

**Blick in die Wissenschaft
Forschungsmagazin
der Universität Regensburg**

ISSN 0942-928-X

Heft 40

28. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel

Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsleitung

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer

Prof. Dr. rer. nat. Bernd Ammann

Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers

Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee

Prof. Dr. theol. Andreas Merkt

Prof. Dr. phil. Omar W. Nasim

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter

Prof. Dr. rer. pol. Daniel Rösch

Prof. Dr. med. Ernst Tamm

Prof. Dr. paed. Oliver Tepner

Prof. Dr. phil. Isabella von Treskow

Editorial Office

Dr. phil. Tanja Wagensohn

Universität Regensburg

93040 Regensburg

Telefon (09 41) 9 43-23 00

Telefax (09 41) 9 43-33 10

Verlag

Universitätsverlag Regensburg GmbH

Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg

Telefon (09 41) 7 87 85-0

Telefax (09 41) 7 87 85-16

info@univerlag-regensburg.de

www.univerlag-regensburg.de

Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

Abonnementservice

Andrea Winkelmayer

bestellung@schnell-und-steiner.de

Anzeigenleitung

Larissa Nevecny

MME-Marquardt

info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH

info@univerlag-regensburg.de

Einzelpreis € 7,00

Jahresabonnement

bei zwei Ausgaben pro Jahr

€ 10,00 / ermäßigt € 9,00

Für Schüler, Studierende und Akademiker/innen im Vorbereitungsdienst (inkl. 7% MwSt) zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je Ausgabe. Bestellung beim Verlag.

Für **Mitglieder des Vereins der Ehemaligen Studierenden der Universität Regensburg e.V.**, des **Vereins der Freunde der Universität Regensburg e.V.** und des **Vereins ehemaliger Zahnmedizinstudenten Regensburg e.V.** ist der Bezug des Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Vielleicht geht es Ihnen ähnlich – wenn man dieser Tage an einem Samstagmorgen durch die Gemüsestanderl am Alten Kornmarkt, vorbei an Dom und Bischofshof, über den Rathausplatz mit dem noch immer imposanten Ratsturm und dem historischen Reichssaalbau in Richtung Gesandtenstraße schlendert, um dort bei einer Tasse Cappuccino noch ein paar Sonnenstrahlen einzufangen, dann erahnt man ansatzweise die Bedeutung, die Regensburg in der Vergangenheit im Konzert mittelalterlicher Metropolen gespielt haben muss.

Als »Metropolis Bavariae« beschrieb Bischof Ardeo von Freising die Stadt mit römischen Wurzeln schon 765, lange bevor Regensburg im 13. Jahrhundert den Status der freien Reichsstadt erhielt und sich ein paar Jahrhunderte später zu einer der führenden europäischen Metropolen mauserte, die Fernhandel über den ganzen Kontinent betrieb und sich als Zentrum von Hochfinanz und Politik innerhalb Europas verstand. Der Rathausplatz, dort wo sich heute vor dem alten Rathaus frisch vermählte Paare nach standesamtlicher Trauung feiern lassen, war damals einer der bedeutendsten Plätze Europas – Sitz des Immerwährenden Reichstag des Heiligen Römischen Reiches Deutscher Nation, an dem sich ab 1663 Kaiser, Fürsten und Herzöge regelmäßig trafen, bis sich 1806 die Türen ein letztes Mal schlossen und Regensburg politisch und wirtschaftlich an Bedeutung verlor.

Heute tummeln sich an historischen Plätzen Alteingesessene und Touristen, Studenten und Zugereiste. Mit der Ansiedlung der Universität Ende der 60er Jahre hat sich die Stadt vom Vergessen und verstaubten Provinzdasein befreit. Die Gründung der heutigen Ostbayerischen Technischen Hochschule und der Bau des Universitätsklinikums waren weitere Katalysatoren auf dem Weg zum wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Aufschwung unserer Stadt und spätestens mit der Öffnung nach Osten hat Regensburg an nationaler und internationaler Sichtbarkeit gewonnen.

So verwundert nicht, dass die Universität Regensburg das Thema »Metropolität« im Rahmen eines Graduiertenkollegs aufgreift: Ausgehend von der Beobachtung, dass gerade europäische Metropolen zwischen dem 16. und 18. Jahrhundert fast ausnahmslos auf römische Gründungen zurückgehen und weltweit die größten Einwohnerzahlen aufweisen fragt das von Professor Jörg Oberste als Sprecher vertre-



© UR/Editorial Office

tene interfakultäre Forschungsprogramm nach der *longue durée* der europäischen Metropole, nach Konstitution, Wirkung und Wandel des metropolitanen Status von der Antike bis zur Industrialisierung. Graduierte und Dozenten nehmen uns in dieser Ausgabe mit auf einen Streifzug durch die Entwicklung ausgewählter europäischer Metropolen, die Bedeutung der Lebensmittelversorgung, Implikationen des Schuldenmachens und Einsichten aus dem Studium historischer Rechnungsbücher.

Auch in dieser Ausgabe – wie gewohnt – ein Querschnitt durch unterschiedliche Fakultäten: So berichtet Professor Georg Rechenauer aus der klassischen Philologie über »Unschönes aus Hellas« und relativiert durch die Offenbarung der Schattenseiten das idealistisch verbrämte Bild der griechischen Antike. Ihr Interesse wecken dürften auch unsere Beiträge zu den unterschiedlichen Facetten der Natur- und Lebenswissenschaften. Über das »Leben und Sterben schwarzer Löcher«, ein Thema eng verknüpft mit dem Physiker Stephen Hawking, darüber wie »Sehen, Verstehen, Handeln« miteinander verknüpft sind und warum wir, 34 Jahre nachdem Rock Hudson seine AIDS-Erkrankung öffentlich gemacht hat, die Infektion zwar gut behandeln, aber nach wie vor nicht gegen HIV impfen können. Dies und weitere Beiträge laden Sie hoffentlich zur Lektüre ein.

Prof. Dr. Ralf Wagner
Redaktionsleitung

Inhalt

Europäische Metropolen – eine lange Geschichte 3

Jörg Oberste

Metropolität und Geschichtlichkeit 8

Arabella Cortese, Gregory Tucker

SPOTLIGHT

Auf Heller und Pfennig 13

Sebastian Pößniker

SPOTLIGHT

Metropolität und Mammon 14

Maria Weber

Die Bedeutung der Fora 16

Giulia Fioratto, Mercedes Och

INTERVIEW

Rom als Modell: Sible de Blaauw, Valentino Pace, Albert Dietl im Gespräch 22

Markus Löx

Mailand: Auf und Ab einer vormodernen Metropole 26

Markus Löx, A.-Claudio Schäfer

London auf dem Weg zur Metropole 32

Charlotte Neubert

Vom Leben und Sterben Schwarzer Löcher 36

Norbert Bodendorfer

Unschönes aus Hellas 40

Georg Rechenauer

Sehen, Verstehen, Handeln 45

Angelika Lingnau

SPOTLIGHT

Der Wolf und die Mikroben 49

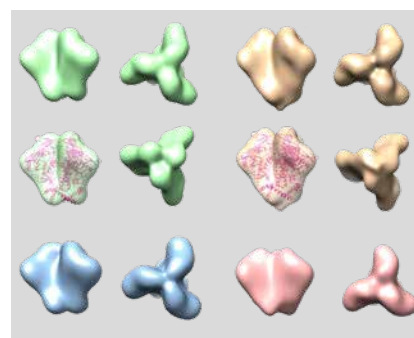
Erhard Strohm

35 Jahre HIV – Ist ein Ende der Pandemie in Sicht? 51

Benedikt Asbach, David Peterhoff, Ralf Wagner

Die Renaissance des Dorfs (in der Stadt) 59

Kristof Dascher



35 Jahre HIV – Ist ein Ende der Pandemie in Sicht?

HIV-Impfstoffentwicklung an der Universität Regensburg

Benedikt Asbach, David Peterhoff, Ralf Wagner

Eine Diagnose »HIV-positiv« war Anfang der Neunzigerjahre mit einer ungünstigen Prognose, einer Überlebenserwartung von nur wenigen Jahren und einem Sterben unter qualvollsten Umständen verknüpft. Heute, gut 35 Jahre später, ist die Infektion in der entwickelten Welt zwar nicht heilbar, aber doch so gut behandelbar, dass Lebenserwartung und -qualität kaum beeinträchtigt sind. Trotz der unglaublichen Fortschritte bei der Behandlung der Erkrankung und der Möglichkeit, sich durch die Einnahme von Medikamentencocktails kurzfristig vor einer Infektion zu schützen, würden insbesondere die Menschen in Entwicklungs- und Schwellenländern nachhaltig von der Verfügbarkeit eines vor HIV-Infektion schützenden Impfstoffes profitieren. Dieser Artikel soll die wesentlichen Meilensteine auf dem Weg zur Begrenzung der globalen HIV-Epidemie zusammenfassen, die Probleme auf dem Weg zu einem effektiven Impfstoff skizzieren und den Beitrag unserer Universität im internationalen Bemühen um einen HIV-Impfstoff aufzeigen.



