



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

**A**uch dieses Jahr retten Impfstoffe weltweit mehr als 10 Millionen Menschenleben – und das zu geringeren Kosten als irgendeine andere medizinische Maßnahme. Die Erfolge von Impfungen in den Ländern, in denen Impfprogramme konsequent durchgeführt werden, sind beeindruckend. Dennoch ist dies nur die halbe Wahrheit – es ist eine Erfolgsgeschichte der Industrieländer, die dazu verleitet, das weltweite Problem der Infektionskrankheiten falsch einzuschätzen. Statistiken der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der vergangenen Jahre zeigen: Von den weltweit 53,9 Millionen Todesfällen gehen 13,3 Millionen – also 25 % – auf das Konto von **Infektionskrankheiten** (Abbildung B).

## TÖDLICHE KINDERKRANKHEITEN

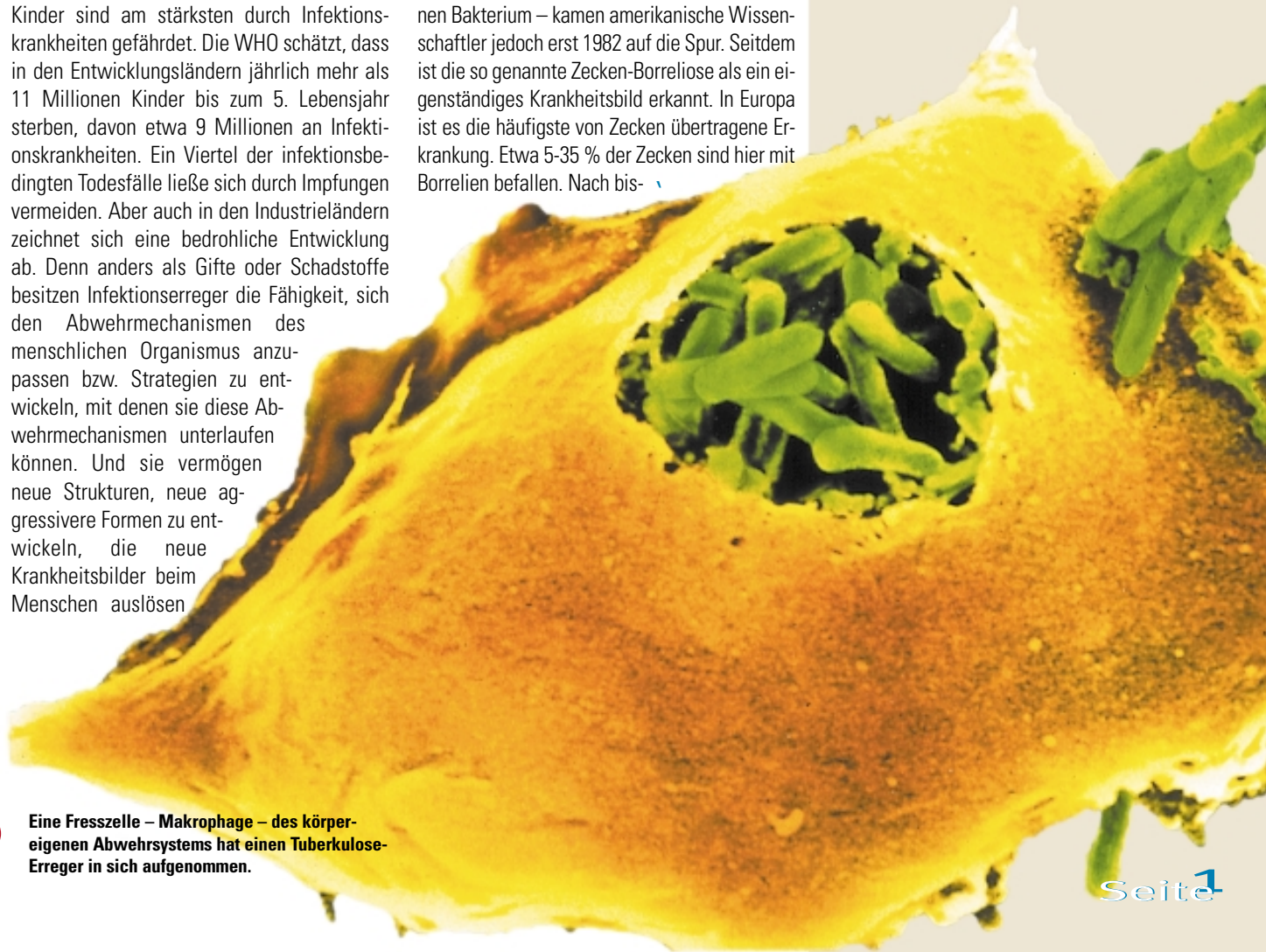
Kinder sind am stärksten durch Infektionskrankheiten gefährdet. Die WHO schätzt, dass in den Entwicklungsländern jährlich mehr als 11 Millionen Kinder bis zum 5. Lebensjahr sterben, davon etwa 9 Millionen an Infektionskrankheiten. Ein Viertel der infektionsbedingten Todesfälle ließe sich durch Impfungen vermeiden. Aber auch in den Industrieländern zeichnet sich eine bedrohliche Entwicklung ab. Denn anders als Gifte oder Schadstoffe besitzen Infektionserreger die Fähigkeit, sich den Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus anzupassen bzw. Strategien zu entwickeln, mit denen sie diese Abwehrmechanismen unterlaufen können. Und sie vermögen neue Strukturen, neue aggressivere Formen zu entwickeln, die neue Krankheitsbilder beim Menschen auslösen

