

S. Norley · Robert Koch-Institut, Berlin

Konferenz zu Impfstoffentwicklung und innovativen Therapiekonzepten bei HIV/AIDS am Robert Koch-Institut

Das Robert Koch-Institut war am 21. und 22. September 2003 Gastgeber der Konferenz „Impfstoffentwicklung und innovative Therapiekonzepte“. Das Ziel der Fachtagung war es, deutsche Forscher aus den Gebieten der HIV-/AIDS-Therapie und der Impfstoffentwicklung zu versammeln sowie den Vertretern der Internationalen AIDS-Impfstoffinitiative (International AIDS Vaccine Initiative, IAVI) die Chance zu geben, diese Wissenschaftler kennen zu lernen und mögliche Kollaborationen zu diskutieren. IAVI ist eine gemeinnützige Organisation, die über Spenden finanziert wird (unter anderen die Melinda and Bill Gates Foundation). Die primäre Aufgabe der Organisation ist es, in Tierexperimenten erfolgreiche AIDS-Impfstoffkandidaten in klinische Studien zu führen und diese unterstützend zu begleiten.

Die Tagung wurde von Prof. Reinhard Kurth (Robert Koch-Institut, Berlin) eröffnet. Frau Andrea Fischer, die frühere Bundesgesundheitsministerin, die IAVI in organisatorischen und politischen Fragen zur Seite steht, machte die Notwendigkeit des politischen Rückhalts und der finanziellen Unterstützung für die Impfstoffentwicklung in Deutschland deutlich. Sie betonte, dass trotz der momentanen ökonomischen Lage eine ethische Verpflichtung bestehe, den weltweiten Kampf gegen HIV/AIDS mit allen Mitteln zu unterstützen. Die desolante finanzielle Lage der deutschen AIDS-Impfstoffforschung illustrierte Prof. Fleckenstein. Er berichtete, dass in den USA 2,14 Milliarden Euro im Jahr für die AIDS-Forschung bereitstehen. In Deutschland werden hierfür le-

diglich 7,3 Millionen Euro ausgegeben. In den USA entspricht dies pro Kopf 7,30 Euro, in Deutschland hingegen nur 9 Cent. Diese Zahlen besitzen eine klare Aussagekraft. Prof. Fleckenstein bemerkte, dass ein nationales Treffen der US-amerikanischen HIV-/AIDS-Impfstoffforscher mehrere Tausend Teilnehmer zählen würde, im Gegensatz zu den rund dreißig, die in Berlin zusammenkamen.

HIV-Pathogenesemechanismen und innovative Therapiekonzepte

Den wissenschaftlichen Auftakt des Symposiums bildete der Vortrag der Professoren Klara und Paul Racz (Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg), die ihre Erkenntnisse über die Pathogenitätsmechanismen von HIV auf der Ebene der Lymphgewebe vorstellten. Eindrucksvoll kombinierten sie Immunhistochemie und In-situ-Hybridisierung und konnten so die Eliminierung von entscheidenden Immunzellen in den Lymphknoten nachweisen. Weitere Daten belegten die Wiederherstellung der Immunzellen durch eine antiretrovirale Therapie, insbesondere in Kombination mit einer Zytokingabe. Prof. Racz stellte außerdem Untersuchungen im Primatenmodell vor, in denen das Lymphgewebe am Ort der Impfstoffgabe und die Belastung auf mögliche Mechanismen einer schützenden Immunantwort untersucht wurde. Studien dieser Art liefern kritische Informationen für die Entwicklung und Anwendung von Impfstoffen.

Dr. Frank Kirchhoff (Institut für Mikrobiologie und Immunologie, Ulm)

ergänzte das Thema der HIV-Pathogenesemechanismen und zeigte, wie das virale Nef-Protein Zellen des Immunsystems manipuliert. Beispielsweise verhindert die Herunterregulierung des MHC-I-Moleküls die Erkennung der Zelle durch zytotoxische T-Lymphozyten. Für ein Protein seiner Größe erfüllt das Nef-Protein eine überraschende Vielzahl von Funktionen. Mit Bezug auf die wichtige Rolle dieses Gens für den Krankheitsverlauf, präsentierte Dr. Frank Detlef Goebel (Ludwig-Maximilians-Universität, München) die Ergebnisse von viel versprechenden Immuntherapiestudien mit einem MVA-HIV-1-*nef*-Vektor in HIV-positiven Freiwilligen, die unter antiretroviraler Therapie (HAART) standen. Der Ansatz basiert auf der Grundannahme, dass Patienten mit einer starken anti-Nef-Immunantwort in der Lage sein könnten, die Auswirkungen des Proteins aufzuheben und das Krankheitsprofil eines „Langzeit-Nicht-Progressierenden“ beizubehalten. Dr. Thomas Harrer (Abteilung für Innere Medizin III, Erlangen) stellte ebenfalls klinische Studien mit einem MVA-HIV-1-*nef*-Vektor als therapeutischem Impfstoff in HIV-infizierten Patienten vor. Er konnte zeigen, dass der Impfstoff sowohl sicher als auch immunogen in Patienten unter HAART war sowie T-Zell-Antworten gegen „neue“ Epitope zu induzieren vermag. Nach Absetzen der antiretroviralen

