Seiten-Adresse:
https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/fachbeitrag/aktuell/schutzimpfung-gegen-onkogene-epstein-barr-viren

Schutzimpfung gegen onkogene Epstein-Barr-Viren

Fast alle Menschen sind mit Epstein-Barr-Viren (EBV) infiziert, die neben gutartigen Erkrankungen wie dem Pfeifferschen Drüsenfieber auch verschiedene Krebsformen verursachen können. Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum haben jetzt eine Strategie für einen Impfstoff entwickelt, der gegen verschiedene Stadien des Erregers gerichtet ist und einen dauerhaft wirksamen Schutz gegen eine EBV-Infektion darstellen könnte.

Elektronenmikroskopisches Bild eines EBV-Partikels auf der Zelloberfläche eines Lymphozyten.
© H-J Delecluse

Das 1964 von den englischen Pathologen Michael Epstein und Yvonne Barr in Burkitt-Lymphomzellen gefundene und nach ihnen benannte Virus war das erste beschriebene onkogene (krebsauslösende) Virus des Menschen. Es zeigte sich, dass Epstein-Barr-Viren (EBV) nicht nur das Burkitt-Lymphom (eine im tropischen Afrika häufige, hoch aggressive Krebsart) verursachen, sondern auch viele andere, zum Teil ganz unterschiedliche Tumoren, darunter das in Südostasien verbreitete Nasopharyngealkarzinom, manche Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sowie mehr als zehn Prozent aller Magenkrebsfälle. Außerdem ist EBV Auslöser des Pfeifferschen Drüsenfiebers (infektiöse Mononukleose), einer gutartig verlaufenden ansteckenden Lymphdrüsenerkrankung, die durch den Speichel übertragen wird und als Kusskrankheit oder „college disease" bekannt geworden ist, da sie oft bei jungen Erwachsenen auftritt. Auch bei der Entwicklung von Autoimmunkrankheiten wie der Multiplen Sklerose spielen EBV-Infektionen eine Rolle.

Inzwischen hat man zahlreiche unterschiedliche Stämme von EBV identifiziert. Sie gehören zur Familie der Herpesviren. Ihr Genom besteht aus einer Doppelstrang-DNA von 168.000 bis 184.000 Basenpaaren, die in überlappenden Sequenzen für mehr als 85 Gene kodieren. Die DNA liegt in einem Komplex mit Proteinen im Nukleokapsid vor, das – wie die elektronenmikroskopischen Bilder zeigen – von zwei Hüllen umgeben ist: einem inneren sogenannten Tegument aus Proteinen und einer äußeren, mit Rezeptoren bestückten Membran.

Latente und infektiöse Entwicklungsphasen von EBV

Es stellte sich heraus, dass fast die gesamte erwachsene Weltbevölkerung (über 90 Prozent) von dem Virus infiziert ist – in den meisten Fällen, ohne etwas davon zu spüren. Nach der Infektion verbleiben die Viren zunächst (und oft dauerhaft) in einer latenten Phase in den B-Lymphozyten des Immunsystems und vermehren sich nur gemeinsam mit ihnen bei deren Zellteilung. Aus der latenten Phase kann das Virus reaktiviert werden und in die lytische, infektiöse Phase übergehen, in der komplette neue Viren entstehen und freigesetzt werden.

Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse, Leiter der Abteilung Pathogenese infektionsbedingter Tumoren (F100) und Direktor der französisch-deutschen Kooperationseinheit Unité Inserm 1074 am Deutschen Krebsforschungszentrum
© DKFZ

Professor Henri-Jacques Delecluse vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, einer der führenden Forscher von EBV und Krebs, hält jede Infektion mit dem Virus für ein potenzielles Risiko. Er schätzt, dass es für über 200.000 Krebsfälle pro Jahr verantwortlich ist und fordert: „Wir benötigen dringend einen Impfstoff gegen EBV". Bereits kurz nach der Entdeckung von EBV hatte man über Impfungen diskutiert, mit denen die von dem Virus verursachten Krankheiten bekämpft werden sollten. Trotz jahrzehntelanger Impfstoff-Forschung gibt es aber bis heute keine wirksame vorbeugende Impfung. Die meisten Versuche hatten sich auf das hauptsächliche Glykoprotein der Virushülle (gp350) als Target für die Immunreaktion konzentriert. Das bedeutet, dass freie Viruspartikel im Körper vorhanden sein mussten, gegen die sich die Immunantwort richten konnte. Gegen eine spätere EBV-Infektion boten solche Impfstoffe keinen Schutz. Andere Impfversuche, die sich gegen einzelne Proteine richteten, die in der lytischen oder latenten Phase exprimiert werden, waren ebenfalls erfolglos.

