

Angriff des Immunsystems: Makrophage (grün) schließt Mycobacterium tuberculosis (gelb) ein.



TUBERKULOSE-IMPfstOFFE

Zahlreiche Kandidaten im Testlauf

Foto: MPF/Druckman

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie in Berlin haben den herkömmlichen BCG-Impfstoff mit molekularbiologischen Verfahren so „aufgerüstet“, dass die zelluläre Immunantwort gestärkt wird. Klinische Studien laufen.

Vor dem Hintergrund der weltweiten Ausbreitung der Tuberkulose (TB) wird der Forschung zu neuen Impfstoffen zur Prävention und Therapie der Infektionskrankheit hohe Priorität eingeräumt. Mit dem Strategiepapier „Tuberculosis Vaccines: A Strategic Blueprint for the Next Decade“ (Tuberculosis 2012; Vol. 92, Supplement 1: 1–35), fordern internationale Organisationen und Stiftungen* Wissenschaft, Industrie sowie Politik weltweit zu stärkerer Zusammenarbeit bei der Grundlagenforschung und bei klinischen Studien bis hin zur Markteinführung auf.

„Die Entwicklung eines wirksameren und sicheren Impfstoffs gegen Tuberkulose kann kein Land und keine Organisation im Alleingang bewältigen“, kommentiert der Gesundheitsminister von Südafrika, Dr. med. Aaron Motsoaledi, das Strategiepapier. Südafrika spielt eine entscheidende Rolle bei den laufenden klinischen Studien zu TB-Impfstoffen.

Seit fast 90 Jahren arbeiten Wissenschaftler an einem verbesserten Impfstoff gegen den Tuberkuloseerreger Mycobacterium tuberculosis. Denn die bisherige Bacille-Calmette-Guérin-Vakzine (BCG), die abgeschwächte Bakterien des Typs Mycobacterium bovis enthält, schützt zwar Kinder vor frühen Formen der TB, bietet Jugendlichen und Erwachsenen aber keinen Schutz vor der häufigsten Tuberkuloseform, der Lungentuberkulose. Außerdem ist sie nicht besonders gut verträglich, vor allem bei immungeschwächten und/oder HIV-infizierten Personen.

Ursache der eingeschränkten Wirksamkeit von BCG

Effektive Impfstoffe (zum Beispiel gegen Kinderkrankheiten) induzieren die Produktion von Antikörpern, die extrazelluläre Erreger abtöten. Da sich Mycobacterien intrazellulär verbergen, werden sie von Antikörpern nicht erreicht. Die nächste Verteidigungslinie, die zel-

luläre Immunabwehr, zu aktivieren, ist jedoch wesentlich schwieriger. Dennoch, die TB-Impfstoff-Forschung hat im letzten Jahrzehnt deutliche Fortschritte erzielt. Zwischen 2000 und 2010 ist es Wissenschaftlern aus dem öffentlichen und privaten Bereich gelungen, zahlreiche Impfstoffkandidaten zu entwickeln, von denen sich elf in verschiedenen Stadien der klinischen Prüfung befinden (*Grafik*).

Zehn zielen auf die präexpositionelle Prävention der Infektion ab. Von diesen sind sieben Spaltimpfstoffe – entweder als adjuvantierte oder viral-vektorierte Antigene. Bei den anderen drei Kandidaten handelt es sich um gentechnische (rekombinante) BCG-Konstrukte, die theoretisch als Ersatz für die herkömmliche BCG-Vakzine infrage kommen.

Weitere Impfstoffkandidaten stehen kurz vor ihrem Eintritt in die klinische Prüfung, darunter auch postexpositionelle Impfstoffe für Menschen mit latenter Tuberkulosein-

fektion. „Auf lange Sicht wäre es natürlich ideal, wenn ein Impfstoff die Eradikation des im Körper persistierenden Mycobacterium tuberculosis induzieren könnte“, sagt Prof. Dr. rer. nat. Stefan Kaufmann, Direktor des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie in Berlin (Lancet Infectious Diseases, 2011; 11: 633–40). Seiner Ansicht nach könnte die Prüfung neuer Kandidaten durch die Entwicklung von Biomarkern, die den klinischen Endpunkt (also den Ausbruch der Tuberkulose) vorhersagen, beschleunigt werden.

Strategisch handelt es sich bei den Vakzinekandidaten in klinischer Prüfung sowohl um Spalt- als auch um Lebendimpfstoffe. Bei den Spaltimpfstoffen werden verschiedene tuberkulosespezifische Antigene – beispielsweise das früh sezernierte mykobakterielle Proteinantigen ESAT-6 oder Ag85 – mit einem Adjuvans versehen oder von einem Virusträger exprimiert.

Aktuell werden für diesen Ansatz sogenannte Prime-Boost-Schemata favorisiert. Das bedeutet: Eine initiale Komponente (prime), die aus dem konventionellen BCG-Impfstoff besteht, wird von einem neuen Impfstoffkandidaten (Boost)

gefolgt. Dadurch wird die Immunantwort verstärkt und die BCG-Impfung, für die ein Schutz gegen schwere Verläufe im Kindesalter nachgewiesen ist, nicht vollständig aufgegeben.

VPM1002-Vakzine weist zwei relevante Modifikationen auf

Auch virale Vektoren, die bestimmte Antigene des Tuberkuloseerregers exprimieren, werden als Spaltvakzinen genutzt: Die modifizierte Vakzina-Ankara-Vakzine (MVA), bei der ein Trägervirus ein oder mehrere Antigene des Tuberkelbakteriums exprimiert, gehört in diese Kategorie; außerdem die von unterschiedlichen Teams favorisierten Impfungen auf der Basis von Adenoviren.

