



Im Rahmen eines europäischen Forschungsverbundes arbeiten Wissenschaftler an neuen Impfkonzepthen gegen HIV.

Symbolfoto: Ulrich Perrey/dpa

Forscher suchen nach HIV-Impfstoff

MEDIZIN In einem internationalen Verbund entwickeln Wissenschaftler der Uni Regensburg neue Immunogene. Ziel ist es, die Zahl der Infektionen zu senken.

VON LOUISA KNOBLOCH, MZ

REGENSBURG. Mehr als 35 Millionen Menschen weltweit leben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge mit HIV, rund 1,5 Millionen Menschen sind 2013 an den Folgen der Infektion gestorben. Das sind 4100 pro Tag. Gleichzeitig stecken sich jährlich rund zwei Millionen Menschen neu mit dem sogenannten Menschlichen Immunschwäche-Virus an. Zwar gibt es Medikamente, mit denen sich die Vermehrung des Virus im Körper verlangsamen lässt – eine Heilung ist bislang jedoch nicht möglich. Weltweit haben zudem nur rund 35 Prozent der Infizierten Zugang zu einer solchen antiretroviralen Therapie, sagt Prof. Dr. Ralf Wagner, der am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg den Bereich Molekulare Virologie leitet.

Der Wissenschaftler gehört einem internationalen Konsortium an, das die Entwicklung eines Impfstoffs gegen HIV vorantreiben will. An der „Europäischen HIV Impfstoff Allianz“ (EHVA) sind 39 Partner aus Wissenschaft und Industrie in Europa, den USA und Afrika beteiligt. Die EU-Kommission fördert die Allianz im Rahmen ihres „Horizont 2020“-Programms fünf Jahre lang mit insgesamt 22 Millionen Euro. Weitere sechs Millionen Euro kommen von der Schweizer Regierung für die dortigen Verbundpartner. Die Forscher wollen eine multidisziplinäre Plattform aufbauen, in deren Rahmen neue Impfstoff-Kandidaten entwickelt, bewertet und in Studien getestet werden sollen. Wagners Regensburger Arbeitsgruppe im Bereich Impfstoff-Entwicklung wird dabei mit 915 000 Euro gefördert.

Prof. Dr. Ralf Wagner
Foto: Knobloch

Obwohl seit Jahrzehnten an einem HIV-Impfstoff geforscht wird, gibt es bis heute noch kein Mittel, das einen dauerhaften Impfschutz bietet. Doch es gab erste Erfolge: Bei einer von 2003 bis 2009 in Thailand durchgeführten Studie habe bei etwa 30 Prozent der Geimpften für ein Jahr oder länger eine Infektion verhindert werden können, berichtet Wagner. „Das ist noch nicht der große Durchbruch, aber es zeigt, dass eine Impfung grundsätzlich möglich ist.“

Einen Impfstoff gegen HIV zu finden, ist jedoch äußerst schwierig, denn das Virus ist trickreich. Zum einen ist es extrem wandlungsfähig: „Es ist ein Gegner, der ständig sein Gesicht ändert“, sagt Wagner. Es gibt nicht nur verschiedene Virus-Stämme, auch innerhalb eines infizierten Menschen verändert es sich ständig. „Das Immunsystem kommt da nicht hinterher“, sagt Wagner. Zum anderen nutzt das Virus ausgerechnet die für die Immunantwort wichtigen T-Helferzellen, um sich im Körper zu vermehren. „Diese Zellen sind in ihrer Funktion mit dem Tower eines Flughafens vergleichbar“, beschreibt Wagner. „Das HI-Virus legt also die Schaltzentrale des Immunsystems lahm.“

Die Schutzmechanismen umgehen

Wird das Virus nicht mit Medikamenten eingedämmt, entwickelt sich mit der Zeit die Immunschwächekrankheit Aids. Gegen Infektionen oder die Entstehung von Tumoren ist das Immunsystem der Betroffenen

DER VERBUND

► Die Europäische HIV Impfstoff Allianz (EHVA) wurde von Prof. Yves Lévy, CEO des Französischen Instituts für Gesundheit und Medizinische Forschung (INSERM), und Prof. Giuseppe Pantaleo, Executive Direktor des Swiss Vaccine Research Instituts am Universitätskrankenhaus Lausanne (CHUV), ins Leben gerufen. ► Der Verbund vereint 39 Partner aus Industrie und Forschungseinrichtungen in Europa, den USA und Afrika und wird von der EU-Kommission bis 2020 mit Forschungsgeldern in Höhe von 22 Millionen Euro gefördert.

dann in der Regel machtlos, weshalb diese lebensbedrohlich sein können.

