

28. HÜLSENBERGER GESPRÄCHE

Immunisierung von Nutztieren – aktuelle Entwicklungen und neue Konzepte

Dr. Egbert Mundt, Lyon

Impfstoffe sind nach wie vor wirksame Waffen gegen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren. Heute genutzte Impfstoffe sind von hoher Sicherheit gekennzeichnet. Das Konzept der Impfung ist mehr als 1.000 Jahre alt. Auf Grund von Aufzeichnungen ist bekannt, dass in Indien und China gegen Pocken geimpft wurde, indem Pockenpustel pulverisiert und in die Nase gestaubt wurden. Der erste dokumentierte Impfstoff wurde durch Edward Jenner entwickelt. Dieser basierte auf der Beobachtung, dass Melkerinnen, die Pusteln nach Kuhpockeninfektionen entwickelt hatten, im gewissen Umfang vor schweren Erkrankungen durch Pocken geschützt waren. Diese auf dem Kuhpockenvirus basierende Impfung setzte sich durch und erlaubte die Ausrottung dieser Erkrankung. Die ersten abgeschwächten Lebendimpfstoffe wurden von Luis Pasteur (Geflügelcholera) und Luis Pasteur in Zusammenarbeit mit Emile Roux (Tollwut) im 19. Jahrhundert durch die serielle Passage der Pathogene entwickelt. Damit war das Zeitalter der rationalen Impfstoffentwicklung eingeleitet. Die Impfstoffentwicklung setzt sich aus verschiedenen Phasen zusammen. In einem ersten Schritt muss die Erkrankung erkannt und der Erreger in Reinkultur gewonnen werden. Damit muss dann die Krankheit ausgelöst und somit die Henle-Koch-Postulate erfüllt werden. Danach wird die Charakterisierung des Pathogens und der Krankheit durchgeführt. Damit wird der Grundstein für die Entwicklung eines Impfstoffes gelegt. Dieser Prozess kann 10 Jahre umfassen. Diese Entwicklungszeiten waren bis vor Kurzem die Regel, was sich mit der Verfügbarkeit und Anwendung der mRNA-Impfstoffe in extremen Ausbruchssituationen verändert hat.

In der Tiermedizin gibt es eine Vielzahl von Impfstoffen (Attenuierte Lebendimpfstoffe, Inaktivierte Totimpfstoffe, Toxoidimpfstoffe, Vektorimpfstoffe, Untereinheit-Impfstoffe, DNA-Impfstoffe). Im Folgenden wird auf die Vektorimpfstoffe und Untereinheit-Impfstoffe eingegangen. Beiden ist gemein, dass diese als Plattformen entwickelt wurden und diese auch in der Zukunft in dieser Art und Weise für verschiedene Impfstoffe genutzt werden können. Es ist auch beachtenswert, dass die Pathogene zur Entwicklung eines Impfstoffes bei der Nutzung der Plattformen nicht abgeschwächt werden müssen. Dazu ist es aber notwendig, dass das Antigen oder die Antigene bekannt sind, welche einen Immunschutz induzieren können. Dabei wird die Proteinstruktur (Antigen), welches die schützenden Immunantworten induziert, in das Genom des Vektors (hier meist Viren oder Bakterien) verbracht. Der erste genutzte rekombinante Vektorimpfstoff war basierend auf dem Vakziniavirus. Dem wurde zur Abschwächung ein Gen deletiert und das Glykoprotein G des Tollwutvirus hineingesetzt. Damit wurden dann in 1980er Jahren sogenannte Köderimpfstoffe hergestellt und in der Wildnis verteilt. Dies war der erste Schritt, der zur Ausmerzung der Tollwut in Wildtieren in großen Teilen Europas führte. Eine Vektorplattform bei Geflügelimpfstoffen ist basierend auf dem Herpesvirus der Pute (Herpesvirus of Turkey, HVT). Diesem Virus wurde mittels molekularer Methoden ein Antigen eines zweiten Virus (z.B. Virus der Infektiösen Bursitis oder Virus der Newcastle Krankheit) eingesetzt. Mit dieser Methode wurden erst bivalente Impfstoffe hergestellt, die gegen die Marek'sche Erkrankung schützen (durch das HVT) und gegen eine zweite Erkrankung (z.B. Infektiöse Bursitis). Dies wurde erweitert, in dem zwei unterschiedliche Zielantigene eingesetzt wurden, welches damit einen Schutz gegen alle drei Krankheiten (Marek'sche Krankheit, Infektiöse Bursitis, Newcastle Krankheit) induzieren. Darüber hinaus wurde auch das Geflügelpockenvirus als Vektor genutzt. Beiden Vektorsystemen ist gemein, dass diese in der Brüterei zur Impfung genutzt werden. Der erste Vektorimpfstoff für Geflügel wurde 1994 zugelassen. In der Zwischenzeit sind ungefähr 25 verschiedene Vektorimpfstoffe beim Geflügel im Markt verfügbar. Ein weiterer Vorteil der HVT-basierenden Vektorimpfstoffe ist, dass diese in das embryonierte Hühnerei am Tag 18 der Inkubation geimpft werden können. Dies führte zu einer hohen Mechanisierung der Impfung in

