

WIRKVERSTÄRKER für Impfstoffe

Neue Erkenntnisse über das Immunsystem beleben das Interesse an Zusatzstoffen wieder, die existierende Impfstoffe verstärken und neuartige erst ermöglichen.

Von Nathalie Garçon und Michel Goldman

Reihen eiserner Lungen mit polio-
gelähmten Kindern, embryonale
Missbildungen durch Röteln in der
Schwangerschaft oder die fürchter-
lichen Hustenattacken, wenn ein Baby mit
Keuchhusten ringt – manch einer denkt noch
mit Schrecken an die Zeit, als solches Leid
nicht durch geeignete Impfstoffe zu verhin-
dern war. In Industrienationen sind die jün-
geren Generationen glücklicherweise mit Vak-
zinen gegen diese und einige weitere Geiseln
der Menschheit aufgewachsen und daher
praktisch nicht mehr damit konfrontiert.

Mit fast keiner anderen Maßnahme lässt
sich so erfolgreich und kosteneffektiv Infek-
tionskrankheiten vorbeugen wie mit dem
Impfen; es wird nur noch übertroffen von der
hygienischen Aufbereitung von Trinkwasser
einschließlich sanitärer Maßnahmen beim Ab-
wasser. Seit der britische Arzt Edward Jenner
vor über 200 Jahren erstmals seine Pocken-
immunisierung praktizierte, haben Impfstoffe
Millionen von Menschen vor einem frühen
Tod oder folgenschweren Erkrankungen be-
wahrt. Die Pocken sind seit 1979 sogar welt-
weit in der Bevölkerung ausgerottet. Kinder-
lähmung und Masern sollen nun folgen – und
eines Tages vielleicht sogar die Malaria. Al-
lerdings bedarf es für eine wirksame Immuni-
sierung gegen die Tropenseuche innovativer
Ansätze.

Das Grundprinzip einer Impfung besteht
vereinfacht gesagt darin, dem Immunsys-
tem einen Krankheitserreger in ungefährlicher
Form und Menge zu präsentieren. Unser Ab-
wehrsystem lernt dadurch, das Feindbild zu
erkennen und für später gewappnet zu sein:
Wenn es dem Erreger erneut begegnet, wird
es ihn sofort schlagkräftig bekämpfen. Kon-
ventionelle Impfstoffe wirken aber leider nicht
bei allen Menschen – und man kann bisher
auch längst nicht allen übertragbaren Erkran-
kungen auf diese Weise vorbeugen. Zum Bei-

spiel reagiert das Immunsystem im Alter teil-
weise nicht stark genug auf konventionelle
Vakzine. Zudem können bestimmte Erreger
die speziellen Verteidigungsmechanismen un-
terlaufen, die durch eine Impfung aufgebaut
werden. Daher gibt es auch noch keine ver-
lässliche Immunisierung etwa gegen Malaria,
Tuberkulose oder Aids.

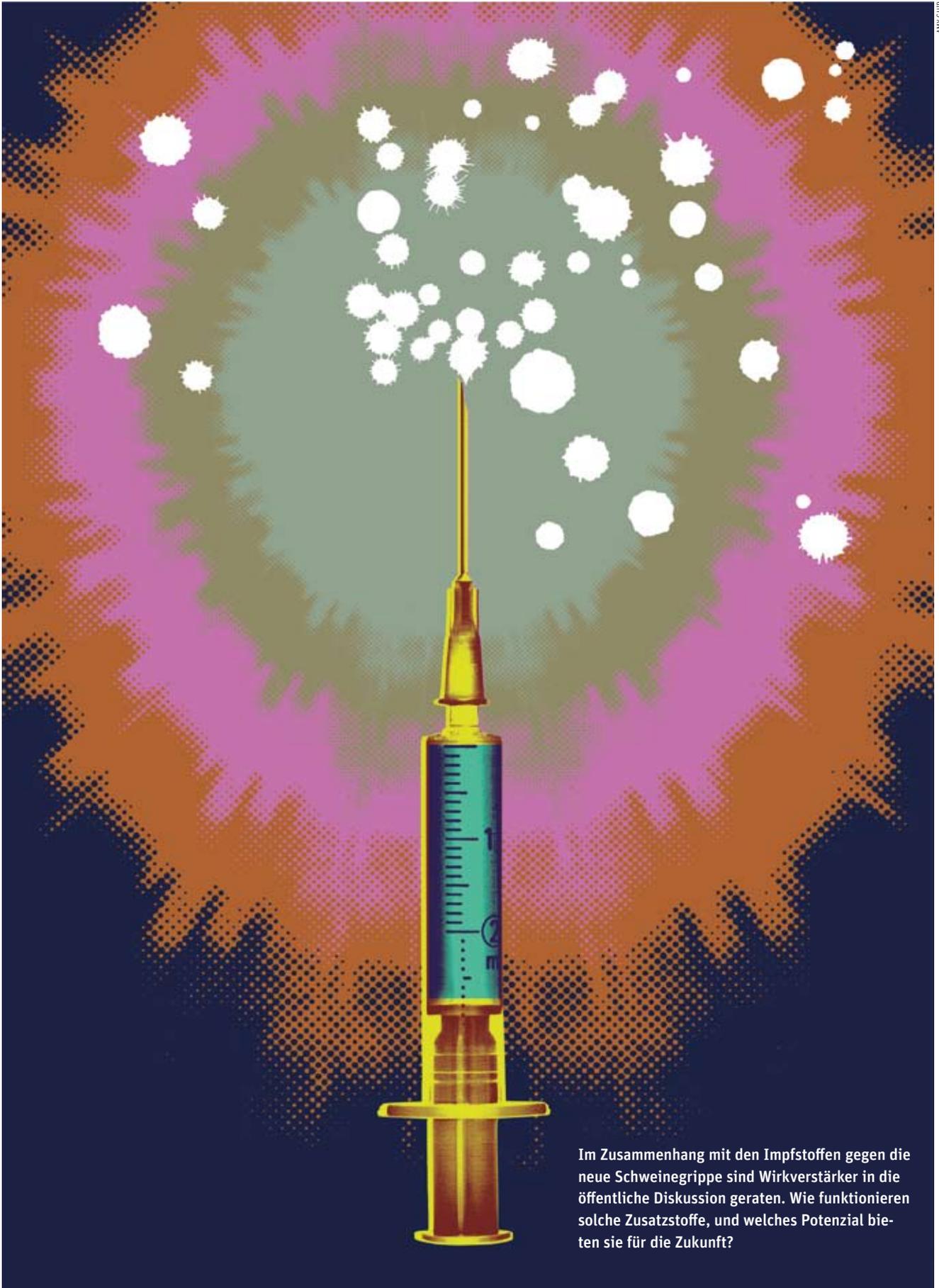
Das Prinzip der Impfung ließe sich sogar
auf verschiedene nicht übertragbare Erkran-
kungen ausdehnen, darunter Krebs, Allergien
oder die Alzheimerdemenz. Hier müsste das
Immunsystem allerdings dazu gebracht wer-
den, auf Strukturen anzusprechen, die es nor-
malerweise kaum oder gar nicht zur Kenntnis
nimmt.