Mit einem präventiven Impfstoff wollen die Wissenschaftler künftig verhindern, dass sich Menschen überhaupt mit HIV infizieren. „Dazu suchen wir die Achillesfersen des Virus“, sagt Wagner. Ein wichtiger Ansatzpunkt sind sogenannte monoklonale Antikörper. „Diese binden spezifisch an ein Antigen und einige davon sind breit neutralisierend – sie können also Infektionen von verschiedenen HIV-Varianten blockieren.“

Das Problem ist, dass sich das Virus gut schützt: Es ist von einem dreiteiligen Hüllprotein umgeben, dessen Oberfläche mit kurzen Zuckerstrukturen (Oligosacchariden) bedeckt ist. „Diese sind kein gutes Ziel für Antikörper“, erläutert Wagner. Bereiche, an die Antikörper binden könnten, seien schlecht zugänglich und „perfiderweise“ könne das Hüllprotein auch noch aufklappen, um dem Immunsystem quasi als Ablenkung sinnlose Ziele zu bieten.

Um dem HI-Virus doch beizukommen, wollen die Forscher bestimmte Stellen an dem Hüllprotein gezielt verändern, damit der Antikörper besser daran binden kann. Zugleich arbeiten sie an Strategien, um das bislang flexible Hüllprotein starr zu halten. Dann könnten die veränderten Stellen dem Immunsystem gut als Angriffspunkte präsentiert werden.

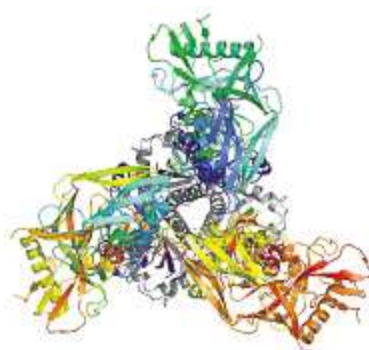
Neben diesem Antikörper-basierten Impfstoff gibt es noch einen zweiten Kandidaten, mit dem die Wissen-

schaftler eine Infektion verhindern wollen. Er zielt auf die T-Killerzellen ab. Diese sollen im Falle einer Infektion schon bereitstehen, um die betroffenen Zellen mit dem Virus zu zerstören. Infizierte Zellen präsentieren Virusbruchstücke auf der Oberfläche, sogenannte Epitope. Die Forscher arbeiten an einem gruppenspezifischen, klassenübergreifenden Antigen, das alle bekannten T-Zell-Epitope enthält und so die Variabilität des Virus bestmöglich abbildet. Einen Kandidaten für ein solches „Breitspektrum-T-Zell-Antigen“ haben die Regensburger Wissenschaftler bereits in einem früheren europäischen Verbundprojekt entwickelt. Mithilfe eines DNA-Impfstoffs soll die Vorlage für das Antigen in die Zellen gebracht werden, die daraufhin selbst die virusähnlichen Partikel produzieren und so die Killerzellen aktivieren. Bis zum Ende der Projektlaufzeit 2020 soll Wagner zufolge jeweils ein Impfstoff-Kandidat für die beiden präventiven Verfahren in klinischen Studien getestet werden.

Das Virus aus dem Versteck locken

Die Wissenschaftler beschäftigen sich aber auch mit therapeutischen Impfungen. Diese sollen dazu beitragen, die Vermehrung des Virus in infizierten Personen besser zu kontrollieren und vielleicht sogar ganz zu stoppen. Ein großes Problem ist, dass die HI-Viren Reservoir im Körper bilden. Setzt ein Patient die Medikamente ab, kann es zu einem erneuten Ausbruch kommen. Um das Virus aus dem Körper zu vertreiben, müsste man es also zuerst aus seinem Versteck – etwa in Stammzellen oder T-Gedächtniszellen – locken. Bekämpfen wollen die Forscher es dann, indem sie durch eine Impfung im Vorfeld eine HIV-spezifische Immunantwort aufbauen, antiretrovirale Medikamente geben und zugleich Zellen unterdrücken, die normalerweise die Immunantwort nach unten regulieren würden.

„Hier gibt es aber noch viele offene Fragen“, betont Wagner. Beispielsweise sei unklar, ob es überhaupt möglich ist, das Virus komplett aus seinen Reservoirs herauszuholen. „Eine Heilung von HIV ist eine sehr, sehr hohe Messlatte“, sagt Wagner. „Aber man muss sich daran versuchen.“



Ein HIV-Hüllprotein in molekularer Auflösung: Die Regensburger Forscher wollen es verändern, damit Antikörper besser daran binden können.