können. Diese Wandelbarkeit der Infektionserreger ist die Ursache dafür, dass trotz der enormen Fortschritte der Medizin in den vergangenen Jahrzehnten ein dauerhafter Erfolg bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten ausgeblieben ist. Allein seit 1973 wurden insgesamt 21 neue Erreger entdeckt und charakterisiert – allesamt Verursacher von Infektionskrankheiten beim Menschen.

## Bakterien in der Falle – Wie Forscher die Abwehr auf Angriff schalten

### INFEKTIONSRISSIKO ZECKENBISS

*Borrelia burgdorferi* zählt zu diesen neu entdeckten Erregern. Dabei waren die Krankheitssymptome in Europa bereits um die Jahrhundertwende beschrieben worden. Dem Krankheitserreger selber – einem spiralig gewundenen Bakterium – kamen amerikanische Wissenschaftler jedoch erst 1982 auf die Spur. Seitdem ist die so genannte Zecken-Borreliose als ein eigenständiges Krankheitsbild erkannt. In Europa ist es die häufigste von Zecken übertragene Erkrankung. Etwa 5-35 % der Zecken sind hier mit Borrelien befallen. Nach bis-



A

Eine Fresszelle – Makrophage – des körpereigenen Abwehrsystems hat einen Tuberkulose-Erreger in sich aufgenommen.