In all diesen Fällen könnten Immunstimu-
latoren dem Körper helfen, das Impfmateri-
al zu erkennen und darauf zu reagieren. Solche
Zusatzstoffe bezeichnet man als Adjuvanzen,
abgeleitet vom lateinischen *adjuvare* für hel-
fen. Ein paar kennt man seit über 100 Jahren.
Genutzt werden die Substanzen als Wirkver-
stärker für Impfstoffe und in der Krebsthera-
pie. Wie die Mechanismen der Impfung selbst
waren die genauen Wechselwirkungen zwi-
schen Adjuvanzen und Abwehrzellen bis vor
einer Zeit nicht hinreichend geklärt. Die
enormen Fortschritte in der Immunologie,
vor allem im letzten Jahrzehnt, verschafften
jedoch neue Einblicke in die Wirkweise. Da-
durch eröffneten sich Wege zur Konzipierung
von Impfstoffen, die auf bestimmte Zielgrup-
pen und Krankheitserreger speziell zuge-
schnitten sind. Dank dem neuen Instrumen-
tarium werden inzwischen früher undenkbar
Vakzine entwickelt und alte Impfstoffe effek-
tiver und effizienter gemacht.

Was natürliche Infektionen anbelangt, so
haben viele zumindest einen positiven Effekt:
Der Patient ist nach überstandener Erkran-
kung lebenslang gegen den Erreger immun.
Ein idealer Impfstoff würde ebenfalls einen
solchen Langzeitschutz bieten, am besten
schon nach Injektion einer einzigen Dosis.

In Kürze

- ▶ **Schutzimpfungen** wären eine noch bessere Vorbeugung, würden sie bei mehr Menschen und gegen ein breiteres Spektrum von Krankheiten wirken.
- ▶ Moderne immunologische Erkenntnisse offenbaren, wie **neue Klassen von Wirkverstärkern für Impfstoffe** – so genannte Adjuvanzen – dazu beitragen können, zielgenau Vakzine für bestimmte Bevölkerungsgruppen und gegen bestimmte Krankheitserreger zu entwickeln.
- ▶ Mit **innovativen Adjuvanzen** lassen sich verfügbare Impfstoffe wirksamer machen und sogar Vakzine konzipieren, die bisher nicht realisierbar waren.

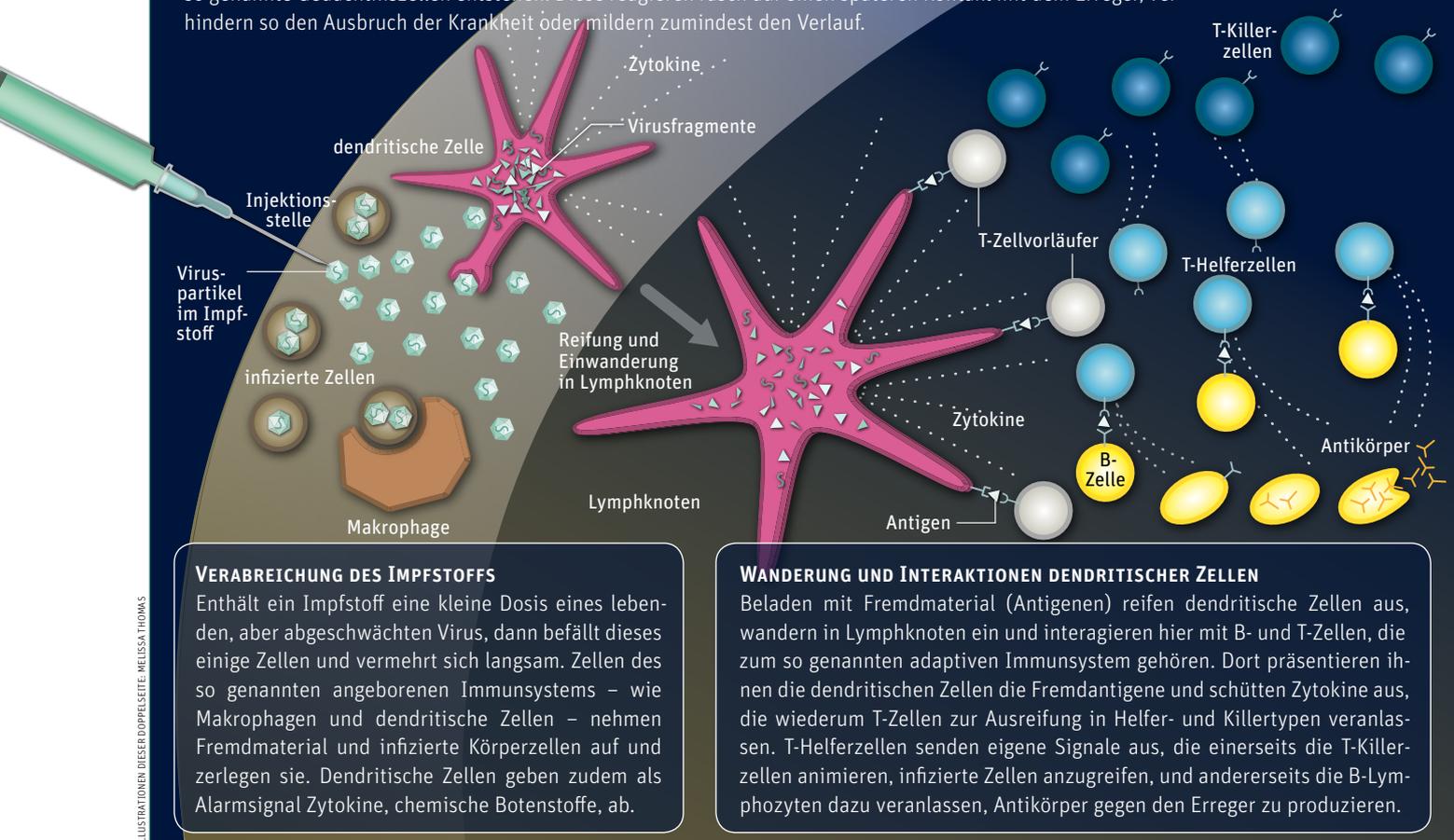


AMY CLIP

Im Zusammenhang mit den Impfstoffen gegen die neue Schweinegrippe sind Wirkverstärker in die öffentliche Diskussion geraten. Wie funktionieren solche Zusatzstoffe, und welches Potenzial bieten sie für die Zukunft?

IMPfstoffe IMITIEREN INFektionen – UM SIE ZU VERHINDERN

Bei Impfungen gegen Infektionskrankheiten werden abgetötete oder abgeschwächte Krankheitserreger beziehungsweise deren Bestandteile in den Körper eingebracht. Das ruft eine Immunantwort hervor, in deren Verlauf so genannte Gedächtniszellen entstehen. Diese reagieren rasch auf einen späteren Kontakt mit dem Erreger, verhindern so den Ausbruch der Krankheit oder mildern zumindest den Verlauf.