1 Rock Hudson 1984 als Gast beim »Presidential Dinner« bei seinem Freund und ehemaligen Schauspielerkollegen Ronald Reagan.

Rock Hudson, Schauspielerikone und Frauenschwarm der Fünfziger- und Sechzigerjahre, war 1984, als Gast bei seinem Freund und Schauspielerkollegen Ronald Reagan, bereits von einer Erkrankung gezeichnet, die nicht zuletzt durch sein Coming Out weltweite Aufmerksamkeit erfuhr: AIDS – das erworbene Immunschwäche-syndrom – verursacht durch das Humane Immundefizienzvirus HIV [1]. Rock Hudson war einer der ersten homosexuellen Prominenten, der den Schritt in die Öffentlichkeit wagte, sich dem Risiko der Stigmatisierung durch die »Schwulenseuche«, wie AIDS damals auch in Deutschland genannt wurde, aussetzte und damit öffentlich auf ein globales Gesundheitsproblem aufmerksam machte. Ein Jahr später beklagten seine Fans den viel zu frühen Tod.

Die HIV-Epidemie war zunächst nicht zu stoppen, erfasste jeden Kontinent, infizierte Menschen unabhängig von Ethnie, Geschlecht, Alter, Beruf und sozialem Status. HIV-Patienten kämpften damals nicht nur gegen die mit der Erkrankung einhergehenden gesundheitlichen Einschränkungen, sondern auch gegen eine zunehmende gesellschaftliche und berufliche Stigmatisierung. In Deutschland wurde, auch stimuliert durch die Politik und über alle Parteigrenzen hinweg, offen über Meldepflicht, Zwangstestung und ähnliche Maßnahmen diskutiert [2]. Letztendlich setzte sich aber die liberale Linie der damaligen Gesundheitsministerin Rita Süssmuth durch, die auf Aufklärung (z. B. die berühmte »mach's mit«-Kampagne), Prävention, Toleranz und ein Miteinander setzte, das ganz nebenbei auch dazu beitrug, den Umgang mit Sexualität und Homosexualität zu enttabuisieren [3].

Für Freddie Mercury, Keith Haring, Arthur Ashe, Rudolf Nurejew, Michael Westphal und viele andere Betroffene kam die Ent-



2 Titelseite des Spiegel aus dem Jahr 1987.

wicklung wirksamer Medikamente und das Wissen um eine sinnvolle Kombination der verfügbaren Präparate zu spät. Andere, wie die Basketball-Legende »Magic« Earvin Johnson profitierten von dem massiven Investment in die Entwicklung wirksamer



3 »mach's mit«-Kampagne der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, sowie das bekannte Logo dieser Schwerpunktkampagne. Die rote Schleife steht als Symbol für die Solidarität mit von HIV Betroffenen.

Medikamente gegen HIV: cART und PrEP

Patienten, die mit HIV infiziert sind, werden mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART, *combination antiretroviral therapy*) behandelt. Dabei werden zwei bis vier Medikamente gleichzeitig verabreicht, die verschiedene Wirkmechanismen haben und auf unterschiedliche Komponenten des Virus abzielen, insbesondere die drei Enzyme (i) Reverse Transkriptase (schreibt das virale RNA-Genom in DNA um), (ii) Integrase (insetiert die umgeschriebene Virus-DNA in das Genom der infizierten Wirtszelle) und (iii) Protease (schneidet die neuen Virusbausteine so zurecht, dass daraus infektiöse Viren entstehen). Selbst für das extrem variable HI-Virus ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Mutante entsteht, die gleichzeitig Resistenzen gegen alle Medikamente aufweist, verschwindend gering, während sich bei Gabe nur eines Medikaments nach Wochen bis Monaten ein resistentes Virus durchsetzen würde.

Die modernen cART-Medikamente sind so effektiv, dass sich Gesunde durch ihre Einnahme vor der Ansteckung mit HIV schützen können. Diese sog. Prä-Expositions-Prophylaxe – kurz PrEP – wird seit kurzem für Personen mit hohem Infektionsrisiko empfohlen und stellt einen weiteren wichtigen Baustein im Portfolio der HIV-Präventionsmaßnahmen dar. Seit September 2019 werden die Kosten für die PrEP in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Medikamente und engagierten sich öffentlich in Aufklärungskampagnen und zugunsten der HIV-Infizierten.

Chancen und Möglichkeiten einer Therapie

Heute, drei Jahrzehnte später, ist die Infektion mit HIV im Regelfall ohne wesentliche Einbußen an Lebensqualität und Lebenserwartung behandelbar. Möglich wurde dies durch ein zunehmend tiefes Verständnis der molekularen Mechanismen, die der Vermehrung von HIV in der infizierten Zelle zu Grunde liegen. Als ähnlich bedeutsam für die Entwicklung von HIV-Inhibitoren erwies sich die Klärung der an der Virusvermehrung beteiligten Schüsselenzyme in atomarer Auflösung. Inzwischen verfügen die behandelnden Ärzte über ein Arsenal an HIV-Medikamenten, die im Wesentlichen die viralen Enzyme inhibieren (siehe Kasten). Die gleichzeitige Hemmung von wenigstens zwei Enzymen durch die Kombination antiviraler Substanzen führt in der Regel zu einer Begrenzung der Virusvermehrung unter die Nachweisgrenze. Während Mitte der 90er Jahre viele Tabletten in definierten Intervallen über den Tag verteilt eingenommen werden mussten, genügt heute die Einnahme einer einzigen Tablette als Kombinationspräparat.

Weltweite HIV-Pandemie

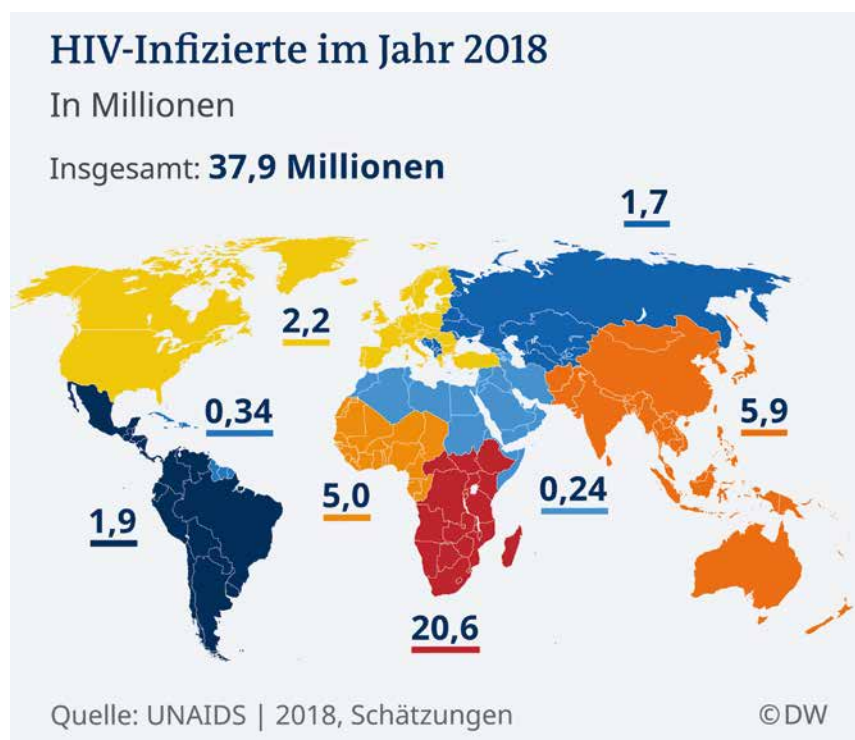
Gegenwärtig ist im weltweiten Durchschnitt etwa einer von zweihundert Men-

