
HIV[•]REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E.V.

Ausgabe Nr. 08/2006 vom 01.08.2006

Neue Substanzen in der Entwicklung – Teil II: Rezeptor- Blocker

Editorial

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

Eigentlich hätte in dieser Ausgabe der versprochene Überblick über die Substanzen kommen sollen, die sich noch in der präklinischen Entwicklung befinden. Da von diesen Substanzen jedoch eine ganze Reihe in die Kategorie der Rezeptor-Blocker gehören, hat sich die Redaktion entschieden, zuerst einen allgemeinen Überblick über diese Substanzen und ihre Probleme zu geben. Gegen Ende dieser Ausgabe finden Sie in Tabellenform einen Überblick über die experimentellen Substanzen in allen Phasen der Entwicklung.

INHALT

*Neue Substanzen in der Entwicklung –
Teil II: Rezeptor-Blocker* 1

Editorial 1

Das Rätsel der Ko-Rezeptoren [□] 2

Biologie der Ko-Rezeptoren 4

Immunschädigung 5

Menschliche K.O.-„Mäuse“ 6

Ko-Rezeptoren und Pathogenese 8

CXCR4-Inhibitoren 9

Schlussfolgerungen 9

Das Rätsel der Ko-Rezeptoren ^[1]

In den späten 1980er Jahren haben Wissenschaftler erkannt, dass klinische HIV-Isolate (HI-Viren, die von HIV-infizierten Patienten isoliert wurden) aufgrund ihrer Eigenschaften in zwei Kategorien eingeteilt werden können.

Ursprünglich wurde eine Reihe von unterschiedlichen Begriffen verwendet, um dieses Phänomen zu bezeichnen. Einer der am häufigsten benutzten Begriffe war die Unterscheidung von HI-Viren in entweder synzytien-induzierend (SI – diese Viren verursachen im Labor eine Verschmelzung von Zellen zu einer nachfolgend absterbenden mehrkernigen Riesenzelle ^[2]) oder in nicht-synzytien-induzierend (NSI). Diese Unterscheidung in SI- und NSI-Viren wurde in den folgenden Jahren um die Erkenntnis erweitert, dass SI-Viren sich in spezifischen Labor-Zelllinien (den so genannten MT-2-Zellen) vermehren lassen, nicht jedoch NSI-Viren. Verwirrenderweise bezeichnete eine alternative Klassifikation diese Viren als T-Zell-trope ^[3] (T-trope) oder Makrophagen-trope (M-trope) Viren – obwohl beide Virus-Typen sich in T-Zellen vermehren können.

Im Frühjahr 1996 wurde die biologische Basis für diese Unterschiede klar, als Wissenschaftler entdeckten, dass – um in eine Zelle einzudringen, zusätzlich zum Andocken an das CD4-Molekül – HIV weitere Rezeptoren verwenden muss: entweder den CCR5- oder den CXCR4-Rezeptor, die dann nachfolgend als Ko-Rezeptoren bezeichnet wurden. Es wurde schnell klar, dass die Verwendung des CCR5-Rezeptors mit der Klassifikation NSI- bzw. M-trope Viren einher ging wohingegen die

Viren, die den CXCR4-Rezeptor verwendeten, SI-Viren bzw. T-trope Viren waren. Die älteren Bezeichnungen wurden zugunsten der einfacheren Bezeichnungen R5-trope bzw. X4-trope Viren aufgegeben (oder nur kurz R5- bzw. X4-Viren). Sehr seltene dual-trope Viren (HI-Viren, die sowohl den CCR5- als auch den CXCR4-Rezeptor verwenden können) sind beschrieben worden, aber gewöhnlich wird diese Bezeichnung (irreführenderweise) für gemischte Populationen aus CCR5- und CXCR4-tropen Viren und dual-trope Viren gleichzeitig verwendet.

Ein begrüßenswertes Ergebnis dieses Erkenntnisgewinns ist die Entwicklung pharmazeutischer Substanzen, die die Interaktionen zwischen HIV und den verschiedenen Rezeptoren unterbinden (sollen). Wie auch immer, die grundlegende Frage warum HIV in zwei Varianten mit unterschiedlichem Tropismus auftritt und wie die Beziehung dieser Varianten zum Krankheitsverlauf der HIV-Infektion ist, ist nach wie vor unbeantwortet.

Bislang weiß man nur, dass NSI/M-trope/R5-Viren hauptsächlich in der langen asymptomatischen Phase der HIV-Infektion und SI/T-trope/X4-Viren hauptsächlich in der symptomatischen Phase und vor allem dem Endstadium AIDS auftreten. X4-Viren sind mit einem schnellen Absinken der CD4-Zellzahl vergesellschaftet. Es ist aber nach wie vor unklar, ob X4-Viren die Folge oder die Ursache der fortschreitenden Krankheitsentwicklung sind.

¹ Dieser Artikel ist eine Weiterbearbeitung eines Artikels von Richard Jefferys, der in der diesjährigen Aprilausgabe von TAGLine veröffentlicht wurde.

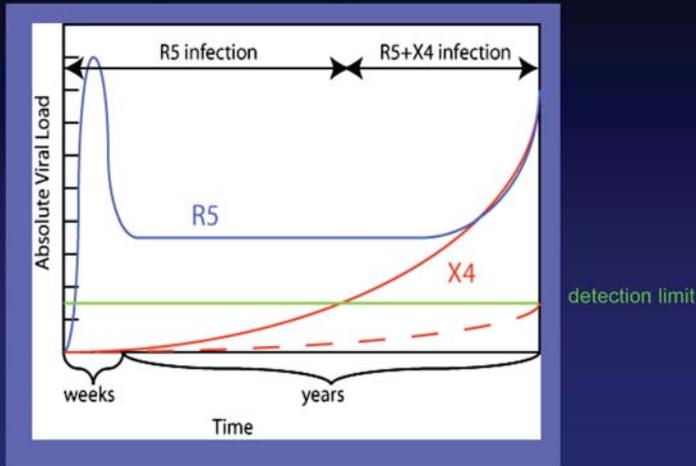
<http://www.aidsinfonyc.org/tag/tagline/0601.html>. Die Dias sind dem Vortrag von Trip Gulick auf dem Meeting des HIV-Forum vom 31. Mai entnommen (siehe Fußnote 4).