VERABREICHUNG DES IMPFSTOFFS

Enthält ein Impfstoff eine kleine Dosis eines lebenden, aber abgeschwächten Virus, dann befällt dieses einige Zellen und vermehrt sich langsam. Zellen des so genannten angeborenen Immunsystems – wie Makrophagen und dendritische Zellen – nehmen Fremdmaterial und infizierte Körperzellen auf und zerlegen sie. Dendritische Zellen geben zudem als Alarmsignal Zytokine, chemische Botenstoffe, ab.

WANDERUNG UND INTERAKTIONEN DENDRITISCHER ZELLEN

Beladen mit Fremdmaterial (Antigenen) reifen dendritische Zellen aus, wandern in Lymphknoten ein und interagieren hier mit B- und T-Zellen, die zum so genannten adaptiven Immunsystem gehören. Dort präsentieren ihnen die dendritischen Zellen die Fremdantigene und schütten Zytokine aus, die wiederum T-Zellen zur Ausreifung in Helfer- und Killertypen veranlassen. T-Helferzellen senden eigene Signale aus, die einerseits die T-Killerzellen animieren, infizierte Zellen anzugreifen, und andererseits die B-Lymphozyten dazu veranlassen, Antikörper gegen den Erreger zu produzieren.

ILLUSTRATIONEN DIESER DOPPELSEITE: MELISSA THOMAS

Es dauert bei einer Erstinfektion **mehrere Tage**, bis das Immunsystem seine volle Kampfkraft erreicht

Vielleicht würde er sogar vor Varianten eines wandlungsfähigen Erregers schützen, etwa im Fall eines sich stets weiterentwickelnden Grippevirus. Um dies zu erreichen, muss der Impfstoff eine Vielzahl verschiedener Abwehrzellen aktivieren, nämlich alle, die auch bei einer echten Infektion auf den Plan treten.

Gelangt ein Krankheitserreger zum ersten Mal in den Körper, trifft er sofort auf die vorerste Verteidigungslinie: Zellen des so genannten angeborenen Immunsystems, die im gesamten Organismus patrouillieren und nach Eindringlingen suchen. Zu diesen Wächtern zählen Makrophagen (große Fresszellen) und dendritische Zellen (bezeichnet nach ihren Ausläufern). Sie verschlingen und zerstören Krankheitserreger beziehungsweise befallene Körperzellen. Vereinnahmtes Material zerlegen sie und präsentieren Fragmente davon als so genannte Antigene auf ihrer Oberfläche. Der Zweck des Ganzen: geeignete B- und T-Zellen – Mitglieder des adaptiven Immunsystems – gezielt aufmerksam zu machen. Diese weißen Blutkörperchen aus der Klasse der

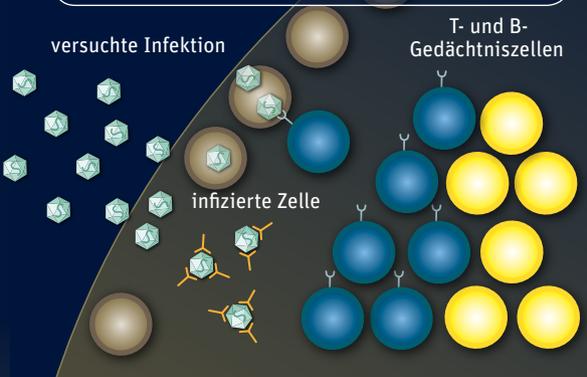
Lymphozyten erkennen Merkmale des eingedrungenen Erregers, sofern ihr individuelles Sensormolekül dazu passt. Gleichzeitig entlassen die präsentierenden Wächter Zytokine: chemische Signalstoffe, die eine Entzündungsreaktion hervorrufen und weitere T- und B-Zellen an den Ort des Geschehens lenken.

Es dauert bei einer Erstinfektion mehrere Tage, bis durch die Interaktion der Beteiligten eine wirkungsvolle Kampfkraft erreicht ist. Denn die zunächst wenigen passenden Immunzellen müssen sich noch vermehren und zudem heranreifen. Die reifen B-Lymphozyten geben dann Antikörper ab, während T-Killerzellen gezielt Körperzellen zerstören, die von dem Erreger befallen sind. Nach erfolgreicher Abwehr der Infektion überdauert ein Teil der spezifischen, angepassten B- und T-Lymphozyten im Körper als Gedächtniszellen – manchmal für Jahrzehnte –, stets bereit, eine erneute Infektion mit den gleichen Erregern im Keim zu ersticken.

Auch Impfungen setzen diesen Prozess in Gang, nur dass dabei der Krankheitserreger

DAS IMMUNOLOGISCHE GEDÄCHTNIS

Einige B- und T-Zellen werden zu langlebigen Gedächtniszellen. Sie dienen als Wächter, die bei künftigen Infektionen sofort reagieren können.



in abgetöteter oder geschwächter Version beziehungsweise in Form gewisser Teile dem Immunsystem dargeboten wird (siehe Kasten oben). Nicht allen Impfstoffen gelingt es, eine voll ausgeprägte Immunantwort hervorzurufen, doch lassen sich einige Krankheitserreger schon allein durch Antikörper eindämmen, so dass man ohne die Aktivierung von T-Killerzellen auskommt.

Bei der Konzeption eines Impfstoffs ist Verschiedenes zu berücksichtigen, unter anderem die Art des Erregers und wie er die Krankheit hervorruft. Als Impfmateriale kommen standardmäßig in Frage: lebende, aber abgeschwächte – so genannte attenuierte – Bakterien oder Viren, abgetötete oder inaktivierte komplette Erreger oder nur einzelne, gereinigte Moleküle davon (siehe Kasten rechts). Jede dieser Optionen hat ihre Vor- und Nachteile.

Höchst problematische Erreger

Die abgeschwächten Erreger in Lebendimpfstoffen vermehren sich im Körper, wenn auch sehr langsam. Dadurch konfrontieren sie das Immunsystem einige Zeit lang mit ihren Antigenen und rufen so eine starke und anhaltende Immunantwort hervor. Da es sich aber bei attenuierten Stämmen trotz allem um infektiöses Material handelt, eignen sich Lebendimpfstoffe nicht für Menschen mit einem beeinträchtigten Immunsystem, das möglicherweise nicht damit fertig wird. Bei attenuierten Viren besteht zudem das Risiko, dass sie in eine gefährliche Form zurückmutieren. Im Fall tödlicher Erreger wie HIV wäre das fatal.

Häufiger enthalten Impfstoffe komplette Viruspartikel, die beispielsweise durch Erhitzen inaktiviert wurden. Diese »abgetöteten«

Erreger vermehren sich nicht mehr, ihre Proteine sind jedoch noch relativ intakt und werden von Immunzellen gut erkannt. Allerdings sind hier nach der Grundimmunisierung in gewissen Abständen Auffrischungsimpfungen erforderlich.