schen mit HIV infiziert. Insgesamt leben heute ca. 38 Mio. Menschen mit dem Virus, darunter 19 Mio. Frauen und 1,7 Mio. Kinder. Trotz aller Gegenmaßnahmen kam es 2018 zu 1,7 Mio. Neuinfektionen und 770 000 Todesfällen, so dass bislang insgesamt etwa 32 Mio. Menschen in Folge einer HIV-Infektion verstorben sind. Mehr als die Hälfte der Betroffenen lebt in Ost- und Südafrika [4].

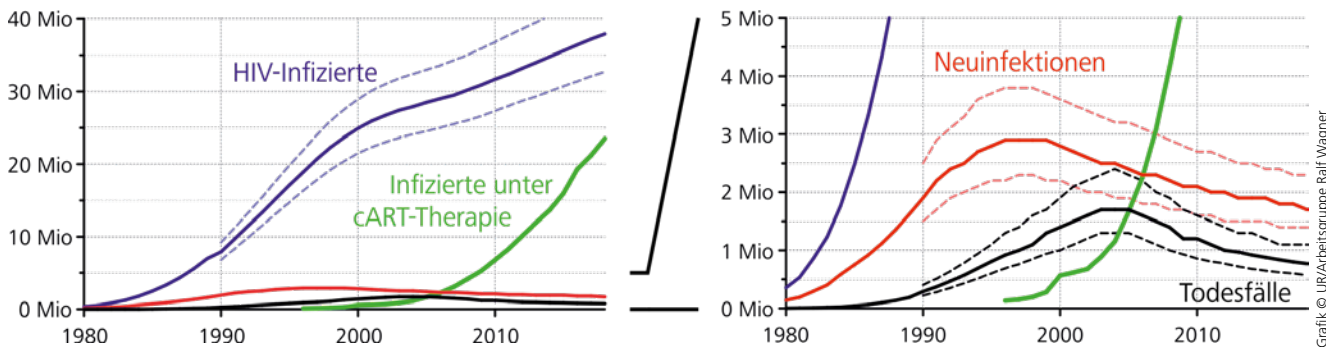
In Deutschland gibt es laut Daten des Robert-Koch-Instituts für 2017 ca. 86 000 HIV-Infizierte, von denen etwa 13 % nicht

von ihrer Infektion wissen. Es kam zu 2600 Neuinfektionen und 450 HIV-assoziierten Todesfällen. Betrachtet man die zeitliche Entwicklung der Fallzahlen [5], zeigt sich, dass die Zahl der Neuinfektionen seit 1997 rückläufig ist, was v. a. auf Aufklärungskampagnen und Präventionsmaßnahmen [3] zurückzuführen ist. Während in Deutschland und den entwickelten Industrienationen nahezu alle HIV-Patienten von der antiviralen Therapie profitieren, haben in den Entwicklungsländern nach wie vor mehr als 40 % der HIV-Infizierten keinen Zugang dazu.

Nichtsdestoweniger nimmt aufgrund weltweiter Anstrengungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und insbesondere auch der Bill-und-Melinda-Gates-Stiftung auch in den armen Ländern der Anteil der HIV-Infizierten, die eine cART-Therapie erhalten, stetig zu. Korrespondierend damit geht die Zahl der Todesfälle auch auf einer globalen Skala seit 2004 kontinuierlich zurück [5]. Inzwischen geht man davon aus, dass Personen, deren Virusmenge im Blut (Viruslast) dank der cART bis unter die Nachweisgrenze gesenkt wird, keine weiteren Personen anstecken. Angesichts dieser und weiterer Präventionsfortschritte wie der Prä-expositionsprophylaxe (PrEP, siehe Kasten) hat UNAIDS vor fünf Jahren das »90-90-90«-Ziel verkündet. Demnach würde ein Rückgang der Zahl HIV-Infizierter erreicht,



4 Die Karte zeigt die weltweiten Fallzahlen in verschiedenen Regionen der Welt für 2018.



5 Gesamtzahl HIV-Infizierter (blau), Personen unter cART-Therapie (grün), jährliche Neuinfektionen (rot) sowie jährliche Todesfälle (schwarz). Daten: 1980–1989 GBD, 1990–2018 UNAIDS

wenn es gelänge, dass 90 % aller Infizierten ihren Infektionsstatus kennen würden, von diesen wiederum 90 % eine Therapie bekämen, die bei mind. 90 % zu einer Unterdrückung der Viruslast führen müsste. Zwar werden hierzu beträchtliche – auch finanzielle – Anstrengungen unternommen, aber dennoch konnten diese Zahlen erst in wenigen Ländern erreicht werden. Viele wichtige Akteure und zahlreiche Experten sind sich daher in der Einschätzung einig, dass eine Beendigung der HIV-Pandemie in absehbarer Zeit nur mit Hilfe eines wirksamen Impfstoffs gelingen kann.

Dringender Bedarf für einen HIV-Impfstoff

Insbesondere die Menschen in Entwicklungs- und Schwellenländern würden nachhaltig von der Verfügbarkeit eines vor HIV-Infektion schützenden Impfstoffes profitieren. Trotz intensivster Bemühungen der wissenschaftlichen Gemeinde, erheblicher finanzieller Mittel insbesondere aus den Fördertöpfen der Europäischen Union, großer Stiftungen wie der Bill-und-Melinda-Gates-Stiftung (BMGF) oder der US *National Institutes of Health* (NIH) ist es bislang nicht gelungen, einen breit einsetzbaren, effektiven HIV-Impfstoff auf den Weg zu bringen. Um neue Lösungswege für die Zukunft zu entwickeln, muss man verstehen, wo das humane Immundefizienzvirus seinen Ursprung hat, wie genau das Virus unser Immunsystem manipuliert, wo es seine »Achillesferse« hat und wie wir diese im Rahmen neuer Konzepte nutzen können.

Wieso gibt es AIDS erst seit den 1980er-Jahren?

Tatsächlich handelt es sich bei AIDS um eine relativ junge Erkrankung, mit der wir wahrscheinlich erst seit etwas mehr als 100 Jahren konfrontiert sind. Das für die Erkrankung kausal verantwortliche HI-Virus, das 1983 von Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier am Institut Pasteur in Paris entdeckt wurde – wofür die beiden 2008 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden – leitet sich ursprünglich von einer Gruppe Viren ab, die bei afrikanischen Affen (engl. *simian*) vorkommen und daher in Analogie als SIV (Affenimmundefizienzvirus) bezeichnet werden. Unter diesen Tieren zirkuliert das Virus schon seit vielen tausend Jahren, so dass sich die Viren und ihre natürlichen Affenwirte gut aneinander angepasst haben. Entsprechend findet man bei verschiedenen Affenarten jeweils eigene SIV-Varianten, wie das SIV-CPZ (engl. *chimpanzee*) der Schimpansen. Anhand der Sequenz der viralen Erbinformation lässt sich ein Stammbaum erstellen, der die Verwandtschaftsbeziehungen der SIVs untereinander, aber auch zu HIV, abbildet [6]. Diesem Stammbaum zufolge ist der nächste Verwandte von HIV das SIV der Schimpansen-Unterart *Pan troglodytes troglodytes*, die in Zentralafrika vorkommt.