© Springer-Verlag 2004

Dr. S. Norley
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
13353 Berlin
E-Mail: NorleyS@rki.de

Therapie blieb der Virustiter unter dem davor gemessenen. Wahrscheinlich wird die hohe Variabilität des *nef*-Gens innerhalb eines Patienten die Anfertigung von Immunogenen auf der Basis von autologen Virusisolaten verlangen.

Obgleich diese Technologie ihr klinisches Potenzial noch beweisen muss, beschrieben Prof. Klaus Cichutek (Paul Ehrlich-Institut, Langen) und Dr. Dorothee von Laer (Georg-Speyer-Haus, Frankfurt) ihre auf Retroviren basierenden bzw. gegen HIV und andere Retroviren gerichteten gentherapeutischen Ansätze. Eine der verfolgten Strategien besteht in der Ex-vivo-Generierung von HIV-resistenten T-Zellen und ihrer Zurückführung in den Patienten, wo sie aufgrund ihres Selektionsvorteils die unbehandelten Zellen ersetzen.

Traditionelleren Pfaden folgend, beschrieb Dr. Ulrich Schubert (Institut für Klinische und Medizinische Virologie, Erlangen) die Entwicklung von neuartigen antiviralen Medikamenten, die auf das Ubiquitin-Proteasom-System der Zelle abzielen, das von HIV für Assemblierung und Knospung genutzt wird. Indem die möglichen Ziele für eine therapeutische Intervention ausgeweitet werden, steigt auch die Zahl der möglichen Kombinationen der antiretroviralen Therapeutika beträchtlich an.

Um neue Therapieansätze zu entwickeln, erforscht man üblicherweise schützende Parameter in Menschen, die die Virusinfektion ohne Hilfe von Medikamenten kontrollieren können. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink (Universitätskrankenhaus, Hamburg-Eppendorf) beschrieb eine solche Studie, in der die Rolle von HLA-Typ und Zellrezeptor-Mutationen für den Erhalt von niedrigen Virustitern untersucht wurde. Das Wissen, dass ein Patient den Phänotyp eines „Nicht-Progressierenden“ besitzt, kann einen großen Einfluss auf die Auswahl der Therapeutika haben und helfen, antivirale Mechanismen zu verstehen. Ebenso hilft die Kenntnis der Mutationen, die für die Entwicklung von Resistenz gegen antiretrovirale Medikamente notwendig sind, geeignete Therapiekombination auszuwählen. Auswirkungen und Einflüsse auf die virale Fitness in klinischen Situationen wurden von Dr. Hauke Walter (Institut für Klinische und Medizinische Virologie, Erlangen) untersucht.

Im Rahmen der Sitzung zur komplexen Interaktion der HIV-Hüllprote-

ine mit den zellulären Rezeptoren, die das Virus zum Eindringen in die Zelle nutzt, rekapitulierte Dr. Stefan Pöhlmann (Institut für Klinische und Medizinische Virologie, Erlangen) die Rolle der dendritischen Zellen im Prozess des „Virus Capturing“ und Transports vom Ort der Infektion zum Lymphgewebe sowie Bemühungen, die genauen Mechanismen dieser Interaktionen aufzuklären. Dr. Michael Schreiber (Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg) stellte einen Teil seiner umfangreichen Arbeit zur Charakterisierung der Rolle der HIV-1 gp120 V3-Schleife während des Infektionsprozesses vor. Die Konstruktion einer Vielzahl von HIV-Mutanten erlaubte die genaue Definition der Glykosylierungsstellen in der V3-Schleife. Das Fehlen bestimmter Glykosylierungsstellen erhöht die Sensitivität des Virus gegenüber neutralisierenden Antikörpern. Zum Thema der Induktion neutralisierender Antikörper stellte Dr. Joachim Denner (Robert Koch-Institut, Berlin) Arbeiten mit porcinen endogenen Retroviren vor. Die in diesem System gewonnenen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass homologe Immunogene, basierend auf konservierten Regionen von HIV gp41, die Produktion von breit wirksamen neutralisierenden Antikörpern gegen HIV stimulieren könnten.