Eine dritte gängige Form stellen die so genannten Subunitvakzine dar, die bestimmte isolierte Untereinheiten eines Erregers enthalten. Statt das Material aus dem Mikroorganismus selbst zu gewinnen, kann man es auch rekombinant, also mit Hilfe gentechnisch veränderter Zellen herstellen. Da jedoch solche Impfstoffe nur einen Bestandteil des Krankheitserregers enthalten, gelingt es ihnen nicht immer, die Alarmsignale auszulösen, die für eine optimale Immunantwort nötig sind.

Welche entscheidende Rolle antigenpräsentierende Zellen, insbesondere die dendritischen Zellen, in diesem Kontext spielen, wurde erst in den letzten Jahren erkannt. Es gilt nämlich für die Akteure, das Gefahrenpotenzial eines Erregers zu erfassen und die angemessene Antwort darauf zu bestimmen. Wenn dendritische Zellen am Ort der Infektion oder Impfung ihre Antigenfracht aufgenommen haben, reifen sie und wandern in nahe gelegene Lymphknoten ein. Dort leiten sie über Signalstoffe und zelluläre Kontakte letztlich die Ausbildung einer schützenden B- und T-Zellantwort ein (siehe Kasten oben). Ohne die für komplette Mikroorganismen typischen Gefahrenindikatoren reifen und wandern dendritische Zellen aber nicht richtig. Subunitimpfstoffe benötigen daher häufig Adjuvanzien, um diese Zellen in geeigneter Weise zu alarmieren.

Die meisten der in den USA benutzten Impfstoffe enthalten eines der ältesten Adjuvanzien, nämlich unlösliche Aluminiumsalze. Seit den 1930er Jahren als Wirkverstärker in Gebrauch, sind sie zwar vielfach erprobt – genügen aber nicht, wenn ein Impfstoff mehr als eine reine Antikörperreaktion auslösen soll, um vor einer Erkrankung effektiv zu schützen.

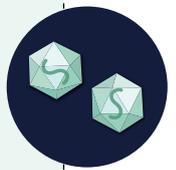
Verschiedene Erreger, die lebensbedrohliche Infektionen wie Aids, Hepatitis C, Tuberkulose oder Malaria hervorrufen, können dem Angriff von Antikörpern entgehen. Ein hier wirksames Vakzin müsste daher eine starke T-Zellantwort anregen. Tatsächlich hat auch der Kampf gegen diese höchst problematischen Erreger das Interesse an Impfstoffadjuvanzien wiederbelebt, während er gleichzeitig Durchbrüche beim Verständnis des Immunsystems förderte, was umgekehrt zu besseren Adjuvanzien führte.

Schon in den achtziger Jahren des 19. Jahrhunderts – um die Zeit, als Louis Pasteur den Speichel eines tollwütigen Hundes zur Her-

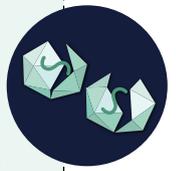
Gewisse alterprobt Adjuvanzien genügen leider nicht, wenn ein Impfstoff mehr als eine reine Antikörperreaktion auslösen soll

ÜBLICHE IMPFSTOFFTYPEN

ATTENUIERTE VAKZINE: lebende, aber abgeschwächte Viren oder Bakterien. Deren stark gebremste Vermehrung verlängert die Kontaktzeit der Immunzellen mit den Antigenen des Erregers, ohne dass die Krankheit ausbricht.



TOTVAKZINE: vollständige, aber abgetötete Erreger, die sich nicht vermehren und keine Krankheit hervorrufen können



SUBUNITVAKZINE: Isolierte Bestandteile des Erregers, wie Hüllproteine oder genetisches Material, dienen als Antigen, das die Immunzellen erkennen.



stellung des ersten Tollwutimpfstoffs verwendete – erfand ein New Yorker Chirurg, ohne es zu wissen, ein Verfahren zur allgemeinen Verstärkung der Immunantwort. Man darf dies als den ersten Einsatz eines Immunadjuvans betrachten. William B. Coley vom New York Cancer Hospital war damals fasziniert von Berichten über Krebspatienten, deren Tumoren sich nach einer Infektion mit Bakterien der Spezies *Streptococcus pyogenes* zurückbildeten oder ganz verschwanden. Er vermutete, dass die Immunreaktion auf die Bakterien zugleich die Fähigkeit des Körpers zur Bekämpfung der Tumoren verstärkte. Daher begann er 1881 Krebspatienten zunächst lebende Streptokokken und später Infusionen aus abgetöteten Bakterien zu verabreichen. Mit dieser Therapie, die als »Coleys Toxine« (Coleys Giftstoffe) bekannt wurde, erzielte er in einigen Fällen eine beeindruckende Rückbildung von Tumoren. Wie sie genau funktionierte, blieb jedoch lange verborgen.

Trotz allem bauten Forscher im frühen 20. Jahrhundert weiter auf der Hypothese auf, dass Bakterien und andere Substanzen die natürliche Immunantwort des Menschen verstärken könnten. Der französische Tiermediziner Gaston Ramon und der englische Immunologe Alexander T. Glenny experimentierten mit so unterschiedlichen Substanzen wie Tapioka (Stärke aus Maniokknollen) und Aluminiumhydroxid, um die Wirksamkeit von Diphtherie- und Tetanusimpfstoffen bei Tieren zu erhöhen. In den 1930er Jahren fanden andere Wissenschaftler heraus, dass manche Antigene stärkere Immunreaktionen hervorrufen, wenn man sie in Öl-in-Wasser-Emulsionen suspendiert. Als Adjuvantien getestet wurden auch Bakterienbestandteile wie das Lipopolysaccharid (LPS) – es ist eine typische Komponente in der Zellwand bestimmter Bakteriengruppen. Viele dieser Zusätze hatten zwar den gewünschten Effekt, doch machten negative Nebenwirkungen, darunter heftige Entzündungen, ihren Einsatz unkalkulierbar.

In der Folge schwand das Interesse an Adjuvantien, bis in den 1980er Jahren ein neues lebensbedrohliches Virus auftauchte: der Aids-erreger HIV. Seine Ausbreitung war Anlass, alle nur denkbaren Strategien zu seiner Bekämpfung zu prüfen. Mit der klassischen Impfung war ihm nicht beizukommen. Zum einen befällt HIV bevorzugt T-Lymphozyten und beeinträchtigt dadurch das adaptive Immunsystem, zum anderen wandelt sich das Virus fortwährend und entzieht sich immer wieder dem Angriff schützender Antikörper.

Impfstoffforscher, die mit rekombinanten HIV-Proteinen arbeiteten, mussten auf irgendeine Weise das Immunsystem in die Lage

WIRKUNG VON ADJUVANZIEN

Spezielle Zusatzstoffe verstärken die Immunantwort auf Impfstoffantigene über verschiedene Mechanismen. Den größten Effekt erzielen sie wahrscheinlich aber über die Aktivierung von Rezeptoren, mit denen die dendritischen Zellen Krankheitserreger erkennen. Abhängig von der Art der wahrgenommenen Bedrohung veranlassen diese Abwehrzellen andere Immunzellen zu unterschiedlichen Reaktionen. Impfstoffentwickler können derartiges Wissen nutzen, um gezielt Adjuvantien auszuwählen, die nicht nur die Immunantwort allgemein verstärken, sondern dabei speziell die gewünschten Reaktionen fördern.

versetzen, auf die angebotenen Antigene effektiv zu reagieren. Dazu experimentierten sie mit bereits bekannten Adjuvantien in unterschiedlichen Kombinationen, wandelten aber auch alte zu neuen Impfstoffverstärkern ab.

