

Warum gibt es immer noch keinen Impfstoff?

Trotz intensiver Forschung existiert auch mehr als 20 Jahre nach der Identifizierung des humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) kein wirksamer Impfstoff. Alle herkömmlichen Impfstrategien wie die Verabreichung von abgeschwächten oder abgetöteten Erregern oder von gentechnisch hergestellten Hüllproteinen sind gescheitert. Dafür verantwortlich ist eine Vielzahl von Faktoren, unter anderem eine hohe Heterogenität der HI-Viren, die sich in der Einteilung in neun unterschiedliche Subtypen (clades, A-I) niederschlägt, die hohe Variabilität insbesondere des HIV-Hüllproteins, ein hohes Persistenzvermögen der Viren sowie die Tatsache, dass mit den CD4 positiven T-Helferzellen ausgerechnet diejenigen Zellen infiziert und eliminiert werden, die für die Immunantwort von entscheidender Bedeutung sind. Erschwerend kommt hinzu, dass kein wirklich auf den Mensch übertragbares Tiermodell zur Testung möglicher Impfstoffkandidaten zur Verfügung steht.

Wo liegt der Schwerpunkt der Forschung?

Der Fokus der Forschung liegt auf drei Schwerpunkten: den molekularen Mechanismen der Virusreplikation (entscheidend auch hinsichtlich der Entwicklung neuer Therapeutika), der viralen Pathogenese (und damit auch der Frage, welches die Korrelate einer schützenden Immunantwort sind) sowie der molekularen Epidemiologie, die sowohl Erkenntnisse für die Aus- und Verbreitung des HI-Virus liefert als auch die Charakterisierung geeigneter Risikopopulationen für künftige Phase-III-Studien ermöglicht.

Bereiten Virus-Mischformen Schwierigkeiten?

Bei epidemiologischen Studien unter anderem in China zeigte sich, dass wir uns analog zur Situation bei Grippeepidemien zusätzlich zum antigenen Drift der Subtyp-B HI-Viren auf das Phänomen des antigenen „Shift“ einstellen müssen, bei dem sich zwei unterschiedliche Virusvarianten (z.B. clade B & C) zu sogenannten Mosaiken (B/C) mit neuen antigenetischen Eigenschaften vermischen. Impfstoffkandidaten, die derzeit für breit angelegte klinische Studien in China und Afrika im Rahmen einer europäischen Vakzineinitiative bereitgestellt werden, basieren auf einem repräsentativem C-Typ Virusisolat.

Prof. Dr. Ralf Wagner und Dr. Jens Wild, Regensburg

HIV-Impfstoffentwicklung: Stand der klinischen Studien

Derzeit klinisch getestete HIV-Impfstoffkandidaten reichen von kurzen Peptiden über komplexe Virusproteine, DNA-Impfstoffe, die im wesentlichen auf Teilen der genetischen Information des Virus beruhen bis hin zu gentechnisch veränderten Pockenimpfviren oder Bakterien. Den größten Erfolg versprechen dabei Verfahren, bei denen unterschiedliche Darreichungsformen, etwa eine Erstimmunisierung (prime) durch DNA-Impfstoffe, gefolgt von einer Zweitimmunisierung (boost) durch virusartige Vehikel, kombiniert werden.

Neuere Untersuchungen an stringenten Affenmodellen haben gezeigt, dass die Prime- und Booster-Immunsierung sowohl die initiale Viruslast senkt und die darauf folgende Virusvermehrung hemmt als auch vor dem Verlust von CD4-Helferzellen und klinischen Symptomen schützt. Entsprechende Impf-Schemata werden derzeit in ausgewählten unterschiedlichen Variationen in klinischen Studien zum Teil auch vergleichend bewertet. In einer Studie in Thailand wird nach einer Immunisierung mit einem rekombinanten Hüllprotein ein modifiziertes Pockenvirus verabreicht. In einer weiteren Studie, die ebenfalls ein solches Immunisierungsschema nutzt, werden nicht Hüllproteine, sondern andere HIV-Bestandteile (Gag, Pol, Nef) appliziert. Erste Ergebnisse werden frühestens Ende nächsten Jahres erwartet.

HIV-Impfstoffentwicklung in Deutschland

Rein deutsche Initiativen kann es angesichts der Globalität des Problems und der weltweiten Vernetzung von Wissenschaft und Forschung nicht geben, Deutschland ist aber beteiligt. In vielen Instituten, Kliniken und Biotech-Firmen werden hierzulande HIV-Impfstoffkandidaten entwickelt und getestet. Die Förderung der Impfstoff-Forschung ist, gemessen an der Notwendigkeit, eher bescheiden. Dennoch etablieren sich auch in Deutschland Netzwerke, die u.a. die Entwicklung und Testung von HIV-Vakzinen zum Ziel haben und Arbeitsgruppen aus Bochum, Berlin, Frankfurt, Hamburg, Erlangen, München und Regensburg einschließen. So wurden mit deutscher Beteiligung in Hamburg und Bonn Phase-I-Studien durchgeführt, die

die Testung eines vom Adeno-assoziierten Virus (AAV) abgeleiteten Vektors für die Präsentation von HIV-Proteinen zum Ziel hatten und vom IAVI (International AIDS Vaccine Institut) finanziert wurden.

Vakzinekandidaten werden in Deutschland vor allem in Regensburg (CHIVAC, EUROVAC), Bochum (DECVAC) und München (AVIP) im Rahmen europäischer Förderprogramme entwickelt. Am weitesten fortgeschritten sind die Arbeiten der Regensburger Gruppe, die maßgeblich an der Konzeption, Entwicklung und Produktion von Vakzinekandidaten (DNA-Impfstoff DNA-C, rekombinanter viraler Vektor NYVAC-C) beteiligt war. Diese wurden mittlerweile in zwei klinischen Studien in London und Lausanne an HIV-negativen Freiwilligen getestet und induzierten HIV-spezifische T-Zellen in gewünschtem Umfang und Qualität. Weiterführende Phase-II-Studien sind derzeit in Vorbereitung.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse dieser ersten Untersuchungen steht die nächste Generation von Impfstoffkandidaten bereits in den Startlöchern. Finanziert aus Mitteln der Bill-und-Melinda-Gates-Stiftung, werden in Regensburg Immunogene entwickelt, die neben HIV-spezifischen T-Zellen u.a. auch Antikörper induzieren sollen, die in der Lage sind, die Infektion von T-Zellen zu blockieren und das Virus im günstigsten Fall an der Eintrittspforte abzufangen. Innerhalb der nächsten 5 Jahre sollen diese Kandidaten in Zusammenarbeit mit Partnern aus den USA und Europa präklinisch und klinisch evaluiert werden.

*Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Molekulare Mikrobiologie und Gentherapie
Franz-Josef-Strauß Allee 11 · 93053 Regensburg
ralf.wagner@klinik.uni-regensburg.de*