² Auch andere Viren verursachen solche mehrkernigen Riesenzellen – das HSV 1 bzw. 2 ist (Herpes simplex-Virus) sicherlich der bekannteste Vertreter synzytien-induzierender Viren. Die so genannten Herpesbläschen sind nichts anderes, als mehrkernige Riesenzellen.

³ Tropismus bezeichnet die Beeinflussung von Wachstum aufgrund eines äußeren Reizes – hier: HI-Viren, die sich bevorzugt in T-Zellen oder Makrophagen vermehren.



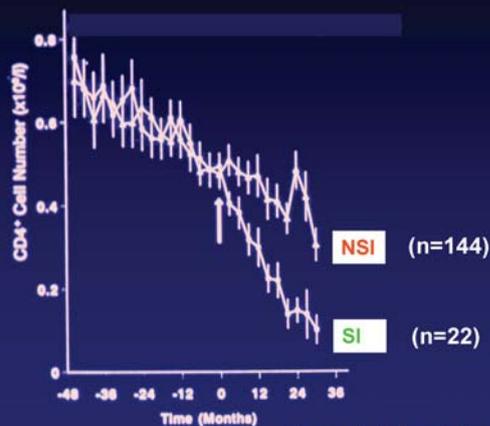
Natural History of Chemokine Tropism



Courtesy of John Moore, PhD

Das folgende Dia stellt die Auswirkungen von SI-Viren auf die CD4-Zellzahl der Amsterdam Cohort Study dar.

Effect of SI Virus on CD4+ Cell Count: Amsterdam Cohort Study (N=188)



Koot et al Ann Intern Med 1993

Das folgende Dia stellt die Prozentanteile von reinen R5-, reinen X4-Viren und dual-tropen Viren bzw. gemischten Viruspopulationen (im Dia als D/M bezeichnet – dual tropic/mixed) in unterschiedlichen Patientenpopulation dar.



Chemokine Receptor Tropism

Study	Patient Population	N	R5-only	D/M	X4-only
Demarest ¹	naïve	325	88%	12%	0%
Homer Cohort ²	naïve	979	82%	18%	0.1%
Moyle ³	naïve	402	81%	19%	n/a
Moyle ³	experienced	161	78%	22%	n/a
Demarest ¹	experienced	117	67%	28%	5%
TORO ⁴	heavily experienced	627	50%	48%	2%
ACTG 5211 ⁵	heavily experienced	391	49%	47%	4%

¹Demarest ICAAC 2004, #H-1136; ²Brumme JID 2005; ³Moyle JID 2005; ⁴Melby EI Workshop 2005; ⁵Wilkin CROI 2006, #655

Insofern überschatten Unsicherheiten die klinische Entwicklung von CCR5- und CXCR4-Inhibitoren. Gleichmaßen haben im Zuge der stattfindenden großen Medikamentenstudien an Menschen, die bislang unbeantworteten Fragen bezüglich der biologischen Funktionen der beiden Ko-Rezeptoren beim Menschen zu einer verstärkten Forschung geführt, aber auch das Interesse der Regulatorsbehörden an möglichen, unvorhersehbaren Nebenwirkungen und Toxizitäten geweckt. Die kürzliche Einstellung der Entwicklung von CCR5-Inhibitoren aufgrund schwerer Leberschäden und schädlichen Auswirkungen auf das Herz unterstreicht die Notwendigkeit einer erhöhten Wachsamkeit.

Biologie der Ko-Rezeptoren

Sowohl der CCR5- als auch der CXCR4-Rezeptor gehören zu einer Familie von Molekülen, die auch als 7-Transmembran-Rezeptoren bezeichnet wird. Diese Rezeptoren sind schlangenförmige Strukturen, die teilweise innerhalb der Zelle und teilweise außerhalb der Zelle angesiedelt sind. (Man kann sich das am besten mit einem Bild vergegenwärtigen: Rufen Sie sich eins der berühmten Bilder des Ungeheuers von Loch Ness in Erinnerung: Eine Linie von Höckern über der Wasserlinie. 7-Transmembran-Rezeptoren haben sieben

Schleifen, die aus der Zellmembran herausragen.)

Die primäre Funktion von CCR5 und CXCR4 ist die Interaktion mit chemischen Botenstoffen – auch Chemokine genannt. Die Bindung der Chemokine an die Rezeptoren führt zu einem Chemokin/Rezeptor-Komplex, der von der Oberfläche in die Zelle hinein abtaucht und dort eine Signal-Kaskade initiiert, die das Verhalten der Zelle beeinflusst. Substanzen, die in der Lage sind sich an Rezeptoren zu binden, werden auch Liganden genannt. Beispielsweise kann die Bindung des Chemokins CCL5 (= Chemokin Ligand 5, auch als RANTES bezeichnet) an CCR5 die Wanderung (Migration) der Zelle an einen bestimmten Ort innerhalb des Körpers auslösen. Das Chemokin SDF-1 bindet an CXCR4 und diese Interaktionen sind in verschiedenen Zusammenhängen wichtig, einschließlich der embryonalen Entwicklung. (Mäuse, die genetisch manipuliert worden sind und keine CXCR4-Rezeptoren haben, sterben im Uterus ab.)

Bemerkenswerterweise können Chemokinrezeptoren recht promisk sein, wenn es um die Bindung verschiedener Liganden geht. CCR5 interagiert mit CCL3, CCL4 und CCL8 – zusätzlich zu CCL5. Umgekehrt gilt das Gleiche: verschiedene Chemokine interagieren mit mehr als einem Rezeptor.



So kann beispielsweise CCL5 an CCR1 und CCR3 binden – zusätzlich zum CCR5-Rezeptor. Die Funktionen aller bekannten Chemokinrezeptoren und Chemokine sind noch nicht vollständig beschrieben. Aber sie scheinen – etwas verallgemeinert gesprochen – in die Migration von Zellen und/oder in entzündliche Prozesse involviert zu sein.