Durchbruch bei Rezeptoren

Den vielleicht größten Durchbruch für das Verständnis der Wirkweise brachte 1997 die Entdeckung spezieller Rezeptoren, mit denen die dendritischen Zellen Kategorien von Krankheitserregern erkennen können. Wie sich zeigte, kommen Moleküle jener Klasse auf oder in solchen Abwehrzellen vor und erfassen grundlegende Bestandteile von Mikroorganismen, wie etwa das Protein Flagellin in den Geißeln vieler Bakterien. Diese Detektoren melden der dendritischen Zelle nicht nur Gefahr und aktivieren sie, sondern informieren sie zugleich über die Art der Bedrohung. Unter den neu entdeckten Schlüssel-molekülen ist besonders die Gruppe der so genannten TLRs, nach dem Englischen für *Toll-like receptors*, von zentraler Bedeutung für das Verhalten dendritischer Zellen (siehe SdW 8/2005, S. 68).

Bisher wurden in der Gruppe zehn funktionsfähige Rezeptoren identifiziert. Jeder von ihnen erkennt ein anderes strukturelles Grundmotiv von Viren oder Bakterien (Kasten oben), daher auch die Bezeichnung Mustererkennungsrezeptoren. So detektiert TLR-4 beispielsweise LPS, während TLR-7 die für einige Viren typische Einzelstrang-RNA erfasst. Nach diesen Entdeckungen war klar, weshalb Bakterienextrakte als immunstimulierende Adjuvantien agieren: Sie versetzen via TLRs dendritische Zellen in den Alarmzustand. Die Aufklärung jener Mechanismen bedeutete für die Impfstoffentwickler, dass sie definierte Adjuvantien

ALTE ADJUVANZIEN



Aluminiumsalz

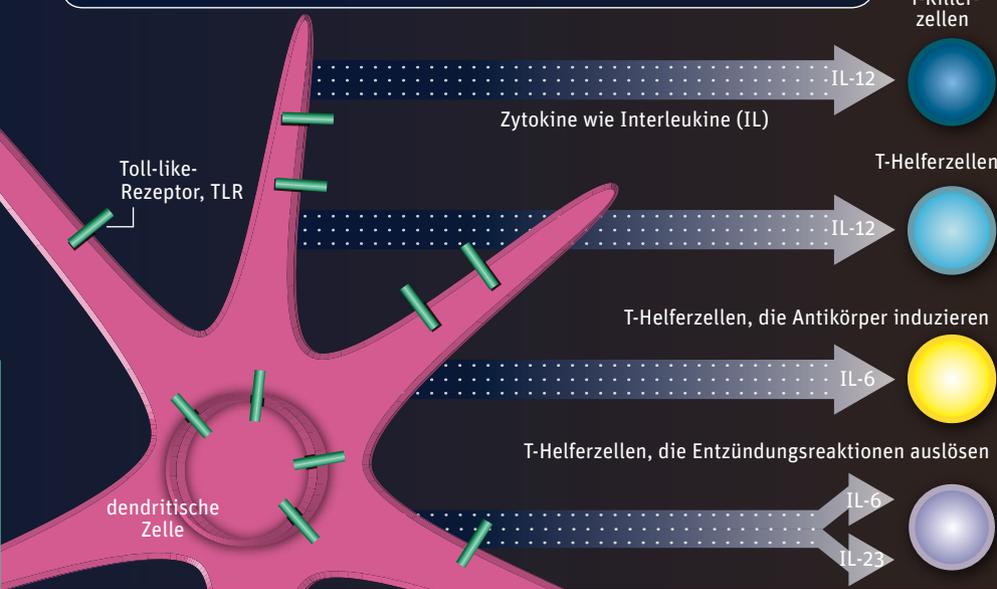
PHOTO RESEARCHERS, INC. / ADAM HARE DAVIS

WIRKVERSTÄRKER IN ZUGELASSENEN IMPFSTOFFEN

- Aluminiumsalze
- Emulsionen (Öl in Wasser und Wasser in Öl)
- Liposomen (kleinste Lipidbläschen)
- Virosomen (künstliche Lipidmembranen mit viralen Proteinen)
- Vitamin E
- Monophosphoryl-Lipid A (MPL), ein gereinigtes Derivat bakterieller Lipopolysaccharide

ERKENNUNG VON KRANKHEITSERREGERN

Dendritische Zellen besitzen ein Sortiment so genannter Toll-like-Rezeptoren (TLRs), die jeweils typische Bestandteile einer Kategorie von Krankheitserregern erkennen – zum Beispiel bakterielle Proteine oder charakteristische Sequenzmotive viraler Gene (siehe Auflistung rechts). Adjuvantien, die einen oder mehrere TLRs aktivieren, können verschiedene natürliche Bedrohungen simulieren.



TLR NATÜRLICHER AUSLÖSER

- | TLR | NATÜRLICHER AUSLÖSER |
|-------|--|
| 1 2 6 | bakterielle Lipoproteine |
| 3 | Doppelstrang-RNA |
| 4 | Lipopolysaccharide (LPS), Hitzeschockproteine, Respiratorisches Syncytialvirus (RSV) |
| 5 | bakterielles Flagellin-Protein |
| 7 8 | Einzelstrang-RNA |
| 9 | bakterielle CpG-DNA |
| 10 | unbekannt |
| 11 | bakterielles Profilin-Protein |

DENDRITISCHE ZELLEN ALS LENKER

Das Signalverhalten dendritischer Zellen entscheidet, zu was T- und B-Lymphozyten ausreifen und wie sie sich vermehren werden. So begünstigt beispielsweise das Zytokin Interleukin-12 die Entwicklung von T-Killerzellen und einem T-Helferzelltyp, die beide im Kampf gegen intrazelluläre Erreger gebraucht werden. IL-6 hingegen fördert einen T-Helferzelltyp, der B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion anregt. Gemeinsam mit IL-23 stimuliert es einen weiteren Subtyp der Helferzellen, der dann Entzündungsreaktionen begünstigt. Auch Interleukine werden auf ihre Tauglichkeit als Adjuvantien untersucht.

MELISSA THOMAS

einzelnen oder in Kombination einsetzen können, um selektiv bestimmte TLRs anzusteuern.