Doch wie kam es zur Übertragung auf den Menschen? Die wahrscheinlichste Rekonstruktion der Ereignisse (Faria *et al.*, 2014) ist eine Übertragung durch Blut-Blut-Kontakt von einem erlegten Affen auf einen Jäger, die um 1900 in Süd-Ost-Kamerun stattfand (der Verzehr von *bushmeat* – dem Fleisch wildlebender Tiere – war und ist in tropischen Gegenden Teil der normalen Lebensmittelversorgung). Im Verlauf gelangte eine infizierte Person nach Kinshasa, wo sich das Virus erstmals

in einer größeren Menschenpopulation ausbreiten konnte [6].

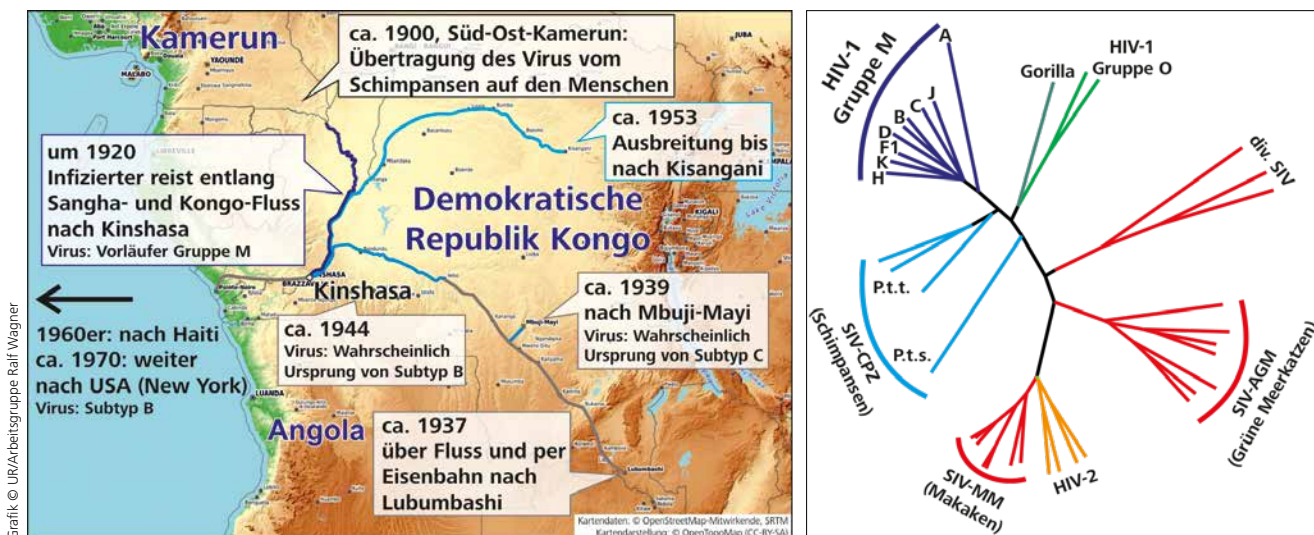
Die Viren dieser ersten Fälle entwickelten sich zu Gruppen verwandter HI-Viren weiter, die man heute aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Subtypen zusammenfasst. Die bedeutendsten sind dabei die Subtypen C (v. a. in Subsahara-Afrika und Asien, ca. 50 % aller HIV-Fälle) und B (v. a. Westeuropa und Amerika, ca. 10 % aller HIV-Fälle). Dieser wurde in den 1960er Jahren über Haiti in die USA geschleppt und führte zu den AIDS-Fällen, die dann in den 1980ern erstmals von Ärzten erkannt wurden.

Da all die Subtypen auf eine einzige ursprüngliche Übertragung vom Affen auf den Menschen zurückgehen (Zoonose), fasst man sie heute zur sog. Gruppe M (*main*) zusammen. Daneben gab es jedoch weitere, unabhängige Übertragungen, z. B. von einem Gorilla auf den Menschen (Gruppe O; ca. 100 000 Fälle weltweit), oder vom SIV der Rußmangabens, das so große Unterschiede aufweist, dass man es als unabhängige Virusart auffasst, die HIV-2 genannt wird (ca. 2 Mio. Fälle weltweit, v. a. in Westafrika).

Herausforderungen bei der Entwicklung eines HIV-Impfstoffs

Mehrere biologische Besonderheiten stellen die HIV-Vakzine-Entwicklung vor große Herausforderungen, insbesondere die enorme Variabilität des Virus, die sich durch einen Vergleich mit Influenza-Viren (echte Grippe) gut veranschaulichen lässt: Diese sind derart variabel, dass der jeweils aktuelle Grippeimpfstoff auf einer jährlichen Basis an die häufigsten, weltweit gerade relevanten Varianten angepasst werden muss. Die Diversität der Gesamtheit aller Influenza-Viren, die in einem Jahr weltweit auftreten, entspricht in etwa der





6 Frühe Ausbreitung von HIV in Zentralafrika (l.). Verwandtschaftsbaum von HIV- und SIV-Varianten (r.).

Karte: <https://opentopomap.org/#map=6/-3.919/13.447>; hergestellt aus Open-Street-Maps-Daten, Lizenz ODbL; <https://www.opendatacommons.org/licenses/odbl/1.0/> | OpenTopoMap, Lizenz CC BY-SA; <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>

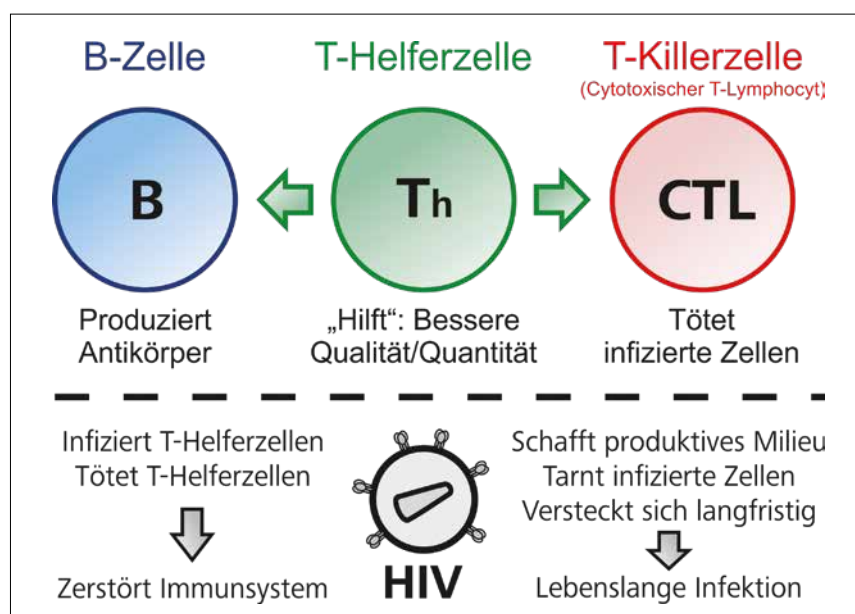
Diversität an HI-Viren, die man in nur einem einzelnen Patienten findet (Korber *et al.*, 2001). Dementsprechend immens ist die Vielfalt der weltweit zirkulierenden HIV-Varianten auf einer globalen Skala - Größenordnungen jenseits dessen, was wir von Grippeviren kennen. Dennoch müsste ein breit einsetzbarer HIV-Impfstoff in der Lage sein, eine Immunreaktion hervorzurufen, die all diese verschiedenen Virusvarianten erkennen und bekämpfen kann.