Testsysteme für eine neue Impfstrategie

Delecluse verfolgt mit seinem Team – in Kooperation mit Josef Mautner vom Helmholtz-Zentrum München – eine neue

Impfstrategie, die sich an dem komplexen Lebenszyklus der Herpesviren orientiert. Wenn man die vielen Antigene betrachtet, die von EBV im Verlauf dieses Zyklus exprimiert werden (für die Primärinfektion, die Latenzphasen und die Reaktivierung sind das jeweils unterschiedliche Sätze von Genprodukten), kann es auch nicht überraschen, dass in gesunden Individuen eine EBV-Infektion durch Immunantworten kontrolliert wird, die sich gegen eine ganze Reihe lytischer und latenter Proteine richten – und diese Immunreaktionen erfolgen sowohl auf humoraler (Antikörperproduktion durch B-Lymphozyten) als auch auf zellulärer Ebene (durch T-Lymphozyten). Als Grundlage nahmen die Wissenschaftler virusähnliche Partikel („virus-like particles", VLPs), wie sie früher schon zur Impfstoffentwicklung benutzt worden waren. Diese VLPs sind frei von DNA und daher nicht infektiös; sie enthalten mehrere Dutzend Proteine der lytischen Phase, aber keine Proteine der latenten Phase. Die Forscher konstruierten nun Fusionsproteine, die aus immunogenen Fragmenten latenter Proteine sowie dem vorherrschenden Protein des Virus-Teguments, BNRF1, bestanden. Diese Komponente bewirkte, dass die Fusionsproteine in das Tegument der VLPs inseriert wurden. Außerdem wurde aus den modifizierten VLPs noch ein hemmendes Glykoprotein der Virusmembran entfernt.

Künstlerische Darstellung von Epstein-Barr-Viren in Blutgefäßen.

© Adobe Stock / Wire_man

Die Wirksamkeit ihres Impfstoff-Prototyps aus VLPs mit einem derart vergrößerten Antigenspektrum von Komponenten der lytischen und der latenten Phase wurde sowohl in isolierten Zellsystemen („ex vivo") als auch in lebenden Tieren geprüft. Die Forscher zeigten, dass EBV-spezifische T-Lymphozyten, die lytische oder latente Proteine erkennen konnten, von den modifizierten VLPs stimuliert wurden. Darüber hinaus bewirkten die VLPs eine „ex vivo"-Expansion (d.h. klonale Zellteilung) von EBV-spezifischen cytolytischen T-Lymphozyten (früher als „Killer"-Zellen bezeichnet) und verhinderten, dass mit EBV infizierte B-Lymphozyten sich vermehren konnten. Für die Tierversuche wurde ein „humanisiertes Mausmodell (transgene Mäuse mit einem Immunsystem, das weitgehend mit dem des Menschen identisch ist) verwendet. Die Tiere entwickelten eine T-Zell-spezifische Immunantwort gegen die modifizierten VLPs und waren gegen eine EBV-Infektion geschützt.

„Wir haben bewiesen, dass dieser Ansatz für die Entwicklung eines Impfstoffs gegen EBV prinzipiell funktioniert", sagte Henri-Jacques Delecluse: „Als nächstes geht es darum, diesen Prototyp einer EBV-Schutzimpfung weiterzuentwickeln und Schritt für Schritt für den Einsatz im Menschen zu testen."

Literatur:

van Zyl DG, Tsai M-H, Shumilov A, Schneidt V, Poirey R, Schlehe B, Fluhr H, Mautner J, Delecluse H-J (2018): Immunogenic particles with a broad antigenic spectrum stimulate cytolytic T cells and offer increased protection against EBV infection ex vivo and in mice. PLOS Pathogens 2018, DOI 10.1371/journal.ppat.1007464

Fachbeitrag

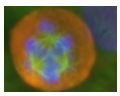
05.03.2019
Dr. Ernst-Dieter Jarasch
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Pathogenese infektionsbedingter Tumoren (F100)
Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: +49 (0)6221 424870
E-Mail: h.delecluse(at)dkfz.de

- DKFZ Abteilung Pathogenese infektionsbedingter Tumoren
- Ein neuartiger Mechanismus der Krebsentstehung

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends



Immunologie – an der Spitze medizinischen Fortschritts

Krebs | Prävention | translationale Forschung | Virus | Antikörper | Impfstoff | Immunsystem | DKFZ