28. HÜLSENBERGER GESPRÄCHE

der Brüterei mit Impfvollautomaten, die mehr als 50.000 Eier pro Stunde inokulieren können. Eine ähnlich hohe Anzahl von Küken können auch via Spray mit attenuierten Lebendimpfstoffen geimpft werden. Auch bei den Säugetieren sind Vektorimpfstoffe entwickelt worden, die auf dem Kanarienvirus basieren. Diese Impfstoffe haben eine abortive Replikation im Säuger und somit werden keine infektiösen Viruspartikel produziert. Allen Vektorimpfstoffen ist gemein, dass diese sowohl eine solide humorale als auch eine solide zelluläre MHC I und MHC II restringierte Immunität erzeugen.

Eine weitere Plattform ist basierend auf rekombinanten Insektenviren (Baculoviren). Diese wurde erst in der Tiermedizin und ist nun auch in der Humanmedizin genutzt. Diese rekombinanten Viren werden genutzt, um Insektenzellen zu infizieren, in denen dann das Zielantigen exprimiert wird. Durch die lytische Infektion der Zellen wird das Antigen freigesetzt und nach erfolgter Inaktivierung der rekombinanten Insektenviren gereinigt. Diese Insektenzellen können in großen Bioreaktoren kultiviert werden. Dies ermöglicht eine kostengünstige Produktion von Impfstoffen. Ein weiterer Vorteil dieses Systems ist, dass das benutzte Kultivierungsmedium keine Bestandteile von Tieren enthält.

Aber es sind noch ausreichend Herausforderungen vorhanden, die zu meistern sind. Eine davon ist, dass viele Krankheitserreger zwar den gleichen Namen tragen (z.B. Virus der Maul und Klauenseuche: MKS) aber in der Antigenität soweit unterschiedlich sind, dass kein oder nur ein begrenzter Kreuzschutz nach Impfung mit einem Impfstoff erzielt wird (z.B. MKS besitzt sieben Serotypen, wobei jeder Serotyp verschiedene Serogruppen enthält, die begrenzt Kreuzschutz induzieren; Virus der Blauzungkrankheit mit wenigstens 28 Serotypen; hochpathogenes aviäres Influenza Virus des H5-Subtyps mit 20 serologischen Untergruppen; etc.). Dieses Problem wird versucht mit biostatistischen Methoden zu lösen, indem die Aminosäuresequenzen der verschiedenen Serotypen zueinander analysiert werden, um daraus eine sogenannte Konsensussequenz zu generieren. Diese Sequenz sollte dann die Proteinstrukturen bilden, die den Kreuzimmunschutz induzieren. Eine dieser Methoden wird dann auch als: Computationally optimized broadly reactive antigens (COBRA) bezeichnet. Diese Methode wurde bei einer Vielzahl von Influenzaviren (H1, H3, H5, H9) in experimentellen Ansätzen mit Erfolg angewandt. In einem weiteren Schritt gilt es nun zu ermitteln, ob diese lineare Aminosäuresequenz auch die dreidimensionale immunschutzinduzierende Struktur einnimmt. In der Vergangenheit war dazu die Kristallstruktur notwendig. Dies ist ein teurer und aufwändiger Prozess. In der jüngsten Vergangenheit sind Computerprogramme entwickelt worden, welche diese Strukturen mittels künstlicher Intelligenz berechnen können. Herausragend ist dabei das Programm AlphaFold2, welches von Deepmind entwickelt wurde. Dieses ist als „open Source“ verfügbar. Es hat eine Präzision bei der Generierung von Proteinstrukturen entwickelt, die anderen Ansätzen weit voraus ist.

Darüber hinaus ist es auch wichtig, Krankheitsausbrüche schnell zu lokalisieren und deren Relevanz in Echtzeit zu beobachten. Dies gilt sowohl für neue Erkrankungen (emerging) als auch sich von einer Region/Kontinent in eine andere Region/Kontinent ausbreitende Krankheiten (Transboundary). Dafür gibt es verschiedene, auf künstliche Intelligenz basierende Systeme. Diese nutzen Natural Language Processing (NLP) und Künstliche Intelligenz (KI) zur Analyse von täglich 500 Millionen Tweets, drei Millionen Nachrichten und Tausenden von wissenschaftlichen Artikeln zur Erkennung und frühzeitigen Berichterstattung über globale Krankheitsausbrüche und deren Verfolgung. Diese Beobachtungen erfolgen in Echtzeit und sind basierend auf Erkennungsalgorithmen, die sich ständig verbessern.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Impfung immer noch DIE wirksamste Methode gegen infektiöse Erkrankungen darstellt. Es sind Plattformen entwickelt worden, die eine vereinfachte Impfstoffentwicklung erlauben. Die heutige Herausforderung ist schnell Impfstoffe zu entwickeln. Dafür wurden und werden neue Technologien benutzt, um die Ausbreitung von neuen Erkrankungen schnell zu erkennen und zu begrenzen.