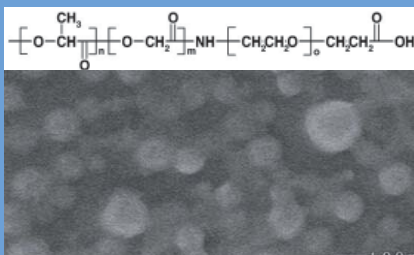


Neue Impfstoff-Adjuvanzien

Verstärkung gesucht

Moderne Impfstoffe sind arm an Nebenwirkungen, dafür benötigen sie in der Regel Zusätze, um ihre volle immunisierende Wirkung zu entfalten. Obwohl es in der Zwischenzeit eine große Auswahl an diesen so genannten Adjuvanzien gibt, hat die Pharmaforschung noch viel Arbeit vor sich.

1796 entnahm der englische Arzt Edward Jenner Flüssigkeit aus Hautpusteln einer an harmlosen Kuhpocken erkrankten Melkerin und infizierte damit den achtjährigen James Philipp. Nach einigen Wochen



PEG und PLGA künstliche Nanopartikel, die etwa die Größe von Viren haben; diese kann man auf der Oberfläche direkt mit den immunisierenden Proteinen beladen und bei Bedarf im Inneren auch noch mit Wirkverstärkern füllen. 700 unterschiedliche Varianten wurden so auf denkbar einfachste Weise hergestellt. Ende 2010 hat die klinische Prüfung begonnen.

Quelle: *Technology Review Oct. 2010*

injizierte er dem Buben das echte Pockenvirus, um zu beweisen, dass ihn die Kuhpocken immunisiert hatten. Das Experiment gelang, und Jenner gilt seither als Erfinder der Impfung, einer der erfolgreichsten medizinischen Innovationen aller Zeiten. Die Kuh (lat. *vacca*) gab allen nachfolgenden Impfstoffen den Fachnamen „Vakzine“.

Heute würde ein Lebendimpfstoff wie der von Jenner wegen des hohen Infektionsrisikos nicht mehr zugelassen werden. Stattdessen verwendet man Impfstoffe, die den Keim in abgeschwächter oder komplett abgetöteter Form enthalten. Ob tot oder

lebendig – die meisten Vakzine enthalten neben den relevanten Keimbestandteilen (Impfantigenen) auch störende Substanzen, die für die Immunisierung überflüssig sind und Nebenwirkungen hervorrufen können. Deshalb gibt es seit einiger Zeit sogenannte Sub-Unit-Vakzine, die nur noch isolierte Komponenten des Erregers als Antigene enthalten. Sie sind verträglicher, relativ billig in der Herstellung, und wirken auf das Immunsystem sehr viel

gezielter ein als komplette Erreger. Leider ist ihre Wirkung nicht immer stark genug, um die immunologische Alarmglocke im Körper zum Läuten zu bringen. Abhilfe schaffen hier Wirkverstärker, sogenannte Adjuvanzien, die dem Impfstoff ein wenig auf die Sprünge helfen (lat. *adjuvare* = unterstützen). Sie verpacken das Impfantigen für seine Reise durch das Immunsystem so, dass es stabiler wird und von den Abwehrzellen besser aufgenommen werden kann.

Für sich allein haben Adjuvanzien keine pharmakologische Wirkung auf das Immunsystem. Aber in Kombination mit dem Impfantigen veranlassen sie es, so intensiv zu reagieren, als sei eine aktive Infektion mit einem kompletten Erreger eingetreten. Mit der verbesserten Wirkung steigt erwartungsgemäß auch das Risiko von Nebenwirkungen. Sie reichen von lokalen Reaktionen an der Einstichstelle über Allgemeinsymptome einer echten Infektion bis hin zu schweren Autoimmunerkrankungen.