In den Forschungsprojekten, die schon in den achtziger und neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts begonnen hatten, ging es darum, natürliche wie auch modifizierte oder vollsynthetische Adjuvantien zu identifizieren und daraufhin zu prüfen, ob sie sich vielleicht zur Modulation der Immunantwort gegen bestimmte Erreger oder bei bestimmten Personengruppen eignen. Dazu gehören neben herkömmlichen Adjuvantien wie Aluminiumhydroxid auch Öl-in-Wasser-Emulsionen, etwa MF59 und AS03. Diese letzten beiden sind in Europa als Zusatz in bestimmten Influenzaimpfstoffen zugelassen. Als Adjuvant im weiteren Sinn kann man überdies jegliche Substanz betrachten, die Ausmaß und Qualität der Immunantwort auf einen Impfstoff optimiert, indem sie dendritische Zellen oder andere Immunzellen beeinflusst (siehe Kästen links und rechts).

Experimentelle Untersuchungen sowie die Fortschritte der Immunologie ermöglichten es den Wissenschaftlern zum einen, toxisch wirkende Komponenten früherer Adjuvantien zu eliminieren. Zum anderen konnten die Forscher durch abgestimmte Mischung mehrerer Zusatzstoffe deren Gesamtwirkung optimieren und so die gewünschte Immunantwort hervorrufen. Beispielsweise entstand aus dem bakteriellen LPS ein neues Adjuvans namens Monophosphoryl-Lipid A (MPL), und zwar durch Abtrennung toxischer Bestandteile und

durch Aufreinigung eines bestimmten Lipids. MPL ist ein Adjuvans, das wie LPS den Rezeptor TLR-4 stimuliert, jedoch ohne die unerwünschten Nebenwirkungen des Ausgangsmaterials. Enthalten ist es in einigen bereits auf dem Markt befindlichen Impfstoffen, außerdem in mehreren Vakzinenkandidaten, die in fortgeschrittenen klinischen Studien mit bisher günstigen Ergebnissen geprüft werden (siehe Kasten S. 46).

Dazu gehört auch ein experimenteller Impfstoff gegen die Malaria, den eine von uns (Garçon) als Leiterin des Vaccine Adjuvant Center von GlaxoSmithKline Biologicals in Belgien mitentwickelt hat. Die Malaria, eine Infektion mit einzelligen Parasiten der Gattung *Plasmodium*, ist eine schwer wiegende Erkrankung, an der jährlich mehr als eine Million Menschen sterben, meist Kinder im Alter unter fünf Jahren. Der Parasit ist in der Lage, sich in Zellen des infizierten Menschen zu verbergen und der Immunabwehr zu entgehen. Plasmodien wandeln während ihres Lebenszyklus mehrfach ihre Gestalt. Das erschwert die Suche nach einem Antigen, an dem das Immunsystem den Erreger in allen Infektionsstadien erkennen kann. Um die Parasiten am Befall von Zellen zu hindern und um bereits infizierte Zellen zu zerstören, muss ein wirksamer Malariaimpfstoff sowohl eine Antikörper- als auch eine T-Zellantwort hervorrufen. Dieses Ziel erfordert wiederum Adjuvantien, die mehr leisten als simple Aluminiumsalze.

NEUE ADJUVANZIEN

ZUSÄTZE IN ENTWICKLUNG

- CpG, ein kurzes Stück bakterieller DNA ohne die Methylgruppen, wie sie in menschlicher DNA mit der gleichen Sequenz typisch sind
- Saponine (Pflanzenextrakte):
 - QS21
 - Quil A
 - immunstimulatorische Komplexe (Saponin in Lipidkapseln)
- Viren als Antigenvehikel:
 - Hühnerpockenvirus
 - Vacciniavirus
 - Kanarienvirus
- virusartige Partikel, Virushüllen, die kein Erbmaterial enthalten
- Interleukine und andere Signalmoleküle der Zellen

Nach diesen Anforderungen entwickelte unsere Gruppe einen Impfstoff basierend auf einem Antigen, das wir RTS,S taufen. Es entstand folgendermaßen: Wir fusionierten auf gentechnischem Weg ein Fragment eines Proteins, das Plasmodien während der extrazellulären Phase ihres Lebenszyklus und kurz nach ihrem Eindringen in rote Blutkörperchen auf ihrer Zellmembran tragen, mit dem Oberflächenantigen des Hepatitis-B-Virus (HBsAg), das die Immunerkennung verbessert.

Der Impfstoff enthält dieses Fusionsantigen RTS,S in einer Mischung von Adjuvanzen, die aus einer Öl-in-Wasser-Emulsion, MPL und QS21 besteht. Letzteres ist ein Pflanzenextrakt, der seit den 1930er Jahren in der Veterinärmedizin als Adjuvans eingesetzt wird. Nach weiterer Optimierung der Rezeptur starteten wir gemeinsam mit Kollegen vom Walter Reed Army Institute of Research in Silver Spring (Maryland) kleinere Versuchsreihen mit gesunden Probanden. Die Teilnehmer erklärten sich bereit, ihren Arm in einen Kasten mit malarieinfizierten Moskitos zu halten und sich mindestens fünfmal stechen zu lassen. Sechs von sieben der geimpften Testpersonen waren gegen die Infektion geschützt – anders als Probanden, die das gleiche Impfmateriale, aber mit Aluminiumsalzen als Adjuvans erhalten hatten.

Der eigentliche Wirksamkeitsbeweis fand dann außerhalb des Labors in Gegenden mit

dauernder Malariaexposition statt: Größere Studien bei Erwachsenen in Gambia ergaben, dass 71 Prozent der Geimpften über einen Zeitraum von neun Wochen gegen Malaria geschützt waren. Spätere Studien fanden an Kindern in Malariagebieten von Mosambik statt. Ergebnis: Nach drei Impfdosen waren 30 Prozent der geimpften Kinder vor der Parasiteninfektion geschützt, und unter jenen, die trotz Impfung erkrankten, zeigten sich im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten weniger als halb so viele schwere Verläufe wie in der Kontrollgruppe. Eine weiter verbesserte Version des Impfstoffs enthält Liposomen (Hohlkugelchen aus Fettmolekülen) und befindet sich in der Endphase fortgeschrittener klinischer Studien (Phase 3) bei Kindern. Das RTS,S-Vakzin ist der erste Malariaimpfstoff, der eine statistisch signifikante Verminderung der Infektionsrate und schwerer Krankheitsverläufe erreicht. Dementsprechend besteht große Hoffnung, dass er einen Beitrag zur Eindämmung der Seuche leisten kann.

Der Erfolg dieses Impfstoffs verdeutlicht das Potenzial einer rationalen Planung und Herstellung, mit gezielten Kombinationen von Antigenen und Adjuvanzen die gewünschte Immunantwort zu induzieren. Dies gilt sowohl bei der Entwicklung neuer als auch bei der Optimierung bereits existierender Vakzine. Viele Impfstoffe, die in der Allgemeinbevölkerung erfolgreich zum Einsatz kommen, sind

VIEL SAGENDE ZAHLEN

Nur etwa die Hälfte der über 65-Jährigen, die eine übliche Grippeimpfung erhalten, bildet ausreichende Mengen an Antikörpern, die vor Influenza schützen. Ein experimenteller Impfstoff gegen die saisonale Grippe, der die Öl-in-Wasser-Emulsion AS03 enthält, erreichte dies bei 90,5 Prozent der über 65-jährigen Freiwilligen.