Entwicklung und Testung von HIV-/AIDS-Impfstoffen

Ein wesentlicher Teil der Tagung war der Entwicklung und Testung präventiver HIV-/AIDS-Impfstoffe gewidmet. Prof. Volker Erfle (Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg) präsentierte Daten zu Rhesusaffen, die mit einem MVA-SIV-*nef*-Konstrukt (analog zu Dr. Harrer und Dr. Goebel) immunisiert wurden. Nach Belastung mit pathogenem SIV zeigten die Tiere eine reduzierte Viruslast sowie einen verlangsamten Krankheitsverlauf. Im Laufe der Vorbereitung auf mögliche klinische Studien mit Kombinationen aus HIV-1 *nef*-basierenden DNA-, MVA- und rekombinanten Protein-Konstrukten, wurden diese Immunogene erfolgreich im Mausmodell getestet. Dabei wurden die immunisierten Tiere mit HIV-1/ MuLV-Pseudotyp-infizierten Milzzellen belastet.

Dr. Stephen Norley (Robert Koch-Institut, Berlin) gab einen kurzen Über-

blick über die Impfstoffexperimente in seiner eigenen Gruppe am SIV/Makaken-Modell und stellte die Ergebnisse der jüngsten Studie vor. Basierend auf der „Prime-Boost-Strategie“ wurde eine Kombination aus genetischen Impfstoffen, DNA-, MVA- und SFV-Konstrukten appliziert, die jeweils die SIV-Gene *gag/pol*, *env*, *tat*, *rev* und *nef* exprimierten. Die gemessenen Immunantworten fielen schwächer aus als erwartet und verliehen den Tieren einen partiellen Schutz vor einer hohen Viruslast.

Dr. Christiane Stahl-Hennig (Deutsches Primatenzentrum, Göttingen) präsentierte ebenfalls Daten einer Impfstoffstudie an Rhesus-Affen. Der „Prime“-Schritt bestand hier aus mehreren DNA-Immunisierungen mit 9 SIV-Genen plus IL-12 DNA. Für die „Boosts“ wurden rekombinante Adenovirus-Konstrukte der gleichen SIV-Gene verwendet. Nach intrarektaler Belastung mit SIVmac zeigte die Mehrheit der immunisierten Tiere eine im Vergleich zu Kontrolltieren reduzierte Plasma- und zelluläre Viruslast.

Die viel versprechendsten Daten zur Impfstoffentwicklung entstammen einer Studie von Dr. Klaus Überla (Abteilung für Molekulare und Medizinische Virologie, Bochum). Obgleich die Ergebnisse lediglich auf 2 Rhesusmakaken basierten, konnte 8 Wochen nach Belastung mit SIV die vollständige Eliminierung der viralen RNA aus dem Plasma jener Tiere gezeigt werden, die ein modifiziertes „Virus-like Particle“ (VLP) SIV-Immunogen erhalten hatten. Ähnliche Resultate wurden zwar bereits in SHIV-Belastungsexperimenten erzielt, jedoch ist dies die erste Demonstration einer derart dramatischen Viruseliminierung nach Belastung mit dem schwerer zu kontrollierenden SIV. Es bestand genereller Konsens, dass diesem Bereich der Impfstoffentwicklung Priorität gegeben werden sollte.

Eine ernüchternde Warnung sprach Dr. Ralf Ignatius (Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Berlin) an alle diejenigen aus, die ihre Entscheidungen im Hinblick auf die Entwicklung humaner Impfstoffe auf Ergebnisse von Mausexperimenten basieren. Die signifikante Verstärkung der T-Zell-Antwort durch als „Adjuvanz“ eingesetzte CpG-Oligonucleotide, wie im Mausmodell gezeigt, konnte in Primaten nicht reproduziert werden.

Prof. Karin Moelling (Institut für Medizinische Virologie, Zürich) zeigte den überraschend positiven Effekt von IL-12 DNA-Konstrukten beim „Boosten“ des Immunsystems. Sie bezog sich dabei primär auf Antitumoreffekte, die in der Maus, im Pferd und im Menschen beobachtet wurden. Das Potenzial solcher Konstrukte als Teil eines genetischen HIV-Impfstoffs ist klar ersichtlich.

Dr. Ralf Wagner (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg) begann mit der Darlegung der molekularen Basis für eine Kodonoptimierung von DNA-Impfstoffen. Die synthetische Produktion von DNA, in der die Kodonbenutzung und damit die Expression optimiert sind, wurde schnell zur Standardprozedur in der DNA-Impfstoffentwicklung. Im Folgenden beschrieb Dr. Wagner eine Serie von Makaken-Experimenten, die eine teilweise Wirksamkeit dieser Impfstoffe gegen eine SHIV-induzierte Krankheit demonstrierten. Schließlich gab er einen Überblick über die gegenwärtige Entwicklung von kodonoptimierten, auf HIV-1 Klade C-basierenden Impfstoffen. Diese Konstrukte werden im Hinblick auf die klinische Testung in China hergestellt.