Es waren genau diese unerwünschten Wirkungen, die im Sommer 2010 in den Medien für viel Wirbel um die Wirkverstärker des H1N1-Impfstoffs auslösten – zu Unrecht, wie Fachleute meinen. Dank der Adjuvanzien MF59 und AS03 gelang es nämlich vor allem, die potenziell risikoträchtige Antigenmenge bis auf etwa ein

Drittel zu reduzieren; beide Komponenten sind seit langem erprobt. Sie enthalten ausschließlich Bestandteile,

Wirbel um Wirkverstärker

die auch in der Natur vorkommen: MF 59 besteht aus Squalen, Sorbitanoleat und Polysorbat, AS03 enthält statt Sorbitanoleat Vitamin E. Speziell das Squalen, das in beiden Zubereitungen verwendet wird, ist ein wichtiger Bestandteil der menschlichen Hautlipide und kommt im Olivenöl vor – eine gesunde Sache, möchte man meinen. Dennoch hat es mit einem schlechten Ruf zu kämpfen, denn es wird von vielen mit dem sog. Golfkriegs-Syndrom in Verbindung gebracht. Dabei handelt es sich um eine etwas rätselhafte Erkrankung, die erstmals bei heimgekehrten Soldaten des Zweiten Golfkrieges (1991) beobachtet wurde. Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen waren grippeähnliche Symptome, die von bestimmten Chargen eines squalenhaltigen Milzbrandimpfstoffes herrühren sollten. Ein Zusammenhang zwischen dem Golfkriegs-Syndrom der Soldaten und Squalen ist zwar inzwischen durch mehrere klinische Studien widerlegt worden, aber der schlechte Ruf blieb.

Wasser-in-Öl-Emulsionen wie MF59 und AS03 sind nicht das Einzige, was der Adjuvanzienmarkt heute zu bieten hat: Auch Nanopartikel, Virosomen und Liposomen sowie Bakterienbestandteile (beispielsweise von abgetöteten Bordetella pertussis-Zellen) gehören zur bunten Palette der Wirkverstärker. Der Klassiker ist Aluminiumhydroxid, seit etwa 80 Jahren als Adjuvans in Impfstoffen gegen Hepatitis, Tetanus, Diphtherie, Influenza und anderen Erkrankungen im Einsatz. Gegenüber den genannten Emulsionen hat Aluminiumhydroxid den Nachteil, dass es sich im Körper anreichert. Deshalb, und weil man seinen Wirkmechanismus nicht wirklich verstand, bezeichnete man es auch gerne als „Dirty Little Secret“ der Immunologie.

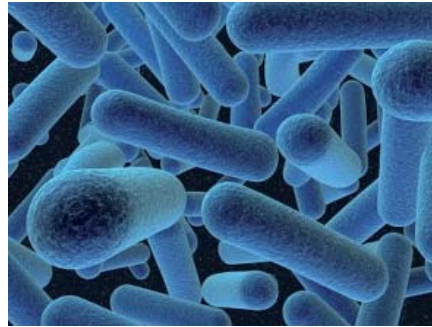
Große Hoffnungsträger der Impfstoffhersteller sind seit einigen Jahren Adjuvanzien, die bestimmte Rezeptoren des Immunsystems selektiv ansteuern können. Ihr Ziel: die so genannten Toll-like-Rezeptoren (TLR von engl. toll = Zoll). Diese „Grenzwächter“ versetzen Immunzellen in Alarmbereitschaft und informieren sie über die Art des Krankheitserregers.

Die Diskussion um die H1N1-Impfung hat eines gezeigt: Trotz der enormen Vielfalt an bereits existierenden Wirkverstärkern ist die optimale Lösung noch nicht gefunden. Ärzte, Naturwissenschaftler und pharmazeutische Unternehmen machen sich weiterhin Gedanken, durch welche maßgeschneiderten Kombinationen aus Antigen und Adjuvans man die Wirksamkeit steigern und die Nebenwirkungen reduzieren kann. Der nebenstehende Beitrag der Biologin Dr. Rita Schwaiger, Klinikum München-Schwabing, gibt einen Einblick in eine Forschungsrichtung, die neuartige Wirkstoffe in geradezu archaischen Mikroorganismen sucht. 🌸

Archaeosomen

Adjuvanzien der Zukunft

Evolutionsgeschichtlich uralte Mikroorganismen, die „Archaea“, geben der Impfstoffentwicklung womöglich einen innovativen Schub. Im Mausmodell funktionieren sie bereits gut.