Andererseits versuchen verschiedene Arbeitsgruppen, den herkömmlichen BCG-Impfstoff gentechnisch zu verbessern. Bei den Lebendimpfstoffen wird diese Strategie aktuell bevorzugt. Unter anderem auch von Kaufmann und seinen Mitarbeitern. Sie entwickelten in Zusammenarbeit mit der Vakzine Projekt Management GmbH, Hannover, den Impfstoffkandidaten VPM1002, der sich durch zwei relevante Modifikationen unterscheidet.

In das Genom von BCG wurde ein Gen von Listeria monocytogenes integriert, welches für das Protein Listeriolysin kodiert. Der zugrundeliegende Mechanismus dieses Impfstoffs ist die membranperforierende Aktivität von Listeriolysin, das infizierte Wirtszellen in den Zelltod (Apoptose) treibt.

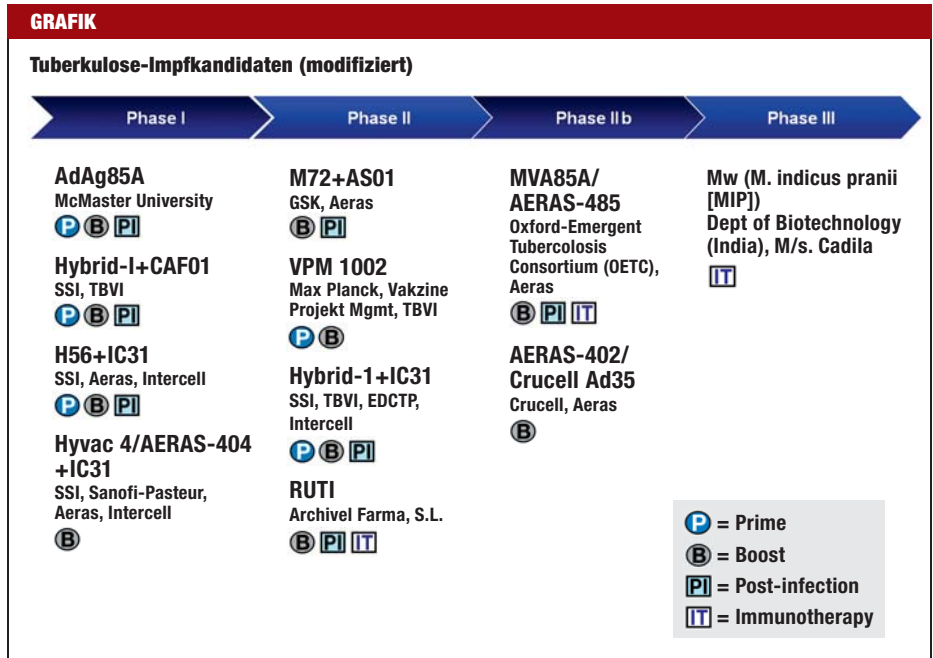
Außerdem wurde das BCG-Gen für Urease C inaktiviert. Dieses Enzym neutralisiert das umgebende Milieu; sein Fehlen erlaubt daher eine Ansäuerung, die für die Aktivität von Listeriolysin optimal ist. Aufgrund dieser Manipulationen führte VPM1002 in präklinischen Modellen zu einer breiteren Aktivierung des Immunsystems (zusätzlich zu Th1- auch Th17- und CD8-T-Zellen), wie erste Tests an Menschen gezeigt haben.

Seit November wird der deutsche Impfstoffkandidat VPM1002 im südafrikanischen Stellenbosch bei Kapstadt in einer Phase-IIa-Studie zunächst an 48 gesunden Babys getestet. 36 von ihnen erhalten den neuen, die zwölf anderen zum Vergleich den konventionellen BCG-Impfstoff. Bislang traten keine Nebenwirkungen auf. VPM1002 ist damit der am weitesten fortgeschrittene neue Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose.

„Wenn alles gutgeht und VPM1002 auch in großen international angelegten Studien wirksam und sicher ist, könnte der neue Impfstoff 2020 an den Start gehen“, hofft Kaufmann. „Diese Vakzine soll den herkömmlichen BCG-Impfstoff ersetzen. Er stellt also eine Prime-Vakzine dar. Es ist natürlich auch denkbar, später einen verbesserten Prime-Impfstoff mit den neu entwickelten Boost-Impfstoffen zu kombinieren.“

Dr. med. Vera Zyka-Menhorn

*Das Strategiepapier „Tuberculosis Vaccines: A Strategic Blueprint for the Next Decade“ wurde unter der Schirmherrschaft der Arbeitsgruppe Working Group on New Vaccines (www.stoptb.org) der Stop TB Partnership produziert, und zwar mit Unterstützung folgender Organisationen und Stiftungen: Weltgesundheitsorganisation (WHO) (www.who.int), Bill & Melinda Gates Foundation (www.gatesfoundation.org), Aeras (www.aeras.org), Tuberculosis Vaccine Initiative (www.tbvi.eu), EC FP 7 framework programme (ec.europa.eu/research/fp7) und US National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (www.niaid.nih.gov).



Die dargestellten Tuberkulose-Impfstoffe basieren auf folgenden Strategien: virale Vektoren (MVA85A, AERAS-402, AdAg85A), Protein mit Adjuvans (M72, Hybrid-1, Hyvac 4, H56), rekombinante BCG-Vakzine (VPM 1002, AERAS-422) und Killed WC oder Extract Mw (RUTI)