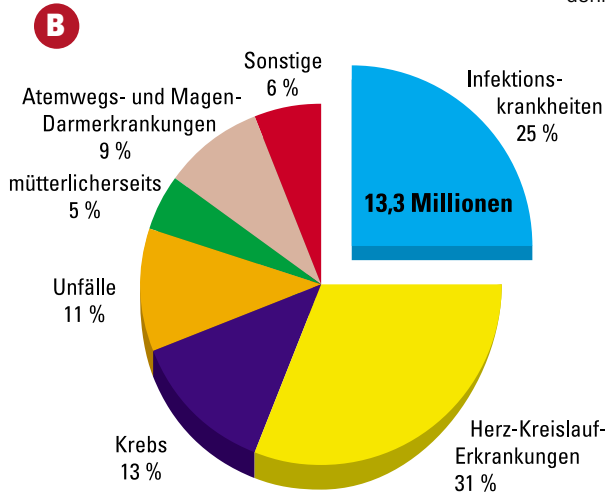
herigen Erkenntnissen muss nach einem Zeckenstich bei 3-6% der Betroffenen mit einer Infektion und bei 0,3-1,4% mit einer schwerwiegenden Erkrankung gerechnet werden. Bezogen auf Stiche von Zecken, die mit *Borrelia burgdorferi* durchseucht sind, beträgt das Infektionsrisiko sogar 20-30%. In Deutschland erkranken schätzungsweise 40.000 bis 80.000 Menschen jedes Jahr neu an Borreliose. Die Borrelien gelangen mit dem Speichel der Zecke in das Blut des Opfers. Um eine infektiöse Dosis an Erregern zu übertragen, muss der Blutsauger 36 bis 48 Stunden lang in der Haut stecken bleiben. Neben den häufig erscheinenden Hautreaktionen können Störungen wie Schüttelfrost, Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen auftreten.

berg sowie dem Deutschen Krebsforschungszentrum, den genauen Mechanismus der Krankheit und die Rolle des Immunsystems bei dieser Infektion aufzuklären. Dafür mussten sie zunächst ein Tiermodell entwickeln. Mäuse bieten sich an zum einen, weil die Wissenschaftler deren Immunsystem recht genau kennen, zum anderen, weil diese kleinen Nagetiere auch natürliche Wirtstiere der Borrelien sind. Allerdings erkrankten Mäuse gewöhnlich nicht an Borreliose. Ihre Immunabwehr scheint zuverlässiger als die des Menschen mit diesem Erreger fertig zu werden. Spezielle Labormäuse (SCID-Mäuse), denen die weißen Blutkörperchen fehlen, eigneten sich jedoch als Experimentalmodell; denn im Unterschied zu Wildmäusen entwickeln sie nach einer Infektion mit Borrelien eine Krankheit, die in ihren Symptomen der Borreliose beim Menschen ähnelt.

Die Wissenschaftler konnten nun einzelne Komponenten des Immunsystems von „normalen“, mit Borrelien infizierten Mäusen auf diese Mäuse übertragen und prüfen, ob die Tiere durch die „geliehenen“ Immunkomponenten vor einer Erkrankung geschützt waren. Damit wurden sie zum Testfall für eine ganze Palette von Antikörpern gegen die verschiedensten „Bauteile“ des Erregers. Zwei Sorten **monoklonaler Antikörper** (siehe Kasten) boten nach Übertragung auf die SCID-Mäuse einen ausreichenden Immunschutz. Dabei handelte es sich um Antikörper, die jeweils gegen ein bestimmtes Protein auf der Oberfläche des Erregers gerichtet waren.

Eines dieser Proteine war das „outer surface protein A“ (OspA). Es erwies sich als viel versprechender Kandidat für einen Impfstoff zur **aktiven Immunisierung** beim Menschen. Im Gegensatz zur **passiven Immunisierung**, bei der man Antikörper von einem anderen Organismus überträgt, „lernt“ das Immunsystem hierbei, selbst auf das Antigen – also das Erreger-Protein – zu reagieren. In den Labors in Freiburg und Heidelberg wurden daraufhin die entsprechenden Gene kloniert, quasi vervielfacht, und in *Escherichia coli* eingeschleust. Dieses Darmbakterium dient in den biomedizi-