Darüber hinaus hat HIV verschiedene Mechanismen entwickelt, um unser Immunsystem gezielt zu manipulieren. Der bedeutendste unter diesen ist wohl, dass das Virus T-Helferzellen (T_H -Zellen) infiziert und zerstört [7], einen der drei wichtigsten Zelltypen unseres erlernten Immunsystems, das Erreger gezielt bekämpft und dabei ein Gedächtnis ausbildet, was den Kern der »Immunität« ausmacht. Im Fall einer erneuten Infektion kann der gleiche Erreger dann sehr schnell und effizient eliminiert werden, oft ohne dass Krankheitszeichen auftreten. Die T_H -Zellen unterstützen dabei die B-Zellen bei der Ausbildung hochspezifischer Antikörper, löslicher Eiweiße, die von den B-Zellen ins Blut abgegeben werden, dort an das Oberflächenprotein des Virus binden und die Infektion der T_H -Zellen direkt verhindern, alias »neutralisieren« können. Gleichzeitig markieren Antikörper HIV-infizierte Zellen und freie HI-Viren für die Zerstörung durch andere Zellen wie Makrophagen (»große Fresszellen«). Als zentrale Schaltstelle des erlernten Immunsystems spielen diese T_H -Zellen eine ebenso entscheidende Rolle bei der Akti-

vierung von Cytotoxischen T-Lymphocyten (CTLs, »T-Killerzellen«). Diese können die virusinfizierten Zellen erkennen und abtöten und so die weitere Verbreitung im Körper unterbinden.

Im Falle einer HIV-Infektion kommt es zum einen zu einer fortschreitenden Zerstörung der T_H -Zellen durch das Virus direkt, paradoxerweise aber auch durch das Immunsystem selbst, das virusinfizierte Zellen erkennt und zerstört. Letzteres geschieht allerdings nicht schnell genug, als dass die Infektion dadurch wirkungsvoll eingedämmt werden könnte. Auch hierzu trägt HIV aktiv bei: Nach der Infektion einer T_H -Zelle integriert es zunächst seine Erbinformation in das Erbgut der Zelle. Dieser »la-

tent« Status kann dann für lange Zeit (bis mehrere Jahre) aufrecht erhalten werden, während derer die Zelle für das Immunsystem nicht als infiziert erkennbar und in diesem Stadium auch durch die cART-Medikamente nicht angreifbar ist. Kommt es zur Aktivierung der Virusvermehrung, manipuliert HIV die T_H -Zellen dann derart, dass die Menge bestimmter Oberflächenproteine, der sog. MHC-Klasse-I-Komplexe, reduziert wird. Diese Proteine wären nötig, damit T-Killerzellen die Zellen als infiziert erkennen und abtöten könnten. Auf diese Weise tarnt HIV die infizierten Zellen, um Nachkommenviren produzieren zu können. Sobald die Virusvermehrung in infizierten Zellen angeschaltet wird, aktiviert HIV zu-



7 Die wichtigsten Zelltypen des adaptiven Immunsystems und deren Manipulation durch HIV.

dem die Freisetzung von Botenstoffen, die »gesunde« T_H-Zellen anlocken, die ihrerseits als Substrat für eine erneute Infektion und anschließende Virusvermehrung zur Verfügung stehen.

Neben der komplexen und trickreichen HIV-Biologie wird die Testung von neuen Impfstoff-Konzepten auch durch Limitationen der Tiermodelle erschwert. Das SIV der Affen weist z. B. bedeutende Unterschiede zu HIV auf und Experimente mit diesen Tieren können aus ethischen und finanziellen Gründen nur in kleinem Umfang durchgeführt werden. Dennoch wurden in den letzten Jahren einige gute Verfahren entwickelt, um HIV-Impfstoff-Konzepte in Makaken in Bezug auf ihre Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit hin zu untersuchen. So können diese Affen beispielsweise gezielt mit künstlich veränderten »chimären« SIV-Varianten infiziert werden, die das Oberflächenprotein von HIV besitzen (SHIV). Durch den Vergleich der Immunantworten von Makaken, die leicht zu infizieren sind und solchen, die einen gewissen Schutz vor der Infektion aufgebaut haben, lässt sich ableiten, welche immunologischen Mechanismen im Detail zum Schutz beitragen (»Korrelate des Schutzes«).

Gründe zur Hoffnung

Allerdings gibt es Gründe zum Optimismus, dass ein HIV-Impfstoff hergestellt werden kann. So wurden einige HIV-Patienten identifiziert, die auch ohne CART über längere Zeit keine Anzeichen einer Immunschwäche zeigen, sog. *long-term non-progressors* (LTNP). Genaue Untersuchungen ergaben, dass das Immunsystem dieser Patienten in der Lage war, T-Killerzellen zu generieren, die HIV-infizierte Zellen sehr schnell und effizient abtöten. Dies zeigt, dass ein durch T-Killerzellen vermittelter Schutz grundsätzlich zu erreichen ist, auch wenn es mit den bisherigen Impfstoff-Kandidaten noch nicht gelungen ist.

Eine weitere Gruppe solcher besonderer HIV-Patienten sind die Elite-Neutralisierer. Sie entwickeln während der langjährigen HIV-Infektion ein besonderes Spektrum an Antikörpern, von denen einzelne in der Lage sind, viele, auch sehr verschiedene HIV-Stämme verschiedener Subtypen, zu neutralisieren – die sogenannten breit-neutralisierenden Antikörper (*broadly neutralizing antibodies*, bnAbs). Im Gegen-

satz zu den LTNPs profitieren die Elite-Neutralisierer selber jedoch meist nicht von der Entwicklung der bnAbs. Allerdings geht man heute davon aus, dass die Induktion solcher Antikörper durch eine Impfung und *bevor* es zur Infektion kommt, einen Schutz vermitteln dürfte.

Neben der aktiven Immunisierung mit dem Ziel, neutralisierende Antikörper mit breiter Reaktivität hervorzurufen, können die Antikörper selbst auch im Zuge einer passiven Immunisierung verabreicht werden. Bei einem Serumtiter von 1:100 (Verdünnung einer Blutprobe, die das Virus im Labortest gerade noch neutralisiert) konnten verschiedene bnAbs Primaten vor künstlichen Infektionen mit HIV schützen. Neben der Virus-neutralisierenden Wirkung der Antikörper konnte auch gezeigt werden, dass weitere Effektorfunktionen der Antikörper wie z. B. das Engagement der Fresszellen oder ein Antikörper-vermittelter Abtöten infizierter Zellen den Schutz verstärkten.

Schließlich konnten mittlerweile einige Impfkonzepete in Makaken einen gewissen Schutz vor einer Infektion mit SIV oder SHIV hervorrufen, darunter eines, bei dem ein Affen-Herpesvirus als Träger für HIV-Antigene verwendet wurde, was zu unkonventionellen Immunreaktionen führte, die jedoch in der Lage waren, etwa die Hälfte der getesteten Affen vor einer Infektion zu schützen.

Jenseits klassischer Vakzine

Jenseits klassischer Vakzine-Konzepte werden aktuell im HIV-Feld bnAbs als passive Impfstoffe entwickelt. Antikörper binden normalerweise ihr Antigen zweifach über zwei identische Bindestellen, wodurch die Bindungsstärke potenziert wird. Neuartige, biotechnologisch erzeugte unsymmetrische Antikörper weisen zwei bis vier Arme mit unterschiedlichen Bindestellen auf und können damit mehrere Interaktionen eingehen. Diese chimären Antikörper stellen eine potente Alternative zur Verabreichung von Antikörper-Mischungen zur Prophylaxe oder als Kombinationstherapie dar. Um die wiederholte passive Gabe großer Antikörpermengen zu vermeiden, werden auch gentherapeutische Verfahren erforscht, bei denen die genetischen Baupläne über virale Genfähren in den Körper eingebracht werden. Im Idealfall werden die Antikörper dann lebenslang produziert und schützen so vor einer HIV-Infektion.