Bezüglich der Frage welche Zellen im Körper diese beiden von HIV verwendeten Ko-Rezeptoren haben, weiß man, dass CCR5 hauptsächlich auf aktivierten T-Zellen zu finden ist. Im Wesentlichen aus Studien an Mäusen weiß man darüber hinaus, dass CCR5 auch auf etlichen anderen Zelltypen gefunden wird – etwa Makrophagen, dendritischen Zellen, neutrophilen Granulozyten und Kupfer-Sternzellen der Leber. CXCR4 kann auf Zellen des Immunsystems und des zentralen Nervensystems gefunden werden. Eine der schwierigsten Fragen, der sich die Entwickler von CCR5- und CXCR4-Inhibitoren stellen müssen, ist, ob diese Substanzen die normale Interaktion zwischen den Rezeptoren und ihren natürlichen Liganden stören und wenn ja, ob diese Störungen schädliche Folgen haben.

Immunschädigung

Am 14. Dezember 2005 hat das „Forum for Collaborative HIV Research“ der George Washington Universität in Washington DC eine Round-Table Diskussion^[4] über die mögliche schädigende Wirkung von Entry-Inhibitoren^[5] auf das Immunsystem durchgeführt. Mark Swain diskutierte dort zwei Studien, die die Rolle von CCR5 in einem Mausmodell der Hepatitis untersuchten. In diesen Studien wurde die Substanz Concanavalin A (Con A) Mäusen gespritzt. Con A provoziert eine Reaktion des Immunsystems, die die Leber

⁴ Die Präsentationen dieser Veranstaltung sowie der Nachfolgeveranstaltung vom 31. Mai 2006 können unter <http://www.hivforum.org/projects/CCR5.htm> heruntergeladen werden.

⁵ Unter dem Begriff Entry-Inhibitoren werden Substanzen zusammengefasst, die – an welcher Stelle auch immer – das Eindringen von HIV in die Wirtszelle verhindern sollen. Enfuvirtid (Fuzeon) ist derzeit die einzige zugelassene Substanz in dieser Medikamentenklasse.

angreift und zu einer Hepatitis führt. Die Arbeitsgruppe von Swain verglich den Schweregrad der Hepatitiden bei normalen und genetisch veränderten Mäusen, die keine CCR5-Rezeptoren hatten (CCR5-/- Mäuse oder auch CCR5-K.O. (knockout) Mäuse genannt). Die Studie ergab, dass K.O.-Mäuse, die Con A erhielten, eine schwere Hepatitis entwickelten, die sich schnell zu einem fulminanten Lebersversagen weiterentwickelte. Drei der sechs K.O.-Mäuse starben innerhalb von acht Stunden – im Vergleich zu keiner der normalen Mäuse.

Die Forscher suchten nach einer Erklärung und fanden heraus, dass bei den K.O.-Mäusen eine spezialisierte Gruppe der T-Zellen – die so genannten Natürlichen Killer-T-Zellen (auch NKT-Zellen genannt) – resistenter gegen den Zelltod (Apoptose) waren. Die NKT-Zellen der K.O.-Mäuse produzierten darüber hinaus mehr Interleukin 4 (IL-4), als die ihrer Artgenossen, denen die CCR5-Rezeptoren nicht „weggezüchtet“ worden waren. Eine Blockade des IL-4 oder eine Verminderung der Zahl der NKT-Zellen mit Hilfe von Antikörpern, verminderte das Ausmaß der Leberschäden bei den K.O.-Mäusen^[6].

Die zweite von Swain diskutierte Studie wurde von einer belgischen Arbeitsgruppe unter der Leitung von Christophe Moreno durchgeführt und verwendete das gleiche Modell der Con A-induzierten Hepatitis. Die Wissenschaftler kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die Arbeitsgruppe von Swain – insbesondere die erhöhte Sterberate der K.O.-Mäuse. Sie fanden darüber hinaus heraus, dass die Serum-Spiegel der CCR5-Liganden CCL3, CCL4 und CCL 5 bei den normalen Mäusen sich nach einer Con A-Injektion signifikant erhöhten und, dass CCR5-exprimierende mononukleäre Zellen (also T-Zellen, Makrophagen, NK-Zellen und NKT-Zellen) in die Leber einwanderten. Die CCR5-K.O.-Mäuse produzierten mehr IL-4, TNF

⁶ Ajuebor MN, Aspinall AI, Zouh F, et al.: Lack of Chemokine Receptor CCR5 Promotes Murine Fulminant Liver Failure by Preventing the Apoptosis of Activated CD1d-Restricted NKT Cells. Journal of Immunology, 2005, 174: 8027-8037. <http://www.jimmunol.org/cgi/content/abstract/174/12/8027>

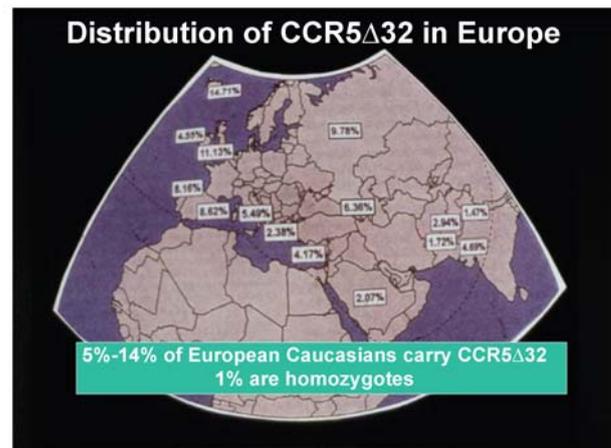


(Tumor-Nekrose-Faktor), CCL3, CCL4 und CCL5. Und auch bei diesen Mäusen infiltrierten mononukleäre Zellen die Leber. Allerdings auch solche Zellen, die den CCR1-Rezeptor exprimieren, der ebenfalls CCL3 und CCL5 binden kann. Die Forscher haben in weiteren Versuchen die CCR5-Liganden mit Antikörpern blockiert, um herauszufinden, ob sich die Hepatitiden verbessern. Eine Blockade von CCL5 reduzierte signifikant die ALT-Werte (Alaninaminotransferase – früher als GPT-Wert bezeichnet) und die Einwanderung von mononukleären Zellen in die Leber. Eine Blockade von CCL3 und CCL4 hatten hingegen keinerlei Effekte. Das Nichtvorhandensein von CCR5-exprimierenden Zellen scheint also erhöhte Spiegel von zirkulierendem CCL5 zur Folge zu haben, was möglicherweise durch das Immunsystem hervorgerufene Leberschädigungen verschlimmert ^[7].