nischen Labors als „Proteinlieferant“: Anhand der von den Wissenschaftlern eingebauten genetischen Information produzieren die Bakterien die gewünschten Proteinkomponenten in ausreichender Menge, so dass diese getrennt und aufgereinigt werden können. Ende der neunziger Jahre wurde OspA endlich als Basisstoff eines Impfmittels, das einen vorbeugenden Impfschutz gegen die Borreliose vermittelt, unter der Bezeichnung „LYMErix“ in den USA auf den Markt gebracht (Abbildung C). Um den Impfstoff in Europa einsetzen zu können, muss er durch weitere Zusätze verändert werden; denn das Antigen OspA, die „Achillesferse“ der Borrelien, tritt hier in unterschiedlichen Bauformen auf. Das haben molekulargenetische Untersuchungen an einer Vielzahl von Erreger-Isolaten diesseits und jenseits des Atlantiks ergeben (ein Isolat ist eine Art Reinkultur der Erreger eines einzigen Patienten). Während in USA im Wesentlichen nur ein einziger Subtyp vorkommt, existieren in Europa mindestens vier getrennte Arten, von denen drei beim Menschen krankheitsauslösend sind. Die Entwicklung eines Impfmittels für Europa wird deshalb noch einige Zeit in Anspruch nehmen.



**S Ursachen für die 53,9 Millionen Todesfälle weltweit (Quelle: WHO, 1999)**

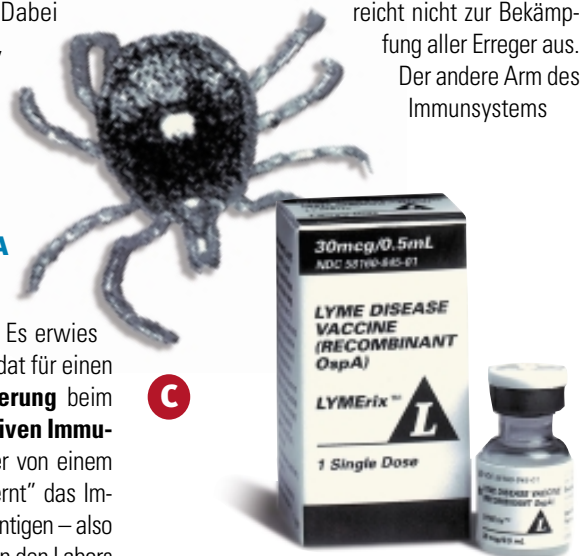
Bei ungefähr 20% der unbehandelten Patienten kommt es zu Komplikationen wie wochen- bis monatelangen Lähmungen der Gesichtsnerven, Hirnhautentzündungen, Reizungen der Nervenwurzeln am Rückenmark oder Herzrhythmusstörungen. Da sich die Borrelien über den Blutkreislauf im ganzen Organismus ausbreiten, können sie jedes Organ und jedes Gewebe in Mitleidenschaft ziehen. Man spricht daher auch von einer multisystemischen Krankheit. Gelingt es dem Erreger, sich dauerhaft einzunisten, so entwickeln sich mitunter chronische Leiden.

## MÄUSE MIT GELIEHEM IMMUNSCHUTZ

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie in Freiburg machten sich Mitte der achtziger Jahre daran, in Zusammenarbeit mit Kollegen von der Universität Heidel-

## DIE NÄCHSTE GENERATION VON IMPFSTOFFEN

LYMErix ist das jüngste und vielleicht auch letzte Beispiel für einen Impfstoff mit herkömmlicher Wirkungsweise. Er stimuliert vor allem die antikörperproduzierenden **B-Lymphocyten**. B-Lymphocyten stellen aber nur einen Arm des Immunsystems dar, und ihr Aktionsradius reicht nicht zur Bekämpfung aller Erreger aus. Der andere Arm des Immunsystems



**C**

**S Die Lyme-Borreliose erhielt ihren Namen von der Ortschaft Lyme im US-Bundesstaat Connecticut, wo man der Erkrankung auf die Spur kam. Der erste Borreliose-Impfstoff wurde entsprechend LYMERIX benannt.**





D

**S** *Helicobacter pylori* wurde erst Anfang der achtziger Jahre als Verursacher von Magenschleimhautentzündungen, Magen-Darm-Geschwüren sowie Magenkrebs entdeckt.

sind die **T-Lymphocyten**, oder einfach nur T-Zellen. Bei dem Krankheitserreger *Helicobacter pylori* (Abbildung D) sind die Wissenschaftler noch auf der Suche nach einer wirkungsvollen Impfstrategie. Sie wissen aber bereits, dass so genannte T-Helfer-Zellen eine entscheidende Rolle im Kampf gegen diesen Erreger spielen. T-Helfer-Zellen setzen Signalstoffe frei, so genannte **Cytokine**, die anschließend die passenden B-Zellen aktivieren. Die humorale Antwort (also die Antikörperproduktion) auf T-Zell-abhängige Antigene ist generell stärker als auf T-Zell-unabhängige Antigene.