IMPfstOFFE DER NÄCHSTEN GENERATION

Die aufgeführten Vakzine enthalten neue Adjuvanzen und sind entweder in einigen Ländern bereits zugelassen oder befinden sich in der späten Phase der klinischen Prüfung beim Menschen (Phase 3).

KRANKHEIT/ERREGER	IMPfstOFF	ENTHALTENE ADJUVANZIEN	STAND DER ENTWICKLUNG	PHARMAUNTERNEHMEN
Hepatitis A	Epaxal	Virosomen	zugelassen in Europa	Crucell
	Fendrix	AS04 (Aluminiumsalze, MPL)	zugelassen in Europa	GlaxoSmithKline (GSK)
Hepatitis B	Supervax	synthetisches MPL RC-529	zugelassen in Argentinien	Dynavax Technologies
	Hepelisav	CpG	Phase 3	Dynavax Technologies
Humanes Papillomvirus (kann Gebärmutterhalskrebs verursachen)	Cervarix	AS04	zugelassen in 96 Ländern	GSK
Influenza (saisonale und pandemische)	Fluad, Focetria	MF59 (Öl-in-Wasser-Emulsion)	zugelassen in Europa	Novartis
	Inflexal V	Virosomen	zugelassen in Europa	Crucell
	Prepandrix, Pandemrix	AS03 (Öl-in-Wasser-Emulsion, Vitamin E)	zugelassen in Europa	GSK
	saisonaler Impfstoff für ältere Menschen	AS03	Phase 3	GSK
Malaria	Mosquirix	AS01 (Liposomen, MPL, QS21)	Phase 3	GSK
nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	Mage-3-Vakzin	AS15 (Liposomen, MPL, QS21, CpG)	Phase 3	GSK
	CimaVax EGF	Montanid ISA-51 (Öl-in-Wasser-Emulsion)	zugelassen in Kuba und Chile	Bioven



GETTY IMAGES / AFP / ANTONIO SCORZA

Zur Bekämpfung einer pandemischen Influenza müssen große Bevölkerungsgruppen geimpft werden. Als Wirkverstärker erlauben Adjuvanzien es, mit weniger Antigen pro Dosis Impfstoff auszukommen. Möglicherweise schützen solche Vakzine auch vor Grippeviren, die sich geringfügig vom Impfstamm unterscheiden.

möglicherweise bei bestimmten Gruppen nicht sicher genug oder nicht ausreichend wirksam, darunter bei jenen, die sie eigentlich am dringendsten benötigen. Ein Beispiel bietet die saisonale Grippe: Kleinkinder und ältere Menschen tragen das größte Risiko, an einer schweren Influenza zu versterben, denn das kindliche Immunsystem ist noch nicht voll entwickelt, während im höheren Alter die Abwehrkraft abnimmt. So bildet nur etwa die Hälfte der über 65-Jährigen, die eine übliche Grippeimpfung erhalten, ausreichende Mengen von Antikörpern, die eine Influenzainfektion verhindern. Im Gegensatz dazu erzielte ein experimenteller Impfstoff gegen die saisonale Grippe, der die Öl-in-Wasser-Emulsion AS03 enthält, schützende Antikörpertiter bei 90,5 Prozent der über 65-jährigen Freiwilligen.

Dreimal ergiebiger mit Verstärker

Da Adjuvanzien den Immunzellen helfen, Antigene zu erkennen, können sie auch dazu dienen, wirksame Impfstoffe mit geringerem Antigengehalt herzustellen. Diese Tatsache gewinnt dann an Bedeutung, wenn im Fall einer Pandemie eine große Zahl von Menschen schnell geimpft werden muss. Ein weiterer experimenteller Impfstoff auf Basis von AS03, dieses Mal gegen das Vogelgrippevirus H5N1, induzierte eine schützende Antikörperantwort, obwohl er nur ein Drittel der Antigenmenge enthielt, die sich in einem typischen saisonalen Grippevakzin befindet.

Dies alles sind Beispiele für Produkte, die kurz vor dem breiten Einsatz beim Menschen stehen. Sie illustrieren, wie das Aufgreifen und Weiterentwickeln von Adjuvanzien in den achtziger und neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts jetzt Früchte trägt – und wie die Erkenntnis, dass die speziellen Erkennungsfähigkeiten der dendritischen Zellen ein wesentliches Bindeglied zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem darstellen, die Entwicklung völlig neuer Typen von Adju-

vanzien ermöglichte. Das ist wohl erst der Anfang für ein ganzes Arsenal weiterer Adjuvanzien, aus dem Vakzinentwickler präzise die jeweils geeigneten auswählen können.

Dabei kommen nicht nur aus der Immunologie und Molekularbiologie, sondern auch aus den Materialwissenschaften Impulse für neuartige Adjuvanzien. Liposomen fungieren bereits als Trägerkapseln für Medikamente und andere Substanzen, um diese vor Abbau geschützt zu einem Zielgewebe im Körper zu bringen. Als Träger und vorübergehender Schutz für Impfantigene schaffen sie ein Vakzindepot, aus dem allmählich Antigen freigesetzt wird und so die Immunzellen länger damit konfrontiert. Eine Variation dieses Prinzips ist der Einschluss in Polymerkäfige aus synthetischen Polyester oder aus natürlichen Polysacchariden, wie sie in Bakterienzellwänden vorkommen. Diese Materialien eignen sich nicht allein zur kontrollierten Freisetzung von Antigenen im Körper. Denn sie bieten zusätzlich den Vorteil, dass sie natürliche oder künstliche immunstimulierende Bestandteile enthalten können, welche die Signalgebung bei Abwehrzellen in die gewünschte Richtung lenken.

Mit der Entzifferung des Immunkodes hatten Wissenschaftler auch entdeckt, dass das Frühwarnsystem der dendritischen Zellen nicht einfach nur Alarm auslöst, sondern je nach Art der erkannten Gefahr zugleich die Art der Gegenmaßnahme bestimmt (ähnlich wie Feuer- und Luftangriffalarm am Heulton der öffentlichen Sirenen zu unterscheiden sind). Theoretisch ließen sich daher Kombinationen von Adjuvanzien zusammenstellen, die den Schwerpunkt der Immunantwort verlagern: entweder auf die Antikörperproduktion oder aber auf die Stimulation bestimmter Subtypen von T-Zellen. Tatsächlich werden inzwischen sogar die Signalmoleküle selbst experimentell auf ihre Eignung als Adjuvanzien untersucht. Eine Klasse von Zytokinen – die Interleukine (IL) – dient schon länger zum

Mit Adjuvanzien lassen sich auch wirksame Impfstoffe mit geringerem Antigengehalt herstellen



Nathalie Garçon leitet das Global Adjuvant Center for Vaccines bei GlaxoSmithKline Biologicals (GSKB) in Belgien, einem Impfstoffhersteller, der in den letzten 20 Jahren die Entwicklung neuer Adjuvanzen vorantrieb. Die auf Immunologie spezialisierte Pharmakologin trat 1990 als Leiterin des Adjuvanzenprogramms in das Unternehmen ein. **Michel Goldman**, Professor für Immunologie an der Freien Universität Brüssel in Belgien, erforscht vornehmlich die Kontrolle dendritischer Zellen und der Signalgebung durch Toll-like-Rezeptoren (TLRs). Beide Mechanismen sind für die Wirksamkeit von Impfstoffen und Adjuvanzen von zentraler Bedeutung. Inzwischen ist er geschäftsführender Direktor der Innovative Medicines Initiative, einer Partnerschaft der Europäischen Kommission mit dem Europäischen Verband der Pharmazeutischen Industrie.