Menschliche K.O.-„Mäuse“

Obwohl diese Daten aus den Mäuse-Studien beunruhigend sind, ist unklar, welche Bedeutung diese Erfahrungen mit Mäusen für die Frage haben, was wohl passiert, wenn Menschen einen CCR5-Blocker einnehmen. Das mit den K.O.-Mäusen am besten vergleichbare Mensch-Modell sind die wenigen Menschen, die eine genetische Veränderung (Mutation) haben, die die Ausbildung von funktionellen CCR5-Rezeptoren verhindert. Diese Mutation wird CCR5 Δ -32 genannt. Wird sie von beiden Elternteilen vererbt, hat der Nachkomme keine funktionsfähigen CCR5-Rezeptoren auf seinen Zelloberflächen und wird als „homozygot“ für die Mutation CCR5 Δ -32 bezeichnet. Wird die Mutation nur von einem Elternteil vererbt, wird der Nachkomme „heterozygot“ für die CCR5 Δ -32-Mutation bezeichnet und seine Zellen bilden deutlich weniger CCR5-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche.

⁷ Moreno C, Gustot T, Nicaise C, et al.: CCR5 deficiency exacerbates T-cell-mediated hepatitis in mice. *Hepatology*, Volume 42, Issue 4, 2005. Pages 854-862
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/112093931/ABSTRACT>



Menschen, die homozygot für die CCR5 Δ -32-Mutation sind, infizieren sich auf sexuellem Weg sehr schwer mit HIV, obwohl es einige dokumentierte Fälle gibt, bei denen sich homozygote Personen mit CXCR4-verwendenden HI-Viren infiziert haben. Bei intravenösem Drogenkonsum und/oder Transfusionen bzw. der Verabreichung von Blutprodukten wie etwa Faktor VIII-Präparaten, scheinen sich diese Personen aber – zwar immer noch schlechter, als Menschen ohne diese Mutation – dennoch mit HIV anzustecken.

Menschen, die heterozygot für die CCR5 Δ -32-Mutation sind, sind zwar nicht vor einer Ansteckung mit HIV gefeit, bei ihnen scheint die der Krankheitsverlauf der HIV-Infektion aber deutlich langsamer zu sein.

Bis heute haben die meisten Studien an Menschen, die homo- oder heterozygot für die CCR5 Δ -32-Mutation sind, keine offensichtlichen, ernstzunehmenden Gesundheitsprobleme zeigen können. Allerdings ist die Datenlage über CCR5 Δ -32-Homozygotie ziemlich dürftig.



Auswirkungen der CCR5Δ-32-Mutation		
Krankheitsbild	Auswirkungen	Literatur
Rhematoide Arthritis	CCR5 Δ -32 assoziiert mit weniger Gelenkentzündungen und geringerer morgendlicher Steife	Garred, J Rheumatol 1998
Asthma	CCR5 Δ -32 <i>weniger häufig</i> bei Patienten mit Asthma	Hall, Lancet 1999
	CCR5 Δ -32 <i>nicht</i> mit Asthma assoziiert	Mitchell, Lancet 2000
Kawasaki-Syndrom	CCR5 Δ -32 weniger häufig bei Patienten mit Kawasaki-Syndrom	Burn, J Infect Dis 2005
primär-sklerosierende Cholangitis	CCR5 Δ -32 <i>häufiger</i> bei Patienten mit PSC als bei Patienten mit IBD oder Gesunden	Eri, Genes Immun 2004
	CCR5 Δ -32 <i>weniger häufig</i> bei Patienten mit PSC als bei Patienten mit IBD oder Gesunden	Henchaerts, Inflamm Bowel Dis 2006
Überleben nach Organtransplantation	CCR5 Δ -32 assoziiert mit längerer Überlebenszeit des Transplantats bei nierentransplantierten Patienten	Fischereder, Lancet 2001
	CCR5 Δ -32 nicht mit einer längeren Überlebenszeit des Transplantats bei lebertransplantierten Patienten assoziiert	Schroppe, Am J Transpl 2002
	CCR5 Δ -32 assoziiert mit ischämischen biliären Störungen und Verringerung der Überlebenszeit des Transplantats bei lebertransplantierten Patienten	Moench, Liver Transpl 2004
Hepatitis C	CCR5 Δ -32 häufiger bei HCV-Infizierten	Woitak, Gastroenterology 2002
	CCR5 Δ -32 assoziiert mit geringerer Entzündung, Fibrose und Ausheilung	Hellier, Hepatology 2003 Goulding, Gut 2005
Hepatitis (bei Mäusen)	CCR5-K.O. Mäuse hatten nach Con A-Administration aufgrund Blockade der Apoptose der NK-Zellen ein fulminantes Leberversagen	Ajuebor, J Immunol 2005
	CCR5-K.O. Mäuse zeigten eine Exazerbation T-Zell-vermittelter Hepatitis	Moreno, Hepatology 2006
Infektion mit dem West-Nil-Virus	CCR5 Δ -32 assoziiert mit erhöhtem Schweregrad der Erkrankung und erhöhtem Todesrisiko	Glass, J Exp Med 2006
Non-Hodgkin-Lymphom	CCR5 Δ -32 assoziiert mit einem um den Faktor 3 niedrigerem Risiko, an einem AIDS-assoziierten NHL zu erkranken; bei Kaposi-Sarkom und Opportunistischen Infektionen keinen Unterschied	Dean, Cancer Res 1999
HIV	CCR5 Δ -32 Homozygoten sind relativ resistent gegen eine HIV-Infektion	Lui, Cell 1996 Samson, Nature 1996
	CCR5 Δ -32 Heterozygoten zeigen eine verlangsamte Progression	Dean, Science 1996 Huang, Nat Med 1996 Michael, Nat Med 1997 Eugen-Olsen, AIDS 1997



Die vielleicht Aufsehen erregendsten Daten stammen aus einer im Januar 2006 veröffentlichten Studie über das West-Nil-Fieber^[8] – einer bei immunkompetenten häufig inapparenten, durch Mückenstiche übertragenen Arbovirose (viralen Erkrankung mit einem Virus aus der Familie der Arboviren), die eigentlich in Afrika und dem Nahen Osten endemisch ist, sich aber vor einigen Jahren unausrottbar an der amerikanischen Ostküste (New York!) eingenistet hat und sich weiter ausbreitet.