## EIN ERREGER, DER AUF DEN MAGEN SCHLÄGT

Anfang der achtziger Jahre stieß der australische Pathologe J. Robin Warren bei Magenbiopsien von Patienten auf spiralig gewundene Bakterien und vermutete einen Zusammenhang mit Magenschleimhautentzündungen. Bis dahin galten chronischer Ärger, Stress und Kummer als entscheidende Ursachen einer Magenschleimhautentzündung oder eines Magengeschwürs. Unter dauerndem nervösen Druck, so die Meinung der Ärzte, würde der Magen vermehrt Säure produzieren, die dann die Magenschleimhaut angreift. In einem freiwilligen Selbstversuch konnte Warrens Mitarbeiter Barry J. Marshall zeigen, dass *Helicobacter pylori* tatsächlich eine solche Gastritis hervorruft: Er schluckte einfach das Bakterium – und bekam anschließend eine ziemlich schmerzhafte Magenschleimhautentzündung, die allerdings von alleine abklang. Das ist nicht bei jeder *Helicobacter pylori*-Infektion der Fall. Dem Körper gelingt es nur selten aus eigener Kraft,

den Eindringling gänzlich zu vernichten. Offenbar hat sich im Laufe der Evolution ein Gleichgewicht der Kräfte eingestellt. Und so bleibt das Bakterium über Jahre hinweg unentdeckt, weil der Betroffene keine Beschwerden hat. Oft tritt erst nach Jahren oder Jahrzehnten eine chronische, „spürbare“ Gastritis auf. In 5-10% aller Fälle bildet das permanent entzündete Gewebe schließlich Magen-Darm-Geschwüre. Darüber hinaus fördert das Bakterium aber auch Magenkrebs, den weltweit zweithäufigsten bösartigen Tumor. Allein in Deutschland erkranken jährlich etwa 20.000 Menschen an solchen Tumoren, wobei allerdings auch übermäßiger Genuss von Alkohol und Nikotin sowie eine bestimmte genetische Veranlagung als weitere Risikofaktoren für diese Krebsart eine Rolle spielen.

## cag I – DER ANGRIFFSCODE DES BAKTERIUMS

Das Magenkrebsrisiko verdoppelt sich bei Infektion mit besonders aggressiven *Helicobacter pylori*-Stämmen, die über bestimmte **Virulenzfaktoren** verfügen. Als *cagI*-Region bezeichnen die Wissenschaftler jenen Bereich im Erbgut des Bakteriums, welcher die Bauanleitung für die Herstellung von mehr als 30 verschiedenen Proteinen liefert, die virulent (also krankheitsauslösend) sind. Sie sind u.a. am Aufbau eines molekularen Transportsystems beteiligt, über das Erreger-Proteine in die Wirtszellen eingeschleust werden. Dort aktivieren sie intrazelluläre Signalwege, die zu Veränderungen in den Zellen der Magenschleimhaut führen und *Helicobacter pylori* z.B. bessere Kolonisationsbedingungen verschaffen.