Prof. Hans Wolf (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg) erklärte in detaillierter Form den momentanen Stand und die Pläne des europäischen Eurovac Konsortiums. Eurovac hat vor kurzem klinische Studien der Phase I mit einem beeindruckenden Portfolio an genetischen HIV-Immunogenen initiiert. Er beschrieb den langen und aufwändigen Prozess der Auswahl des Immunogens hinsichtlich des HIV-Stammes und -Gens. So sollte der Impfstoff auf den im Einsatzgebiet vorherrschenden Virusklade zugeschnitten sein. Des Weiteren wurden Design, Produktion, Testung und Herstellung großer Mengen von Immunogenen für den Einsatz am Menschen dargestellt. Erörtert wurde ferner die Erprobung von Impfstoffstrategien im Primatensystem, die Auswahl und die Standardisierung der Versuche sowie die Komplexitäten der Organisation und Koordination der Impfstoffproduktion und der klinischen Studien.

Schließlich beschrieb Dr. Jan van Lunzen (Universitätskrankenhaus, Hamburg-Eppendorf) die kommenden, von IAVI finanziell unterstützten Phase I HIV-Impfstoffstudien in Deutschland.

Bei der Konstruktion des dabei verwendeten Immunogens wurde nahezu das gesamte Genom des Adenovirus-assoziierten Virus durch die *gag-protease*-Sequenz und Teile des *RT*-Gens von HIV ersetzt. Ähnliche Konstrukte konnten im Primatenmodell das Fortschreiten der Krankheit erfolgreich verhindern und sind bekanntermaßen durchaus sicher und am Menschen anwendbar. Generell bestand die Hoffnung, dass dieser Studie bald weitere in Deutschland folgen mögen.

Von der Grundlagenforschung in die Klinik

Die letzte Sitzung der Tagung befasste sich mit den praktischen, logistischen und regulatorischen Angelegenheiten von klinischen Studien und mit der Koordination der AIDS-Impfstoffentwicklung. Als ein mögliches Modell beschrieb Dr. Georg Reimann (Klinik für Dermatologie und Allergologie, Bochum) die Organisation und die Arbeit von HIV-NET, einem Kompetenznetzwerk für HIV/AIDS in Deutschland, mit dem Schwerpunkt Therapie. Dr. Peter Hayes (IAVI Zentrallabor, London) erklärte detailliert die notwendigen Schritte für die Errichtung eines Zentrallabors, um die zellvermittelten Immunantworten von AIDS-Impfstoffstudien standardisiert bewerten zu können. Dies beinhaltet die Kriterien für die Datenanalyse, Entnahme, Handhabung und Verschickung der Proben sowie die Einrichtung von Laboren mit ausgebildetem Personal an Orten, an denen die Studien durchgeführt werden (z. B. Uganda). Dr. Claudia Schmidt (International AIDS Vaccine Initiative, IAVI, New York) gab einen Überblick über die Zielsetzungen und Funktionen von IAVI und erklärte, welche Impfstoffe zurzeit getestet oder für Tests vorbereitet werden.

Besonderes Interesse bestand beim Publikum an den Kriterien des IAVI zur Bewilligung von Forschungsgeldern. Für die Förderung ist unter anderem wichtig, dass es sich um einen neuartigen Ansatz handelt, der in präklinischen Studien an nicht-humanen Primaten viel versprechende Ergebnisse zeigt. Zudem muss es sich um einen Impfstoff für den Einsatz in Entwicklungsländern handeln, der in weniger als 24 Monaten in klinische Studien eingebracht werden kann. IAVI stellt grundsätzlich keine Un-

terstützung für die Grundlagenforschung zur Verfügung.

Das Symposium wurde von Dr. Frans van den Boom (International AIDS Vaccine Initiative, IAVI) beschlossen, der die Tagungsergebnisse aus Sicht der IAVI zusammenfasste. Er stellte zu Recht fest, dass neben enttäuschenden und widersprüchlichen Resultaten auch viel versprechende und ermutigende Ergebnisse präsentiert wurden. In jedem Falle ist eine verstärkte Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet dringend angezeigt. Obwohl der Weg zur Entwicklung eines AIDS-Impfstoffes mit vielen Misserfolgen gepflastert sein dürfte, ist es erforderlich, dass er von enthusiastischen Forschern beschritten wird. Um das gesetzte Ziel der Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes zu erreichen, werden dringend finanzielle Mittel für die Grundlagenforschung und für präklinische Studien benötigt. Notwendig sind auch Organisationen wie die IAVI, die anschließend die Früchte dieser Arbeiten in klinische Studien einbringen.

Danksagung. Ich danke Frau Julia Richardt und Herrn Dr. Norbert Bannert für die Unterstützung bei der Erstellung des deutschen Manuskriptes.