Die Studie wurde auf dem Hintergrund einer früheren Studie an CCR5-K.O. Mäusen durchgeführt, die ergeben hatte, dass diese Mäuse als Folge der eingeschränkten Wanderung der T-Zellen in das Gehirn, eine deutliche Verschlechterung der Symptome zeigen^[9].

In der Studie wurden zwei unterschiedliche Patienten-Kohorten mit bestätigten symptomatischer West-Nil-Virus-Infektionen miteinander verglichen. Die Forscher fanden, dass CCR5 Δ -32 homozygote Patienten in beiden Kohorten – verglichen mit der Häufigkeit des Vorkommens von CCR5 Δ -32-Homozygotie in der Gesamtbevölkerung – signifikant überrepräsentiert waren. In einer der beiden Kohorten war der CCR5 Δ -32 homozygote Genotyp mit einem erhöhten Risiko an der Infektion zu versterben assoziiert. Die Forscher gingen in der Veröffentlichung so weit zu schlussfolgern: „Unsere Ergebnisse haben wichtige Implikationen bezüglich der potentiellen Sicherheit von CCR5-Inhibitoren, die derzeit zur Behandlung von HIV/AIDS in der Entwicklung sind. Die Behandlung von Patienten, die diese Substanzen einnehmen und in Endemiegebieten des West-Nil-Virus leben, könnte strikte Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe gegen Mückenstiche und ein hohes Maß an Misstrauen bei der Suche nach Symptomen erfordern, die konsistent mit einer West-Nil-Virus-Infektion sind.“

⁸ Glass WG, McDermott DH, Lim JK, et al.: CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. J Exp Med. 2006 Jan 23;203(1):35-40
<http://www.jem.org/cgi/content/abstract/203/1/35>

⁹ Glass WG, Lim JK, Cholera R, et al.: Chemokine receptor CCR5 promotes leukocyte trafficking to the brain and survival in West Nile virus infection. J Exp Med. 2005 Oct 17;202(8):1087-98
<http://www.jem.org/cgi/content/abstract/202/8/1087>

Das Ausmaß mit dem einzelne oder alle dieser Probleme im Zusammenhang mit pharmakologischen CCR5-Inhibitoren auftreten, kann erst dann abgeschätzt werden, wenn sich die Datenlage zur Sicherheit der CCR5-Inhibitoren weiter entwickelt. Es ist möglich, dass die Redundanzen des Chemokin/ Chemokinrezeptor-Systems anderen Rezeptoren die Übernahme der natürlichen Funktionen des CCR5-Rezeptors bei Menschen mit einer Homozygotie für CCR5 Δ -32 ermöglicht. Möglicherweise passiert so etwas auch bei Menschen, die einen CCR5-Inhibitor einnehmen. Aber die Sicherheits- und Toxizitätsaspekte, die mit CCR5-Rezeptor-Blockern einhergehen, sind bedeutend genug, dass die amerikanische Zulassungsbehörde FDA eine erhebliche Verlängerung der Beobachtungszeiten für Teilnehmer klinischer Studien mit CCR5-Inhibitoren fordert – nämlich fünf Jahre. Die europäische Zulassungsbehörde EMEA fordert für diese Substanzen zur Zeit noch eine Beobachtungszeit von zwei Jahren, überarbeitet derzeit aber ihre Zulassungsbedingungen für diese Medikamentengruppe. Man kann aber davon ausgehen, dass es diesseits und jenseits des Atlantiks keine unterschiedlichen Anforderungen an die Zulassung dieser Substanzen gestellt werden.

Ko-Rezeptoren und Pathogenese

Zu der Zeit, als X4-Viren noch als SI-Viren charakterisiert worden sind, hatten Wissenschaftler schon festgestellt, dass diese Viren nahezu ausschließlich erst in der Phase weit fortgeschrittener Erkrankung nachweisbar wurden. Große Kohorten-Studie zeigen heute, dass es bei etwa 50 % der Menschen, die das Aids-Vollbild entwickeln, zu einer Verschiebung von CCR5- zu CXCR4-verwendenden HI-Viren kommt. Anfänglich haben Wissenschaftler angenommen, dass das Auftreten von X4-Viren die Beschleunigung der Krankheitsprogression bei diesen Patienten verursacht. Diese Annahme bleibt eine der zentralen Sorgen bezüglich der derzeitigen Medikamentenversuche mit CCR5-Inhibitoren: Selektieren diese Substanzen möglicherweise X4-Viren und beschleunigen



gen diese X4-Viren die Krankheitsprogression?

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wird jedoch die Annahme, dass X4-Viren Verursacher einer beschleunigten Krankheitsprogression sind, in Frage gestellt^[10]. Gemäß der Hypothese der Autoren, entwickeln sich X4-Viren in Folge der massiven T-Zellverluste, die im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gesehen werden können – möglicherweise aufgrund des Verlustes an Zielzellen für CCR5 benutzende HI-Viren. (In der Publikation wird dieses Argument mit einer qualvollen Menge mathematischer Details untermauert.) Diese Argumentationslinie wird ferner durch Erkenntnisse unterstützt, wonach R5-Viren gegenüber X4-Viren einen Überlebensvorteil haben. Die Natur dieses Vorteils ist noch nicht bekannt, es gibt jedoch eine Reihe von möglichen Erklärungen:

- R5-Viren produzieren mehr Virus pro infizierter Zelle als X4-Viren
- R5-Viren werden bevorzugt von dendritischen Zellen aufgenommen und an CD4+ T-Zellen weitergegeben
- X4-Viren werden vornehmlich durch CD8+ T-Zellen bekämpft

Es gibt Daten, die jede dieser Vorstellungen stützen – jedoch ist die Datenlage bislang nicht schlüssig. Fairerweise muss man sagen, dass einige der anfänglich etwas hochgespielten Befürchtungen über die mögliche Gefahr einer Verschiebung des Tropismus hin zu X4-Viren, zwischenzeitlich geschwunden sind. Diese befürchtete Verschiebung konnte bei einigen der Studienteilnehmer die CCR5-Inhibitoren einnahmen gesehen werden – scheinbar hat diese Verschiebung keinerlei schädliche klinische Folgen – bislang zumindest nicht.