## GRENZEN DER ANTIBIOTIKATHERAPIE

Im Kampf gegen diesen weltweit zweithäufigsten Krankheitserreger beim Menschen (die Forscher schätzen, dass nahezu die Hälfte der Weltbevölkerung mit *Helicobacter pylori* infiziert ist) sind die Grenzen der Antibiotikatherapie bereits aufgezeigt: Zum einen geht die bei *Helicobacter pylori* vergleichsweise langwierige und hochdosierte Antibiotikabehandlung mit erheblichen Nebenwirkungen einher. Zum anderen zeigen sich verschiedene *Helicobacter pylori*-Stämme gegen eine Reihe von Antibiotika resistent. Darüber hinaus ist eine derartige Behandlung sehr teuer – für die Mehrzahl der Patienten in den Entwicklungsländern zu teuer. Hier sind 70-90% der Erwachsenen infiziert. 10% der Kinder stecken

sich bereits im Alter zwischen zwei und acht Jahren an. Ein Impfstoff gegen diesen Erreger sollte sich im Idealfall sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch einsetzen lassen, also einerseits verhindern, dass sich der Erreger in der Magenschleimhaut einnistet, und andererseits, wenn bereits eine Infektion besteht, das Bakterium wieder aus dem Magen verbannen.

## ANTIGENE – MOLEKULARE ZIELSCHEIBEN FÜR DIE IMMUNABWEHR

Seit den neunziger Jahren arbeiten Wissenschaftler aus der Abteilung von Thomas F. Meyer vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin an der Entwicklung eines solchen Impfstoffs. Auch sie mussten sich zunächst auf die Suche nach geeigneten Antigenen begeben. Aussichtsreichster Kandidat war für die Wissenschaftler das Molekül Urease. Das Enzym versieht das Bakterium mit einem „chemischen Schutzanzug“ gegen die sauren Magensäfte: Es spaltet den im Mageninhalt reichlich gebildeten Harnstoff in Ammonium und Wasser-

## MONOKLONALE ANTIKÖRPER

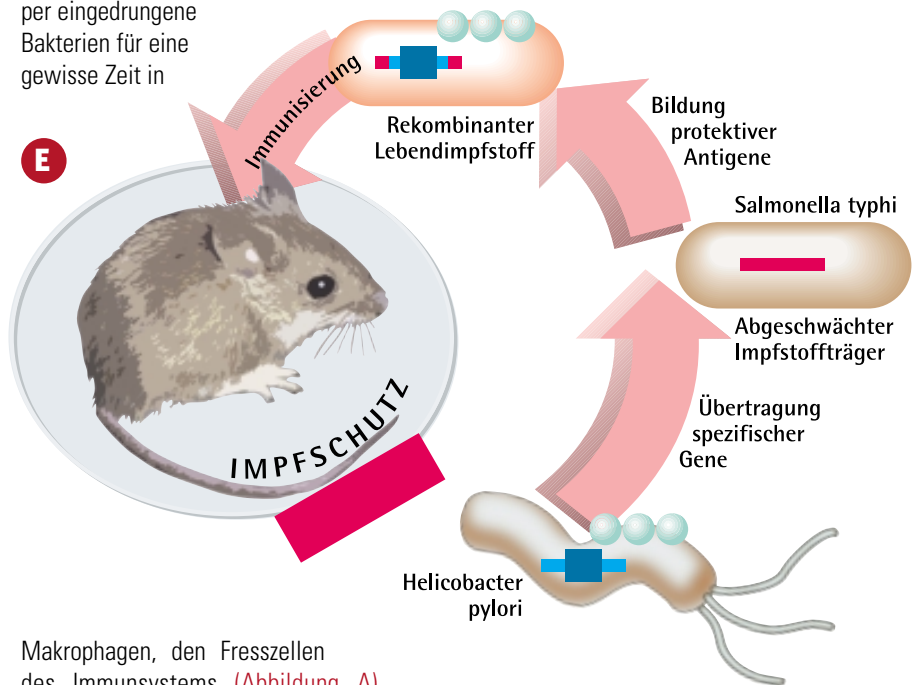
Bis in die späten siebziger Jahre war die einzige Quelle von Antikörpern für die Forschung oder die Behandlung von Krankheiten das Blut immunisierter Tiere. Solche Antikörper bezeichnet man als polyklonal, da sie von vielen verschiedenen B-Zellklonen gebildet werden, von denen jeder nur zu einem bestimmten Teil des zur Immunisierung verwendeten Antigens passt. Tatsächlich ist jede normale Immunantwort polyklonal. Zudem enthält das Blut des Spender-tieres zahlreiche Antikörper, die auf ganz andere Antigene ansprechen, denen es kürzlich oder auch vor Jahren ausgesetzt war. Aus einer solchen Mischung einen ganz bestimmten Antikörpertyp zu isolieren, ist sehr aufwendig. Im Jahr 1975 fanden Georges Köhler und Cesar Milstein eine Methode zur Herstellung monoklonaler Antikörper, für die sie 1984 den Medizin-Nobelpreis erhielten. Bei diesem Verfahren sind sämtliche antikörperproduzierenden Zellen Abkömmlinge einer einzigen Zelle und stellen folglich alle den gleichen Antikörpertyp her. Die Technologie zur Herstellung monoklonaler Antikörper ermöglicht es, kommerziell verwertbare Mengen eines spezifischen Antikörpers vergleichsweise preisgünstig herzustellen. Georges Köhler war bis zu seinem Tod im Jahr 1995 Direktor am Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg.