Bisherige Wirksamkeitsstudien von HIV-Impfstoff-Konzepten

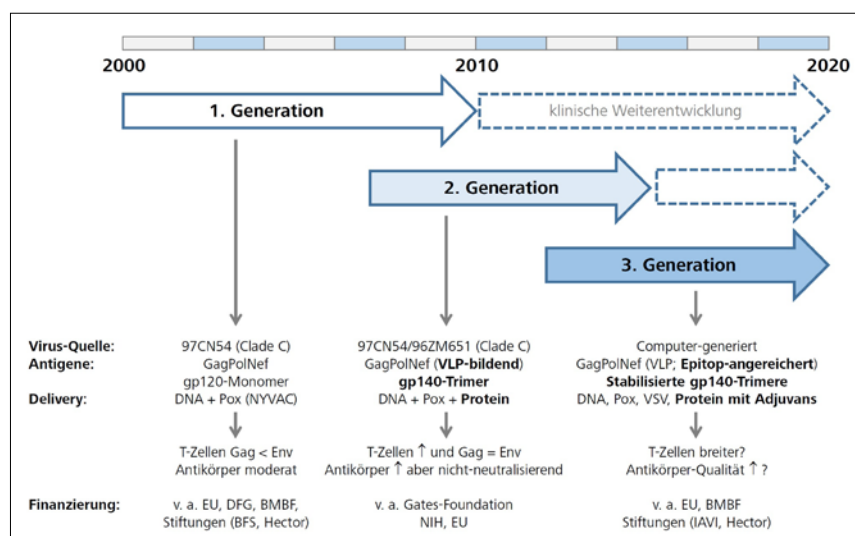
In den letzten 30 Jahren wurde weltweit eine Fülle von HIV-Impfstoff-Kandidaten im Labor konzipiert. Nach präklinischen Validierungen im Tierexperiment qualifizierte sich lediglich ein sehr kleiner Teil davon für Studien am Menschen. Nach Testung auf Verträglichkeit an wenigen gesunden Probanden (sog. Phase I und IIa) kann schließlich in großen Gruppen von Personen, die ein gewisses Risiko für eine HIV-Infektion haben, die Wirksamkeit überprüft werden (Phase IIb und III). Bisher wurden drei verschiedene Impfstoff-Kandidaten in insgesamt fünf solcher Wirksamkeitsstudien evaluiert. In den beiden AIDS-VAX-Studien Ende der 1990er Jahre wurde gentechnisch hergestelltes gp120-Protein getestet. Hierbei handelt es sich um denjenigen Teil des viralen Oberflächenproteins, mit dessen Hilfe HIV an seine Zielzellen andockt – ein Vorgang der prinzipiell durch Antikörper neutralisiert werden kann. Zwar reagierte das Immunsystem der Probanden auf diesen Impfstoff und produzierte große Mengen Antikörper, diese konnten jedoch wider Erwarten eine Infektion mit HIV nicht verhindern. Daher verfolgte man in der nächsten Studie, dem STEP-Trial, ein anderes Ziel: Ein abgeschwächtes und verändertes Adenovirus (eigentlich ein Erreger v. a. von Atemwegserkrankungen, mit dem fast alle Menschen im Laufe ihres Lebens Kontakt haben), das im Körper die Produktion von HIV-Strukturproteinen vermittelt, sollte das Immunsystem dazu bringen, T-Killerzellen zu bilden, die HIV-infizierte Zellen erkennen und abtöten. Allerdings zeigte sich noch während der Studie, dass auch dieses Konzept unwirksam war. Erst in der nächsten Studie, dem Thai-Trial, gab es einen kleinen Erfolg – der Silberstreifen am Horizont: Der kombinierte Einsatz eines Pockenimpfstoffs, der so verändert wurde, dass auch HIV-Proteine produziert werden, und des AIDS-VAX-Proteins, führte zu einem moderaten Schutz von 60 % nach einem Jahr und immerhin 31 % über einen Zeitraum von 3,5 Jahren, was jedoch für die praktische Anwendung nicht effektiv genug ist. In der HVTN505-Studie wurde schließlich die Kombination eines DNA-Impfstoffs mit dem Adenovirus getestet, doch auch dies erwies sich als ineffektiv. Große Hoffnung ruht daher auf der derzeit in Südafrika laufenden HVTN702-Studie, in der verfeinerte Versionen der Impfstoffe aus dem Thai-Trial getestet werden. Die Ergebnisse sind im Jahr 2022 zu erwarten.

HIV-Forschung und Impfstoffentwicklung in Regensburg

Unsere Arbeitsgruppe in Regensburg ist seit ca. 25 Jahren an der Entwicklung von HIV-Impfstoffen beteiligt. Die Arbeiten wurden dabei kontinuierlich durch Fördermittel finanziert, die wir überwiegend als Partner oder Koordinator nationaler und internationaler Konsortien einwarben. Hauptgeldgeber waren die EU über die Forschungsrahmenprogramme, die BMGF, das NIH, die *International AIDS Vaccine Alliance* (IAVI), unser nationales Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), die DFG sowie kleinere Stiftungen, wie die H.W. & J. Hector-Stiftung, oder die Bayerische Forschungsförderung. Insgesamt wurden in dieser Zeit drei Generationen von Impfstoffkandidaten bis zur klinischen Erprobung entwickelt [8]. Dabei wurden die Ergebnisse der klinischen Testung (Phase I und IIa) jeweils bei der Konzeption und präklinischen Validierung der nächsten Impfstoffgeneration berücksichtigt.

Zuvor führten wir molekular-epidemiologische Untersuchungen der in Südostasien zirkulierenden HIV-Stämme durch, um ein für diese Region repräsentatives Virus zu isolieren, aus dem die Antigene, also die Erreger-spezifischen Komponenten für den Impfstoff abgeleitet werden sollten (Su *et al.*, 2000). Diese lassen sich grob in zwei Klassen einteilen: Die T-Zell-Antigene, zu denen das Hauptstrukturprotein von HIV, das Gruppen-spezifische Antigen (Gag), die drei Enzyme (Pol) und ein Hilfsprotein (Nef) gehören, sowie die B-Zell-Antigene, zu denen das Oberflächenprotein (Env) gehört. Gegen erstere wird eine T-Killerzell-Immunantwort angestrebt, weil das Immunsystem diese Proteine in HIV-infizierten Zellen detektieren kann, während gegen Env, das einzige Protein auf der Oberfläche des Virus, eine Antikörper-Antwort zur direkten Neutralisierung angestrebt wird (s. o.).

Daneben braucht es aber auch eine geeignete Verabreichungsform für diese Antigene. Klassischerweise sind es oft vollständige, durch chemische Behandlung inaktivierte Viren, oder lebende Virusstämme, die im Labor abgeschwächt wurden. Beide Wege erwiesen sich bei HIV als nicht wirkungsvoll oder aus Sicherheitsgründen nicht umsetzbar. Wir entschieden uns daher für die Entwicklung eines »maßgeschneiderten« DNA-Impfstoffs, ein damals ganz neues Konzept, bei dem man direkt die Erbinformation für die Antigene



8 HIV-Impfstoffentwicklung an der Universität Regensburg

in den Körper, z. B. durch Injektion in den Oberschenkel, einbringt. Die zugehörigen Virusproteine werden dann – wie bei einer Virusinfektion – vom Körper selbst produziert. Die gezielte Auswahl nur bestimmter Viruskomponenten stellt dabei sicher, dass das pathogene Potential von HIV verloren geht und das Immunsystem wirklich nur auf relevante Virusstrukturen fokussiert wird.