Mikroorganismen unterscheiden sich in ihrer ribosomalen RNA von Prokaryoten und stellen als sogenannte Archaea eine eigene Domäne des Lebens dar. Manche können unter „urweltlichen“ Bedingungen bei hohen Temperaturen und Säurekonzentrationen überleben. Für die Entwicklung neuer Impfstoffe sind sie ein interessantes Forschungsfeld.

1997 isolierten kanadische Wissenschaftler¹ aus einer frühen Form einzelliger Lebewesen spezielle Lipidmembranstrukturen (Archaeosomen), die sich als innovative Wirkverstärker für Impfstoffe eignen. Archaea, auch als „Archaeobakterien“ oder „Ur-Bakterien“ bezeichnet, sind Mikroorganismen, die ursprünglich zu den Bakterien gezählt wurden, bis der US-Amerikaner Carl Woese 1997 herausfand, dass sie sich von den Pro- und Eukaryoten deutlich unterscheiden und eine dritte Domäne des Lebens bilden. Ihre Lipide bestehen nicht wie die der anderen Lebewesen aus veresterten Fettsäureresten, sondern aus Ether-gekoppelten Isoprenoidseitenketten. Die einzigartigen Membranstrukturen sind äußerst stabil, was nicht weiter verwundert, wenn man die Vorlieben der Archaea kennt: Manche mögen's heiß, andere lieber kalt, einige bevorzugen sehr salzige oder besonders saure Bedingungen, wieder andere wachsen ausschließlich in sauerstofffreier Umgebung. Da Archaea als Mikroorganismen nicht pathogen sind, gelten sie als besonders attraktiv für die Adjuvanzienentwicklung. Sie produzieren weder Endotoxine noch verursachen sie selbst

– zumindest im Mausmodell – die Bildung nennenswerter Mengen an Antikörpern. Die stabilen Etherbindungen bewirken zudem, dass Archaeosomen die Impfantigene nur langsam freisetzen, was die Immunantwort offenbar verstärkt: Untersuchungen an Mäusen zeigten², dass das Testantigen mit Archaeosomen sowohl dem Aluminiumhydroxid als auch Liposomen anderen Ursprungs in dreifacher Hinsicht überlegen war: Archaeosomen bewirkten eine signifikant höhere humorale Antikörperproduktion, kurbelten die zelluläre Immunantwort an und aktivierten das immunologische Gedächtnis der Versuchstiere. Somit sind sie für die Wissenschaft und pharmazeutische Industrie äußerst attraktiv. Ob sich Archaeosomen als Wirkverstärker für den Menschen genauso gut eignen wie im Maus-Modell, muss sich allerdings noch zeigen. 2008 wurde eine erste dreijährige Studie erfolgreich abgeschlossen. Nun gilt es, sie in weiterführenden präklinischen und klinischen Untersuchungen auf ihre Eignung als Adjuvanzien für humane Impfstoffe zu prüfen. Der Weg bis zum Einsatz bei Massenimpfungen ist noch weit, aber ein viel versprechender Anfang ist immerhin gemacht. 🌸

Literatur

¹Sprott et al. Archaeosomes as novel antigen delivery system. FEMS Microbiology Letters 1997; 154:17-22

²Krishnan L, Sprott GD. Archaeosome adjuvants: immunological capabilities and mechanism(s) of action. Vaccine 2008; 26:2043-55

Weitere interessante Details können Sie in der Trillium-Bibliothek nachlesen (www.trillium.de).



Dr. Rita Schwaiger

rita.schwaiger@klinikum-muenchen.de

em