stoffcarbonat, wodurch die Magensäure in der engeren Umgebung des Erregers neutralisiert wird. Normalerweise gehen Mikroorganismen in dem sauren Milieu der Magensäure zu Grunde. In Zusammenarbeit mit einer Schweizer Forschergruppe nahmen die Wissenschaftler die zwei Gene, die die Bauanleitung für die entsprechenden Untereinheiten der Urease enthalten, und schleusten sie in *Escherichia coli* ein, um auf gentechnischem Weg reine Antigene zu gewinnen. Auf diese Art und Weise lassen sich **Protein-Impfstoffe** herstellen, die nahezu nebenwirkungsfrei sind. Das ist ihr eindeutiger Vorteil. Ihr Nachteil liegt darin, dass sie in reiner Form in der Regel zu schwach sind, um eine ausreichende Immunantwort im Körper auszulösen. Ihre Wirksamkeit muss deshalb durch Hilfsstoffe, so genannte **Adjuvantien**, verbessert werden. Das vom Bakterium *Vibrio cholera* stammende Cholera-Toxin ist ein solches Adjuvant. Der Giftstoff verstärkt die Abwehrreaktion des Körpers. Die Tierexperimente verliefen entsprechend erfolgreich: Mehr als die Hälfte der Mäuse, die den aus Urease und Cholera-Toxin bestehenden Testimpfstoff erhalten hatten und anschließend infiziert worden waren, erkrankten nicht; bereits infizierte Tiere, die an Entzündungen der Magenschleimhaut litten, zeigten eine deutlich verminderte Anzahl von Krankheitskeimen, und die Schäden an der Magenschleimhaut heilten aus.

## SALMONELLEN ALS ANTIGEN-SHUTTLE

Der Einsatz solcher Giftstoffe lässt sich umgehen, indem man Bakterien als **Impfstoffträger** einsetzt. Salmonellen eignen sich besonders gut, da sie sich ebenfalls im Magen-Darm-Bereich ansiedeln und verschiedene Schaltstellen des menschlichen Abwehrsystems aktivieren, neben der B-Zell-Antwort auch die T-Zell-Antwort des menschlichen Immunsystems. Um das Bakterium als Impfmittel einsetzen zu können, muss es jedoch in seiner eigenen Virulenz abgeschwächt werden, so dass keine unerwünschten Krankheitsreaktionen wie Durchfall oder Fieber auftreten. Andererseits muss es noch eine ausreichende Immunantwort beim Impfkandidaten auslösen. Die Max-Planck-Wissenschaftler haben deshalb verschiedene Salmonellen-Stämme, die unterschiedliche Mutationen tragen, im Tiermodell getestet. Mittels gentechnischer Verfahren können die Forscher zudem die Bauanleitung für das schutzvermittelnde Antigen, also das Enzym Urease von *Helicobacter pylori*, in das Sal-

