus infiziert – auch als Periode der akuten Infektion bezeichnet –, zerstört. Obwohl die Anzahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen im Anfangsstadium der HIV-Infektion auch im Blut abnimmt, haben die Forscher festgestellt, dass die stärkste Depletion (krankhafter Verbrauch körpereigener Stoffe) im Schleimhautgewebe des Darms stattfindet.

Eine weitere Erkenntnis ist, dass das Immunsystem Schwierigkeiten hat, das beschädigte Schleimhautgewebe zu reparieren. Die CD4<sup>+</sup> T-Zellenzahl im Blut erhöht sich oft schnell wieder, sobald ein Mensch antiretrovirale Medikamente (ARVs) einnimmt. Die CD4<sup>+</sup> T-Zellen im Darm regenerieren sich dagegen wesentlich langsamer, auch dann, wenn eine HIV-infizierte Person über mehrere Jahre mit AVRs behandelt wurde.

Das könnte bedeuten, dass die Anzahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen in der Schleimhautoberfläche ein zuverlässigerer Indikator des Krankheitsverlaufs ist als die im Blut.

Das Monitoring von HIV-infizierten

Personen mittels wiederholter Messung der CD4<sup>+</sup> T-Zellenzahl in der Schleimhaut erweist sich allerdings als problematisch. Gewebetests erfordern einen als Biopsie bezeichneten Eingriff, der wesentlich invasiver als die Entnahme einer Blutprobe ist. Die Forschung beschäftigt sich nun mit Analysemöglichkeiten zur Bestimmung der feinen Unterschiede zwischen den verschiedenen im Blut vorkommenden CD4<sup>+</sup> T-Zellen, um die Vorgänge im Darm besser diagnostizieren zu können.

### Auswirkungen auf Impfstoffe

Diese Forschungsarbeit hat zahlreiche Auswirkungen auf die Entwicklung von AIDS-Impfstoffen. Wenn die entscheidende Schlacht zwischen dem HIV und dem Immunsystem im Anfangsstadium der HIV-Infektion stattfindet, ist es laut diesen Forschungserkenntnissen wichtig, dass das übertragene Virus und das Wesen der Immunreaktion in diesen ersten Wochen und Monaten der Infektion genau untersucht und charakterisiert werden.

Viele an der Entwicklung eines AIDS-Impfstoffkandidaten mitwirkende Organisationen sind daher am Studium kürzlich HIV-infizierter Personen interessiert. Auch IAVI arbeitet an dieser Art epidemiologischer Studie mit frisch HIV-infizierten Teilnehmern in diversen Zentren in Afrika (siehe *Nachrichten aus aller Welt*, diese Ausgabe).

Andere Forschungsorganisationen arbeiten mit Projektverantwortlichen an der Identifizierung und Beobachtung neu infizierter Personen an Standorten in mehreren Ländern weltweit. Die im Rahmen dieser Studien gesammelten Daten bieten eventuell Hinweise auf die entscheidende Komponente eines präventiven Impfstoffs.

Eine weitere Auswirkung dieser Forschungsarbeit ist der Bedarf an AIDS-Impfstoffkandidaten, die eine starke Immunreaktion im Schleimhautgewebe – insbesondere des Darms – hervorrufen. Nach Meinung mehrerer Forscher wird dies für einen effektiven präventiven Impfstoff notwendig sein, und derzeit werden viele Methoden zur Verbesserung der Schleimhautimmunität, die von den existierenden AIDS-Impfstoffkandidaten induziert wird, untersucht (siehe VAX Dezember 2005 *Primer* zu *Hintergrund: Schleimhautimmunität*).