In Studien mit CCR5-Inhibitoren werden derzeit Testverfahren eingesetzt, um im Rahmen von Screenings die Anteile von R5- und X4-Viren festzustellen. Werden diese Untersuchungen bei „normalen“ HIV-

Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie durchgeführt, zeigen etwa 40 – 50 % der untersuchten HIV-Patienten X4-Viren. Eine ursächliche Beziehung zwischen der Anwesenheit von X4-Viren und dem Krankheitsstadium scheint also nicht zu bestehen.

CXCR4-Inhibitoren

Eine Möglichkeit, den Bedenken einer möglichen Verschiebung des Tropismus zu begegnen ist, die Entwicklung pharmakologischer Substanzen voranzutreiben, die die Interaktionen zwischen HIV und dem CXCR4-Ko-Rezeptor blockieren. Da CXCR4-K.O.-Mäuse nicht gezüchtet werden können und es – anders als beim CCR5 – keine Menschen gibt, die keine funktionalen CXCR4-Rezeptoren haben, werden Studien mit CXCR4-Inhibitoren rigoros auf Hinweise auf Nebenwirkungen und Toxizitäten überwacht.

Mindestens eine Substanz (AMD-070) befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung. AMD-070 wurde bislang in einer sehr kleinen Gruppe HIV-Infizierter untersucht. Die ACTG führt derzeit eine größere Phase II-Studie durch, die nach einer Rekrutierungszeit von mehr als einem Jahr erst vier Patienten eingeschleust hat. Die Rekrutierung wurde kürzlich zeitweise ausgesetzt, als in einer zeitgleich laufenden Studie an Hunden Leberschäden aufgetreten sind. Nach Bekanntgabe des Rekrutierungsstopps der ACTG-Studie, hat der Hersteller Anormed eine ähnliche Studie aufgelegt. Die FDA wird sicherlich ein Auge auf diese Studien haben, sollten sie sich weiter entwickeln.

Schlussfolgerungen

HIV-Ko-Rezeptoren als Ansatzpunkte therapeutischer Interventionen repräsentieren eine neue Dimension antiretroviraler Therapie – wenngleich diese Reise in unbekannte Gewässer führt. Bislang gibt es keine therapeutischen Präzedenzfälle für die Blockierung menschlicher Chemokinrezeptoren. Solange nicht mehr Daten vorliegen, ist es nicht absehbar, wie stürmisch dieser Turn werden wird.

¹⁰ Ribeiro RM, Hazenberg MD, Perelson AS, et al.: Naïve and Memory Cell Turnover as Drivers of CCR5-to-CXCR4 Tropism Switch in Human Immunodeficiency Virus Type 1: Implications for Therapy. J Virol 80;2:802-809, 2006 <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/80/2/802>



Antiretrovirale Substanzen in der klinischen Entwicklung

Phase \ Klasse	Nukleosidanaloge RT-Inhibitoren	Nicht Nukelosi-dale RT-Inhibitoren	Protease-Inhibitoren	Entry-Inhibitoren*	Integrase-Inhibitoren	Maturation-Inhibitoren**	Sonstiges
Phase I	KP-1461, mutagenic deoxyribonucleoside, <i>Koronis</i> 	DOT, dioxolane thymidine, <i>U Georgia</i> 	PPL-100, <i>Procyon BioPharma</i>  	BMS-378806, gp120 blocker, <i>BMS</i> 	364735, <i>Shionogi/GSK</i>	α HGA, <i>Tripep</i>	Mifepristone, glucocorticoid antagonist, <i>U Pittsburgh</i> 
		695634 (GW678248 pro-drug), <i>GSK</i>  		AK602, CCR5 inhibitor, <i>Kumamoto University</i>			
				PRO-140, monoclonal antibody (MAb), <i>Progenics</i>  			
				004, CCR5 mAB, <i>Human Genome Sciences</i>  			
Phase I/II oder Phase IB	Racivir (PSI 5004), <i>Pharmasset</i> 	TMC-278, Diar-ylpyrimidine (DA-PY), <i>Tibotec</i>  	Cycloamides, <i>Univ Illinois</i>		GS-9137 (JTK-303), <i>Gilead</i>   	PA-457, <i>Panacos</i>       	
	AVX754, <i>Avexa Ltd</i> 	BILR 355 BS/r, <i>BI</i>  					



Phase \ Klasse	Nukleosidanalogue RT-Inhibitoren	Nicht Nukleosidale RT-Inhibitoren	Protease-Inhibitoren	Entry-Inhibitoren*	Integrase-Inhibitoren	Maturation-Inhibitoren**	Sonstiges
Phase II	Elvucitabine (ACH-126), <i>Achillion</i> 	TMC-125 (etravirine), <i>Tibotec/J&J</i> 	Brecanavir (640385), GSK 	PRO-542, attachment inhibitor, <i>Progenics</i> 	MK-0518, <i>Merck</i> 		
	D-d4FC (dixelvucitabine), <i>Pharmas- set/Incyte</i> 			AMD-070, CXCR4 antagonist, <i>Anormed</i> 			
				Vicriviroc (SCH 417, SCH D), CCR5 antagonist, <i>Schering Plough</i> 			
				TNX-355, Anti-CD4 MAb, <i>Tanox/Biogen</i> 			
Phase III			Prezista® (darunavir/r, TMC-114/r), <i>Tibotec, J&J</i> 	Maraviroc (UK-427), CCR5 antagonist, <i>Pfizer</i> 			