Garçon, N. et al.: GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in Vaccines: Concepts, Achievements and Perspectives. In: Expert Reviews of Vaccines 6(5), S. 723–739, Oktober 2007.

Travis, K.: Deciphering Immunology's Dirty Secret: Can Innate Immune Adjuvants Save Vaccinology? In: The Scientist 21(1), S. 46–51, Januar 2007.

Wilson-Welder, J. H. et al.: Vaccine Adjuvants: Current Challenges and Future Approaches. In: Journal of Pharmaceutical Sciences 98(4), S. 1278–1316, April 2009.

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/1017405.

Beispiel bei bestimmten Krebstherapien dazu, Immunreaktionen zu steigern. Allerdings produzieren dendritische Zellen mehrere verschiedene Interleukine, wobei sie über die spezifische Mischung der Zytokinsignale bestimmen können, welche Immunzellen reagieren. So stimulieren beispielsweise IL-4, IL-5 und IL-6 die Produktion von T-Killerzellen, während IL-2 und IL-12 die Antikörperproduktion begünstigen (siehe den Kasten S. 44/45).

Ähnliche Effekte lassen sich mit Kombinationen von Aktivatoren der TLR-Rezeptoren erzielen. Verschiedene TLRs erkennen mikrobielle Bestandteile, TLR-4 jedoch reagiert zudem auf Moleküle, die der Körper bei Belastungen freisetzt, die so genannten Hitzeschockproteine. Manche Kombinationen aus TLR-Aktivatoren und anderen Adjuvanzen, wie etwa Ölemulsionen, wirken stark synergistisch beim Aktivieren dendritischer Zellen. Daher könnten sich derartige Mixturen auf Gebieten als nützlich erweisen, die zu den größten Herausforderungen zählen, darunter die Entwicklung therapeutischer Impfstoffe bei Krebs.

Viel versprechende Krebsimpfstoffe

Tumorzellen sind eher ungewöhnliche Zielstrukturen für Vakzine, da es sich nicht um fremde Eindringlinge, sondern um körpereigene Bestandteile handelt. Zwar baut der Organismus eine gewisse Immunantwort gegen Tumorzellen auf, diese ist jedoch kaum ausreichend, um eine bestehende Krebserkrankung zu bekämpfen. Versuche zur Entwicklung therapeutischer Impfstoffe verliefen hier bisher insgesamt enttäuschend. Möglicherweise bringt jedoch die richtige Kombination von Adjuvanzen eine Wende: So zeigt eine Reihe von experimentellen Krebsvakzinen mit verschiedenen neuen Adjuvanzmixturen viel versprechende Wirkungen.

Einer der neuartigen Tumorimpfstoffe befindet sich schon in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Prüfung. Es handelt sich um eine Kombination eines molekularen Antigens (Mage-A3), das praktisch ausschließlich bei bestimmten Tumorzellen vorkommt, mit AS15. Das ist eine Adjuvanzen-Mischung aus stabilen Liposomen, MPL, QS-21 und CpG. Bei letzteren handelt es sich um so genannte CpG-Motive, nackte Cytidin-Guanosin-Dinukleotide in der Sequenz einer DNA, typisch für mikrobielle Erreger, die Zellen befallen. Bei Studien an Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkrebs zeigten 96 Prozent der Geimpften eine starke Antikörperimmunantwort gegen Mage-A3, zusätzlich zu Indikatoren für erwünschte Interleukinsignale. Bei fast einem Drittel kam die Erkrankung zum Stillstand oder die Tumoren bildeten sich zu-

rück. In einer weiteren laufenden Studie wird CpG zusammen mit Chemotherapie und Bestrahlung bei verschiedenen Krebsarten erprobt. CpG ist ein charakteristisches bakterielles DNA-Motiv, das von TLR-9 erkannt wird und dendritische Zellen zur Aktivierung starker T-Zell-Reaktionen veranlasst. Sein Einsatz als Adjuvans erinnert an William Coleys historische Versuche zur Krebstherapie mit Bakterienextrakten.

Kurzum, die verschiedenen, hier vorgestellten Adjuvanzensysteme erweitern insgesamt die Möglichkeiten vorbeugender Impfstoffe und wecken große Hoffnungen für therapeutische Vakzine dort, wo dringender medizinischer Bedarf besteht. Das gilt auch für das Gebiet der Allergien – hier sollen Immuntherapien eine Desensibilisierung erreichen. Ein hohes Allergiepotezial hat der Pollen des Beifußblättrigen Traubenkrauts (*Ambrosia artemisiifolia*), einer aus Amerika nach Europa eingeschleppten Staude. Im Ursprungsland gilt er inzwischen als Hauptauslöser von Heuschnupfen, der zu schwerem Asthma fortschreiten kann. Erste klinische Studien mit einem Impfstoff, der ein Antigen aus der Pflanze sowie CpG als Adjuvans enthält, verliefen viel versprechend gegen Heuschnupfen.

Die Entwicklung präventiver Grippeimpfstoffe mit breiterer Schutzwirkung erhofft man sich von Adjuvanzen, die dafür sorgen können, dass nach der Immunisierung auch verwandte Stämme des genutzten Influenzavirus mit erkannt werden. Und erstmals sind wohl bald Schutzimpfungen für Menschen mit krankheitsbedingt oder medikamentös geschwächtem Immunsystem möglich. Zwar dürften Adjuvanzen nicht alle Schwachstellen der heutigen Impfstoffe beheben, doch werden sie sicherlich manche Probleme lösen.

Das Abwehrsystem zu modulieren ist eine anspruchsvolle und heikle Aufgabe. Sie bedarf fortlaufender kritischer Prüfung der Sicherheit von Impfstoffen. Zugleich erfordert sie eine transparente, präzise Informationspolitik über Vakzine und Adjuvanzen der neuen Generation. Die Entwicklung der Wirkverstärker für innovative Impfstoffe orientiert sich an einem detaillierten Verständnis ihrer Wirkmechanismen – und davon wird man sich auch bei ihrem Einsatz und ihrer Überwachung leiten lassen. Ermutigend ist hier, dass bei den fortschrittlichsten adjuvanzierten Schutzimpfstoffen bisher keine Anzeichen für bedenkliche Probleme aufgetreten sind, dennoch sollten die Entwickler auch zukünftig wachsam sein.

Dank weiterer Fortschritte auf diesem Feld Vakzine mit ausgewogenem Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil maßzuschneidern – das ist jedenfalls die nahe Zukunft. ◀