Die isolierte Expression der viralen Gene in humanen Zellen ist jedoch relativ ineffizient, weshalb HIV eine ganze Reihe von Hilfsproteinen in einem komplexen Prozess verwendet, um die Proteinproduktion zu steigern. Um diesen Prozess besser zu verstehen, und auch mit Blick auf eine einfache Umsetzung der Kenntnisse in einem DNA-Impfstoff, haben wir anhand des Gag-Proteins zunächst intensiv an der Aufklärung der molekularbiologischen Grundlagen der HI-viralen Genexpression gearbeitet. Wie sich herausstellte, kann die Zelle die viralen Proteine problemlos in großer Menge produzieren, wenn man die zugehörigen Gene »umcodiert«: Der universelle genetische Code besteht nämlich aus 61 sog. Codons, die für nur 20 Aminosäuren (die Proteinbausteine) stehen. Für die meisten Aminosäuren gibt es daher mehrere Codierungsmöglichkeiten. Erstaunlicherweise enthalten HIV-Gene überwiegend Codons, die beim Menschen selten verwendet werden. Wir haben also, um die Produktion der HIV-Bestandteile in menschlichen Zellen zu verbessern und zu vereinfachen, die HIV-Gene zunächst »in silico« umcodiert und nach immunologischen und Sicherheitsaspekten maßgeschneidert. Dann standen wir vor der Herausforderung, diese in der Natur so nicht vorkommenden Gene

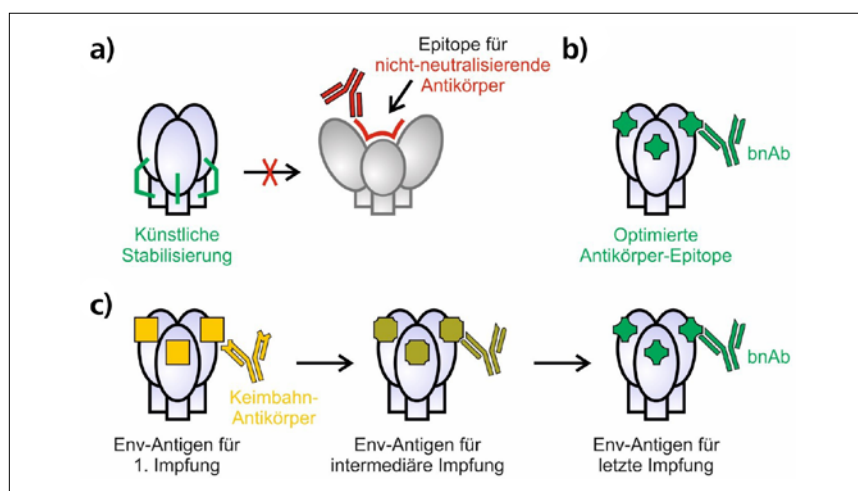
de novo zu synthetisieren (»Gensynthese«). Da entsprechende Technologien weder kommerziell noch als Standardverfahren verfügbar waren, hat die Arbeitsgruppe die ersten »künstlichen Gene« zunächst aufwändig selbst hergestellt. Die dabei erlernten und schrittweise vereinfachten Techniken bildeten die Grundlage für ein zunächst schlankes Dienstleistungsangebot für kooperierende akademische Partner, das aufgrund überwältigender Nachfrage dann in der Ausgründung der später auch an der Deutschen Börse Frankfurt gelisteten Firma GeneArt resultierte (heute Teil des Konzerns ThermoFisher Inc.).

Für die in den Jahren 2000-2010 entwickelte erste Impfstoffgeneration wurden also die Gene GagPolNef und Env (genauer die verkürzte gp120-Variante) synthetisch hergestellt und in einen DNA-Vektor eingebracht, eine Art trojanisches Pferd zum Einschleusen von genetischer Information in humane Zellen. Die Antigen-Sequenzen stammen von dem ausgewählten südostasiatischen HI-Virus mit der Bezeichnung 97CN54, welches zum Subtyp C, also demjenigen das die meisten Infektionen weltweit verursacht, gehört. Parallel brachten Partner des sog. Eurovacc-Konsortiums (EU-gefördert) die gleichen Gene in den pockenviralen Vektor NYVAC ein (ein Pocken-Impfstoff, der die HIV-Antigene Huckepack trägt). In ersten klinischen Studien zeigte sich, dass diese Impfstoffe zwar immunogen waren, das Immunsystem der Patienten die Antigene also prinzipiell erkannte, aber die T-Zell-Antworten anders als gewünscht, v. a. gegen das Env-Protein gerichtet waren und nur relativ schwach gegen GagPolNef. Allerdings ergab sich, dass die Verabrei-

chung des DNA-Impfstoffs vor der Gabe des Pocken-Vektors zu einer dramatischen Steigerung der Immunantworten im Vergleich zu den Einzelkomponenten führte).

Entsprechend wurde das DNA+NYVAC-Schema für die *zweite Impfstoffgeneration* (2007-2015) übernommen, während bei den Antigenen Verbesserungsbedarf bestand. Für die zweite Generation (v. a. gefördert durch die Gates-Stiftung und das NIH) wurden die Antigene so verändert, dass sie andere 3D-Konformationen einnehmen. Während das GagPolNef-Protein der 1. Generation in der Zelle verbleibt, wurde es in der 2. Generation so modifiziert, dass es Partikel bildet, die einem Virus ähnlich sehen (*virus-like particles, VLP*) und von den Zellen abgegeben werden, die den Impfstoff aufgenommen haben. Aus Sicht des Immunsystems ähneln die Antigene damit mehr dem, was sie normalerweise bekämpfen (Asbach et al., 2017). Außerdem enthält ein VLP viele Kopien der Antigene, was zu einer besseren Stimulation der Immunzellen führt. Auch die Env-Komponente wurde verbessert: Während der gp120-Teil der ersten Generation als einzelnes Molekül vorliegt, wird nun der größere gp140-Teil verwendet, der sich zu Komplexen aus je drei Molekülen (Trimere) zusammenlagert, wie auch das natürliche Env auf der Virusoberfläche. In Makaken-Studien zeigte sich, dass diese neuen Antigene in der Tat ein viel besseres Immunprofil ergaben, das demjenigen von LTNP ähnlich war. Die T-Zell-Antworten waren gleichmäßig ausbalanciert gegen alle Antigenkomponenten gerichtet und die Gesamtstärke fiel, v. a. wieder bei Anwendung der DNA+NYVAC-Kombination, um eine Größenordnung höher aus. Mit dieser 2. Impfstoffgeneration werden derzeit mehrere klinische Studien (Phasen I und IIa) an unterschiedlichen Studienzentren in Europa und Afrika durchgeführt (Pantaleo et al., 2019). Eine Phase IIb-Wirksamkeitsstudie mit mehr als 3000 Probanden, organisiert und finanziert unter anderem durch das *HIV Vaccine Trials Network* (HVTN) und die Gates-Stiftung, ist in Planung.

Die Feinanalyse der Immunantworten gegen die zweite Generation zeigte aber auch, insbesondere bei den Antikörper-Antworten, dass das Potential zur breiten Virusneutralisierung noch nicht ausgeschöpft ist. Aus diesem Grund entwickeln wir gerade als Partner des großen EU-Konsortiums EHVA (siehe Kasten) eine *dritte Impfstoffgeneration*, wobei der Fokus v. a. auf kleinen, aber entscheidenden Verbesserungen der Proteinstruktur des gp140-Teils von Env



9 Konzepte zur Verbesserung der Eigenschaften des HIV-Oberflächenproteins Env als Antigen durch **a)** künstliche Stabilisierung der geschlossenen Konformation, **b)** Optimierung der Epitope von breit-neutralisierenden Antikörpern (bnAb), und **c)** sequenzielle Immunisierung mit Varianten, deren Epitope den Reifungsweg von Keimbahnantikörpern hin zu bnAbs vorgeben.

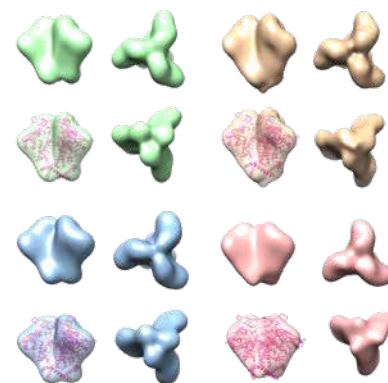
liegt [9, 10]. Über dieses Protein und seine Interaktion mit Antikörpern wurde in den letzten Jahren sehr viel Neues gelernt, das nun hilft, seine Eigenschaften als Antigen zu optimieren. So hat das Protein die Tendenz, von einer geschlossenen Konformation, wie man sie im Ausgangszustand auf dem Viruspartikel findet, in eine offene Struktur überzugehen, die Antikörper hervorruft, die nicht-neutralisierend sind [9a], was sich durch eine künstliche Stabilisierung verhindern lässt. Des Weiteren werden einzelne Mutationen eingefügt, welche die Epitope, oft komplexe Erkennungsstrukturen, für breit-neutralisierende Antikörper optimal auf dem Oberflächenprotein abbilden [9b]. Schließlich generieren wir auch Varianten des Proteins, bei denen bestimmte Epitope so verändert sind, dass sie sequenziell zunächst als Bindestellen für nieder-affine, lediglich leicht bindende Antikörper naiver B-Zellen (Keimbahnantikörper) dienen, und dann für die reifenden, höher-affinen bnAbs, die erst im späteren Verlauf der Infektion von B-Zellen gebildet werden [9c]. So wird den B-Zellen gewissermaßen der Weg zur Bildung qualitativ hochwertiger Antikörper vorgegeben (Peterhoff et al., 2017). Zwei solcher künstlich stabilisierter Proteine mit optimierten bnAb-Bindeprofilen aus unserem Labor werden gerade unter sogenannten *Good Manufacturing Practice* (GMP)-Bedingungen hergestellt, so dass sie demnächst auch in klinischen Studien am Menschen getestet werden können.