* Entry Inhibitoren: einschließlich CCR5 und CXCR4 Rezeptor-Blocker und monoklonale CD4-Antikörper, die gegen das Andocken, die Verschmelzung und das Eindringen gerichtet sind

** einschließlich der späten Stadien der Replikation: Zusammenbau, Ausknospung und Reifung

Entwicklung unterbrochen oder eingestellt

  Links zu Abstracts bzw. zu Hintergrundmaterial

Quelle: Treatment Action Group, Rob Camp, zuletzt upgedatet: 30. Juni 2006 <http://www.aidsinfonyc.org/tag/tx/pipeline2006b.html>



Antiretrovirale Substanzen in der präklinischen Entwicklung

Phase \ Klasse	Nukleosidanaloge RT-Inhibitoren	Nicht Nukleosidale RT-Inhibitoren	Protease-Inhibitoren	Entry-Inhibitoren*	Integrase-Inhibitoren	Maturation-Inhibitoren**	Sonstiges
Prälinik	BPH-218, bisphosphonate NRTI, <i>U Pittsburgh</i> 	C-8 substituent, <i>BI</i> 	AG-1859, <i>Pfizer</i> 	Benzothiepine & Benzazepine derivatives, 11f, and TAK-652, CCR5 antagonists, <i>Takeda</i>      	L-second generation, <i>Merck</i>  	enJS56A1, Escape Inhibitor, <i>U Georgia</i> 	RWJ67567, p38 inhibitor, <i>U Penn / J&J</i>
	Dinucleoside polyphosphates, NRTI "potentiators" <i>U Miami</i> 	GS9148 and GS9148 prodrug, <i>Gilead</i>  	GRL-02031, <i>Kumamoto U</i> 	Betulinic Acid Derivatives (BAD), <i>DSB/U North Carolina</i>	Carbazole derivative, <i>NIID, Japan</i> 	siRNA molecule, <i>CombiMatrix</i> 	CNI-1493, Rev inhibitor, <i>Heinrich Pette Institute, Germany</i>
	DOT-TP, <i>Emory U</i> 	SMP-717, <i>Advanced Life Sciences</i> 	UIC02031, <i>Kumamoto U, Japan</i> 	Aprepitant, NK-1R antagonist 	810871, <i>GSK</i>	Betulinic Acid Derivatives (BAD), <i>U North Carolina</i>	Trim5α capsid inhibitor, <i>Dana Farber, NIAID</i>  
	Compound X, nucleotide-competing RTI, <i>Tibotec</i>   	SMP-610, <i>Advanced Life Sciences</i> 	SPI-256, <i>Sequoia Pharm</i> 	GBV-C, virus that increases chemokines including RANTES (CCR5 blocker), <i>Illowa</i> 	Styrylquinoline derivatives, <i>Bioalliance Pharma</i> 	ACH-CIP, capsid inhibitor, <i>Achillion</i> 	CDK inhibitor, <i>Gilead</i>



Phase \ Klasse	Nukleosidanaloge RT-Inhibitoren	Nicht Nukleosidale RT-Inhibitoren	Protease-Inhibitoren	Entry-Inhibitoren*	Integrase-Inhibitoren	Maturation-Inhibitoren**	Sonstiges
	KMMP05, RNase H Inhibitor, <i>NCI</i> ☐	S-DABO derivatives (HIV-1 and -2), <i>Fudan U, China</i>	Beta lactams, <i>University of Debrecen, Hungary</i> ☐	15K & 15D, co-receptor docking inhibitors, <i>NCI</i>	V-165, <i>Rega Institute, Belgium</i> ☐	RPI-MN, <i>ReceptoPharm</i>	KU-55933, ATM kinase inhibitor, <i>KuDOS Pharma</i>
	D-FDOC, <i>Emory Univ.</i> ☐	Oligodeoxi-nucleotides, <i>U Hospital, Zurich</i> ☐	A-681799, <i>Abbott</i>	RC-112 & Retrocyclin-1, θ -Defensins, <i>DASTLR</i> ☐☐	Mycelium integrasone, Fungal polyketide, <i>Merck</i>	UK-201844, <i>Pfizer</i> ☐	RSC-1838, <i>GSK/Shionogi</i>
	4-Ed4T, <i>Kagoshima U</i> ☐	PBO-15c, pyrrolobenzoxazepinone, <i>U Siena</i>	D5, artificial gp41 MAb, <i>Merck</i> ☐	Indolicidin, <i>NIH</i>	GS 9224, <i>Gilead Sciences</i>	siRNA molecule, Nef inhibitor, <i>CombiMatrix</i>	IM, CDK9 inhibitor, <i>Inst of Human Virology</i> ☐
	Thiovir, foscarnet analog, <i>Adventrx</i> ☐	Thiazol derivatives, <i>Inst for Virus Research, Japan</i> ☐		Pyrrolidine CCR5 receptor antagonists, <i>Merck</i>	Beta-diketo acids, <i>U Parma/Sassari, Italy</i>		Resveretol, Egr1 gene activator, <i>NCI</i>
	Herpesvirus saimiri, transcription and post-transcription antiviral, <i>Temple U</i> ☐	Methyl derivatives, <i>U South Denmark</i>		IC9564, <i>Duke University</i> ☐	PL-2500, P-5-P derivative, <i>Procyon</i>		MDI-P, electrolyzed free radical, <i>Medical Discoveries</i>
	Triol, diterpine RTI, <i>Cruz Foundation, Brasil</i> ☐	MV026048 and MIV-170, <i>Medivir</i>		Zinc Finger Protein Nucleases, CCR5 inhibitors, <i>Sangamo Biosciences</i> ☐	Monophores, <i>Sunesis</i>		Poly (acrylic) acid, <i>Chinese Academy of Science</i>