monellen-Genom einfügen. Auf diese Weise haben sie einen Lebendimpfstoff gewonnen, der bei Mäusen einen hohen Schutz gegen Nachfolgeinfektionen mit *Helicobacter pylori* bietet (Abbildung E). Beim Menschen wurde ein derartiger Belastungsversuch noch nicht durchgeführt; aber an zwölf Versuchspersonen konnten die Forscher bereits zeigen, dass der abgeschwächte bakterielle Impfstoffträger das Immunsystem deutlich aktiviert und keine unerwünschten Nebenwirkungen hat. Die Wirksamkeit dieses rekombinanten, also gentechnisch veränderten Lebendimpfstoffs soll nun weiter verbessert werden. Da in den Körper eingedrungene Bakterien für eine gewisse Zeit in



Makrophagen, den Fresszellen des Immunsystems (Abbildung A), überleben, bleiben die in ihrem Inneren eingeschlossenen Antigene gewissermaßen eingekapselt. Sie werden erst nach Abtötung und Abbau der Bakterien freigesetzt und in den Prozess der Immunisierung eingebracht. Die Wissenschaftler untersuchen derzeit, ob Salmonellen-Stämme, die über ein Transportsystem verfügen, um das Antigen aktiv auszuschleusen, eine höhere Impfeffektivität besitzen. Die bisherigen Ergebnisse aus den Labors der Max-Planck-Forscher sind vielversprechend. Bis ein Impfmittel gegen *Helicobacter pylori* jedoch auf dem Arzneimittelmarkt erhältlich ist, wird es vermutlich noch mehrere Jahre dauern.

## KOSTEN UND NUTZEN DER FORSCHUNG

Am Beispiel der Impfstoffentwicklung lässt sich zeigen, wie gut Forschungsgelder angelegt sein können. Experten der Weltbank und

der WHO haben den Wert von Impfungen und anderen Maßnahmen ermittelt, und zwar als Rettung vor frühzeitigem Tod oder Invalidität. Impfungen gehören danach zu den preisgünstigsten Maßnahmen. Für jeden US-Dollar, der für eine Impfung gegen Masern/Mumps/Röteln ausgegeben wird, werden 20 US-Dollar eingespart; bei der Impfung gegen Diphtherie/Keuchhusten/Tetanus ist der Ersparnisfaktor sogar 1:30. Dadurch, dass die Pocken durch Impfung ausgerottet werden konnten, erhalten allein die USA jährlich eine Rendite von 500 Millionen US-Dollar.

**Rekombinanten Salmonellen bilden nach Übertragung des *Helicobacter pylori*-Gens das entsprechende Antigen (Urease), gegen das sich eine Immunantwort im Wirtsorganismus aufbaut.**

**Schlagwörter:** Infektionskrankheiten, monoklonale Antikörper, aktive und passive Immunisierung, B-Lymphocyten, T-Lymphocyten, Cytokine, Virulenzfaktoren, Protein-Impfstoffe, Adjuvantien, bakterielle Impfstoffträger  
**Lesempfehlungen:** Martin J. Blaser, Der Erreger des Magengeschwürs, Spektrum der Wissenschaft, April 1996; Fred S. Kantor, Bekämpfung der Zecken-Borreliose, Spektrum der Wissenschaft, Dossier: Seuchen 3/97  
**Internet:** [www.bildung.swf.de/sf/sp\\_them.htm](http://www.bildung.swf.de/sf/sp_them.htm)  
 „Tatort Mensch – Wunderwerk Immunsystem“

## BIOMAX - GEOMAX auch unter [www.mpg.de](http://www.mpg.de)

BIOMAX und GEOMAX erscheinen jeweils zweimal im Jahr. In dieser Reihe bereitet die Max-Planck-Gesellschaft aktuelle Forschungsergebnisse aus ihren Instituten vor allem für die Zielgruppe Lehrer und Schüler auf.