Darüber hinaus haben wir bereits verbesserte Varianten von GagPolNef entwickelt, die nicht mehr aus einem ausgewählten Virusisolat stammen, sondern eine

Computer-generierte Mischform darstellen, in der T-Zell-Epitope angereichert sind, die verschiedenste Viren repräsentieren und so die Diversitätsproblematik besser adressieren.

Fazit

Trotz der Fortschritte bei Prävention und Therapie wird ein Ende der HIV-Pandemie ohne einen wirksamen Impfstoff kaum zu erreichen sein. Berücksichtigt man, dass die Impfstoff-Konzepte der letzten abgeschlossenen Wirksamkeitsstudien mehr als 20 Jahre zurückdatieren, und bedenkt man die Teilerfolge des RV144-Thai-Trials, sowie insbesondere die Fortschritte beim Design neuer Immunogene und Darreichungsformen für die aktuelle Impfstoffgeneration,



10 3D-Rekonstruktionen verschiedener Varianten stabilisierter HIV-Oberflächenproteine, die an der Universität Regensburg im Rahmen der *European HIV Vaccine Alliance* (EHVA) entwickelt und getestet werden.

so ist jedoch ein gewisses Maß an Optimismus durchaus angebracht. Allerdings stehen der Wirksamkeitstestung dieser Impfstoffgenerationen inzwischen die – vollkommen zurecht – breit ausgerichteten Initiativen der WHO zur PrEP (siehe Kasten) entgegen, da in solchen Studienkollektiven die Zahl von HIV-Infektionen so niedrig ist, dass die Wirkung des Impfstoffes kaum zu bewerten ist. In jedem Fall haben die intensiven Anstrengungen auf dem Gebiet der HIV-Impfstoffentwicklung – auch in der eigenen Arbeitsgruppe – die Konzeption von Vakzinen gegen andere, weniger komplexe Erreger wie Ebola-, Lassa- oder auch Grippeviren inspiriert, bei denen man nun auf das im HIV-Bereich gewonnene Know-how und bereits etablierte Technologieplattformen zurückgreifen kann.

Die Europäische HIV-Vakzine Allianz (EHVA)

EHVA ist ein Forschungskonsortium, das von der Europäischen Union im Rahmen des »Horizon 2020« Forschungs- und Innovationsprogramms und der Schweizer Regierung für 5 Jahre mit mehr als 28 Mio. Euro gefördert wird. Hauptzielsetzung ist die Förderung der Entwicklung eines wirksamen HIV-Impfstoffs. 39 Partner aus 16 Ländern (10 in der EU, 4 in Afrika, USA, Schweiz) bringen ihre komplementären Expertisen in das Projekt ein, um neue Impfstoffkandidaten zu konzipieren und bis zur klinischen Erprobung weiterzuentwickeln. Das Programm wird von Prof. Yves Lévy (INSERM, Paris) und Prof. Giuseppe Pantaleo (CHUV, Lausanne) koordiniert.

Prof. Ralf Wagner (Universität Regensburg) koordiniert innerhalb von EHVA mehrere Arbeitsgruppen zur Konzeption neuer Impfstoffe, was neue Antigene, Verabreichungssysteme und Formulierungen umfasst. Das Team von Prof. Wagner entwickelt dazu eine neue Generation Trimer-stabilsierter HIV-Oberflächenproteine mit verbesserter Antigenität gegenüber breit-neutralisierenden Antikörpern, sowie Virus-artige Partikel die als Träger einer großen Zahl dieser Proteine dienen können. Schließlich werden verbesserte DNA-Vektoren entwickelt, die nach Verabreichung zur Synthese von Antigenen im Körper führen.

Mehr Informationen: <http://www.ehv-a.eu/>

Literatur

Nuno R. Faria, Andrew Rambaut, Marc A. Suchard *et al.*, HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* (2014), S. 56–61.

Bette Korber, Brian Gaschen, Karina Yusim *et al.*, Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *British Medical Bulletin* (2001), S. 19–42.

Ling Su, Marcus Graf, Yuanzhi Zhang *et al.*, Characterization of a virtually full-length human immunodeficiency virus type 1 genome of a prevalent intersubtype (C/B') recombinant strain in China. *Journal of Virology* (2000), S. 11367–11376.

Giuseppe Pantaleo, Holly Janes, Shelly Karuna *et al.*, Safety and immunogenicity of a multivalent HIV vaccine comprising envelope protein with either DNA or NYVAC vectors (HVTN 096): a phase

1b, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet HIV* (2019), im Druck.

Benedikt Asbach, Ralf Wagner. Particle-based delivery of the HIV envelope protein. *Current Opinion in HIV and AIDS* (2017), S. 265–271.

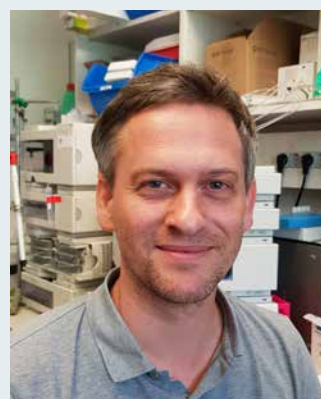
David Peterhoff, Ralf Wagner. Guiding the long way to broad HIV neutralization. *Current Opinion in HIV and AIDS* (2017), S. 257–264.



@ UKR

Dr. rer. nat. **Benedikt Asbach** studierte Biochemie an der Universität Regensburg und promovierte 2010 am Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene bei Prof. Dr. Ralf Wagner. Seitdem arbeitet er als Postdoc in der gleichen Arbeitsgruppe an Fragestellungen zur Impfstoffentwicklung, insbesondere dem Design neuer Antigene, sowie zur Regulation der Genexpression.

Dr. rer. nat. **David Peterhoff** studierte Biochemie an der Universität Regensburg und promovierte am Institut für Biophysik und Physikalische Biochemie bei Prof. Dr. Reinhard Sterner. Seit 2014 arbeitet er als Postdoc am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ralf Wagner an Fragestellungen im Zusammenhang mit der Entwicklung moderner Impfstoffe sowie neuer Antibiotika.



@ UKR

Prof. Dr. rer. nat. **Ralf Wagner** studierte Biologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und promovierte 1992 am Max-von-Pettenkofer Institut (LMU). Er habilitierte 1998 am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg (Dr. med. habil.), erhielt 2001 einen Ruf an die Universität Leipzig und kurz darauf an die Universität Regensburg, wo er seitdem am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene als Professor für Molekulare Mikrobiologie mit Schwerpunkt Virologie in Forschung und Lehre engagiert ist. Daneben gründete er 2000 mit Kollegen aus seiner Arbeitsgruppe die noch heute in Regensburg am Biopark ansässige und zwischenzeitlich börsennotierte GeneArt AG (heute Teil von ThermoFisher Inc.), der er bis 2012 als CEO und CSO vorstand. Seitdem unterstützt er als Business-Coach und Beirat junge Biotech-Unternehmen in der Region.

Forschungsschwerpunkte: Molekulare Virologie, Synthetische Biologie, Entwicklung von Impfstoffen gegen HIV, Grippe und andere Viren, sowie neuer Antibiotika.



© UR/Editorial Office