Phase \ Klasse	Nukleosidanaloge RT-Inhibitoren	Nicht Nukleosidale RT-Inhibitoren	Protease-Inhibitoren	Entry-Inhibitoren*	Integrase-Inhibitoren	Maturation-Inhibitoren**	Sonstiges
	Stampidine, <i>Parker Hughes Institute</i> ☐	Phenylthiazoylamines, <i>Yale U</i> ☐		MDX-010, anti-CTLA-4 antibody, <i>Medarex</i> ☐	AVX-I, <i>Avexa</i>		α-v integrins, <i>irsi-Caixa Foundation/Merck</i> ☐
	Branched 3 primers, <i>U Illinois</i>	pyridinone derivatives, <i>Rutgers</i>		UMIST, <i>Genetic Innovation Network</i> ☐	Theophylline, caffeine-related methylxanthine, <i>Thomas Jefferson U</i> ☐		CNI-1493, Rev inhibitor, <i>Cytokine Pharmasciences</i> ☐ ☐
	dTTP, <i>U Rochester</i>			NB-2 and NB-64, gp41 coiled coil blocker, <i>Shibo & Kumar</i> ☐	ITI-367, Oxadiazol pre-integrase inhibitor, <i>GWU</i> ☐		Curcumin (diferuloylmethane), Tat inhibitor, <i>Jawaharlal Nehru Center, India</i> ☐☐
	E2-FdA, <i>Kumamoto U</i> ☐			AMD-887, CCR5 antagonist, <i>Anormed</i> ☐☐			(12) rev inhibitors, <i>NIH</i> ☐
				KD-247, CCR5 inhibitor, <i>Kumamoto U</i> ☐			Glycodendrimers, lipid raft carbohydrates, <i>Penn State</i> ☐
				SP01A & SP10, entry inhibitors, <i>Samaritan</i>			siRNA constructs, rev/tat inhibitors, <i>Beckman Institute</i> ☐



Phase \ Klasse	Nukleosidanaloge RT-Inhibitoren	Nicht Nukleosidale RT-Inhibitoren	Protease-Inhibitoren	Entry-Inhibitoren*	Integrase-Inhibitoren	Maturation-Inhibitoren**	Sonstiges
				gp120-gp41 disulfide bond, Amsterdam MC, Cornell U, U Illinois Chicago 			HRG214, caprine IgG, Virionyx, New Zealand 
				NSC 13778, gp120 blockers, SAIC-NCI			RPI, nicotinic acetylcholine receptor blocker, NutraPharma
				sifuvirtide, fusion inhibitor, Fusionsogen 			Oxadiazols, nuclear localization viral matrix blockers, International Therapeutics
				gp41 inhibitors, New York Blood Center 			
				gp41 inhibitors, Locus Pharmaceuticals			
				AMD-3451, CCR5/CXCR4 receptor antagonist, Anormed			
				Monoclonal FAbs, gp41 blocker, NIH			



Phase \ Klasse	Nukleosidanaloge RT-Inhibitoren	Nicht Nukelosidale RT-Inhibitoren	Protease-Inhibitoren	Entry-Inhibitoren*	Integrase-Inhibitoren	Maturation-Inhibitoren**	Sonstiges
				DP-178, fusion inhibitor, <i>Weizmann Institute</i>			
				TR-999 and TR-1144, <i>Trimeris/Roche</i> 			
				KRH-3955 and KRH-3140, CXCR4 inhibitors, <i>Kureha Corp</i> 			

* Entry Inhibitoren: einschließlich CCR5 und CXCR4 Rezeptor-Blocker und monoklonale CD4-Antikörper, die gegen das Andocken, die Verschmelzung und das Eindringen gerichtet sind

** einschließlich der späten Stadien der Replikation: Zusammenbau, Ausknospung und Reifung

[Entwicklung unterbrochen oder eingestellt](#)

  Links zu Abstracts bzw. zu Hintergrundmaterial

Quelle: Treatment Action Group, Rob Camp, zuletzt upgedatet: 29. Juni 2006 <http://www.aidsinfonyc.org/tag/tx/pipeline2006a.html>



Das folgende Dia stellt die Prozentanteile von reinen R5-, reinen X4-Viren und dual-tropen Viren bzw. gemischten Viruspopu-

lationen (im Dia als D/M bezeichnet – dual tropic/mixed) in unterschiedlichen Patientenpopulation dar.

Chemokine Receptor Tropism

Study	Patient Population	N	R5-only	D/M	X4-only
Demarest ¹	naïve	325	88%	12%	0%
Homer Cohort ²	naïve	979	82%	18%	0.1%
Moyle ³	naïve	402	81%	19%	n/a
Moyle ³	experienced	161	78%	22%	n/a
Demarest ¹	experienced	117	67%	28%	5%
TORO ⁴	heavily experienced	627	50%	48%	2%
ACTG 5211 ⁵	heavily experienced	391	49%	47%	4%

¹Demarest ICAAC 2004, #H-1136; ²Brumme JID 2005; ³Moyle JID 2005; ⁴Melby EI Workshop 2005; ⁵Wilkin CROI 2006, #655

Insofern überschatten Unsicherheiten die klinische Entwicklung von CCR5- und CXCR4-Inhibitoren. Gleichmaßen haben im Zuge der stattfindenden großen Medikamentenstudien an Menschen, die bislang unbeantworteten Fragen bezüglich der biologischen Funktionen der beiden Ko-Rezeptoren beim Menschen zu einer verstärkten Forschung geführt, aber auch das Interesse der Regulationsbehörden an möglichen, unvorhersehbaren Nebenwirkungen und Toxizitäten geweckt. Die kürzliche Einstellung der Entwicklung von CCR5-Inhibitoren aufgrund schwerer Leberschäden und schädlichen Auswirkungen auf das Herz unterstreicht die Notwendigkeit einer erhöhten Wachsamkeit.



Impressum

Redaktion

Bernd Vielhaber

Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77

E-Mail: redaktion@hivcommunity.net

Lektorat

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger

Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin

Fon: 0 30 – 69 00 87-0/ Fax:0 30 – 69 00 87 42

www.aidshilfe.de/E-Mmail:

hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung und Rückfragen

Bei technischen Problemen, Bestellung oder Änderung wenden Sie sich bitte an

Uli Sporleder, 030 / 69 00 87 62

E-Mail: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse,

BLZ 100 500 00

Wichtige Hinweise!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt. Redaktion und Herausgeber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haften nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll, mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

**Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,
Abbott GmbH, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb GmbH, Gilead Science,
GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche AG,**

