

Neue Impf-Technologie entwickelt

Die Forschergruppe um den Molekularvirologen Professor Michael Nassal am Universitätsklinikum Freiburg hat eine Technologie entwickelt, auf deren Grundlage eine neue Generation von Impfstoffen hergestellt werden könnte, die auch den gewünschten Immunschutz hervorrufen.

Eine ganze Reihe von Krankheiten lassen sich durch vorbeugende Impfung verhindern. „Ein Impfstoff soll dem Erreger möglichst ähnlich sehen und trotzdem kein eigenes Infektionsrisiko beinhalten“, erklärt Professor Michael Nassal aus der Abteilung Innere Medizin II / Molekulare Biologie des Universitätsklinikums Freiburg. Der Impfstoff ahmt dabei molekulare Strukturen (Antigene) eines Krankheitserregers nach. Das Immunsystem reagiert darauf mit der Bildung passender Antikörper, die wiederum bei einer tatsächlichen Infektion den Erreger sofort erkennen und dessen Ausbreitung verhindern - im besten Fall. Denn oft reagiert das Immunsystem gar nicht auf Antigene und bildet auch keinen Schutz gegen einen späteren Angriff echter Viren: „In isolierter Form lösen die meisten Antigene nur sehr schwache Immunantworten aus“, erklärt Professor Nassal. „Eine Impfung würde dann keinen Schutz gegen die echten Erreger bieten.“

Vielfache Kopien eines Antigens werden auf Trägerpartikel aufgebracht

Die Forschergruppe um den Freiburger Molekularvirologen hat nun eine Möglichkeit entdeckt, dieses Problem zu umgehen: „Wir haben eine neue Technologie entwickelt, mit deren Hilfe vielfältigste Antigene aus unterschiedlichen Erregern in eine impfstoffgeeignete Form gebracht werden können“, sagt Nassal. Vielfache Kopien eines Antigens werden auf Trägerpartikel aufgebracht. Mit einer Größe im Nanobereich haben die verwendeten Trägerpartikel eine besonders starke immunstimulierende Wirkung und sind deshalb eine perfekte Präsentationsplattform für viele Antigene. Auf diese Weise wird die gewünschte Immunantwort ausgelöst – und ein Impfschutz entsteht.

Im neuen Nature Journal "Scientific Reports" berichten Nassal und seine Mitarbeiter Dr. Andreas Walker und Dr. Claudia Skamel von ihrer Entdeckung, auf deren Grundlage künftig eine neue Generation von Impfstoffen hergestellt werden könnte, die den gewünschten Immunschutz hervorrufen. So konnten die Forscher bereits an Mäusen erfolgreich einen Impfstoff gegen Borreliose testen. Aufgrund der zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten für neue Impfstoffe, aber auch in Diagnostik und Grundlagenforschung, hat das Universitätsklinikum Freiburg ein Patent auf die neue Technologie angemeldet.

„Unabdingbar für den Impferfolg ist die Wahl des richtigen Antigens und sein Vorliegen in derselben räumlichen Struktur wie auf dem Erreger selbst“, sagt Professor Michael Nassal: „Mittels rekombinanter DNA-Technologie lassen sich heute viele Protein-Antigene herstellen. Die meisten lösen in dieser Form aber nur schwache, nicht schützende Immunantworten aus.“

Proteinhüllen von Viren als Trägerpartikel

Dagegen reagiert das Immunsystem ganz massiv, wenn ihm die Antigene in vielfacher Kopie präsentiert werden. Doch dazu sind bestimmte Trägerpartikel nötig, deren Durchmesser im Nanometer-Bereich liegen. Michael Nassal und seine Mitarbeiter haben entdeckt, dass sich besonders die Proteinhüllen von Viren, die so genannten Kapside, als Trägerpartikel eignen. Besonders brauchbare Impfstoffträger sind Kapside des Hepatitis B Virus (HBV): „Infektiös sind diese Hüllen nicht mehr, weil wir alle anderen Komponenten des echten Virus entfernen können“, erklärt Nassal. „Bislang war es technisch möglich, kurze Fremdproteine in die Aminosäuresequenz des Kapsidproteins einzufügen, ohne die Partikelbildung zu stören - und tatsächlich lösen die modifizierten Partikel eine starke Immunantwort gegen die Fremdsequenz aus.“

Allerdings seien solche kurzen Peptide als Impfstoffe wenig geeignet, da sie nur einen ganz kleinen Teil des Antigens abbilden. „Ideal wäre daher, stattdessen das gesamte Protein-Antigen - oft mehrere hundert Aminosäuren lang und mit komplexer dreidimensionaler Struktur - auf den Trägerpartikeln zu präsentieren. Hierzu müssen aber Anfang und Ende der zu präsentierenden Proteinkette in die Struktur des Trägerproteins passen, ohne dass die Struktur von Träger und Fremdprotein gestört wird - was fast nie der Fall ist.“ Genau dieses Problem konnten Nassal und seine Mitarbeiter lösen: Erstmals zeigten sie, dass ein in zwei Hälften geteiltes HBV Kapsidprotein ("SplitCore") noch spontan Partikel bildet. Die Insertionsstelle für Fremdproteine auf der Partikeloberfläche ist nun offen, die Fremdproteinkette muss nur noch über eines ihrer Enden mit dem Träger verknüpft werden.

„Dies unterbindet die bei der konventionellen beidseitigen Verknüpfung praktisch unvermeidlichen sterischen Spannungen, die bisher die erfolgreiche Präsentation der meisten Proteinantigene auf den Nanopartikeln verhinderten“ erklärt Nassal. Mit der neuen Technologie können nun die vielfältigsten Proteinantigene aus unterschiedlichsten Erregern in eine impfstoffgeeignete Form gebracht werden.

Borreliose: Impfung mit modifizierten Partikeln schützt tatsächlich

Beispielhaft zeigt die Forschergruppe dies an Antigenen der Erreger von Lyme-Borreliose und Malaria. In Zusammenarbeit mit Professor Markus Simon vom Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg, und Professor Reinhard Wallich vom Institut für Immunologie des Universitätsklinikums Heidelberg, konnten sie im Tiermodell zeigen, dass die Impfung mit den modifizierten Partikeln tatsächlich vor Borreliose schützt. Mit US-Kollegen in San Diego gelang der Nachweis, dass mit einem Malaria-Antigen modifizierte Partikel in Mäusen überaus starke malariaspezifische Immunantworten auslösen. Darüber hinaus können mit der neuen Technologie zum Beispiel auch fluoreszierende Partikel hergestellt werden, die zusätzliche Erkennungsmodule auf ihrer Oberfläche tragen, die das Andocken an spezifische Zielstrukturen ermöglichen und diese so sichtbar machen.