Zeitschrift: Jahresbericht / Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Rapport annuel / Académie suisse des sciences médicales = Rapporto annuale /Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: - (1989)

Artikel: Antiinfektiöse Immunität und neue Impfstoffe : Möglichkeiten und Grenzen

Autor: Zinkernagel, Rolf M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308359

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 05.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

ANTIINFEKTIÖSE IMMUNITÄT UND NEUE IMPFSTOFFE: MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN

ROLF M. ZINKERNAGEL

Impfung schützt den Wirt gegen zellzerstörende virale Infektionen, normalerweise indem eine geeignete humorale oder zellvermittelte Immunantwort angeregt wird. Erfolg der Immunabwehr wird vor allem bestimmt durch Verhindern der Replikation und Elimination des Virus, bevor es zuviele wichtige Wirtszellen zerstört hat; die epidemiologisch wichtigen akuten Viruserkrankungen bestimmen deshalb wesentlich die Schnelligkeit und Effizienz des Immunsystems. Die meisten erfolgreich angewandten Vakzinen sind aus Virusmutanten entwickelt worden, die nur eine milde oder inapparente Krankheit, aber aktive Immunität erzeugen. Sie verschieben wegen des immunologischen Gedächtnisses das Gleichgewicht zwischen Virus und Immunabwehr zugunsten der Abwehrlage. In Virusinfektionen durch nicht-zytopathologische Viren, d.h. durch Viren, welche die Wirtszelle nicht zerstören, ist die Immunabwehr eigentlich nicht obligatorisch nötig und lässt viel mehr Spielraum für ganz unterschiedliche Gleichgewichte zwischen Virus und Wirtsabwehr; die Schwere der Krankheitssymptome wird aber auch bei diesen Infektionen oft erst durch ein ungünstiges Gleichgewicht der Immunabwehr verursacht. Auch in diesen nicht-zytopathogenen Virusinfektionen bestimmen nämlich die Kinetik und das Gleichgewicht zwischen Virusverbreitung und Immunantwort die klinischen Symptome; je mehr Wirtszellen infiziert sind, desto mehr werden durch die Immunantwort zerstört werden.

In den vergangenen 10 Jahren sind verschiedene neue Impfstoffe modellhaft entwickelt worden. Sie verwenden einerseits gereinigte oder synthetische Peptide, die z.B. neutralisierende Virusdeterminanten tragen; anderseits werden virale Proteine oder Teile davon in replikationsfähige Trägersysteme gentechnologisch eingebaut, so dass diese harmlosen Trägerviren (z.B. Vakzinevirus, Adenoviren usw.) oder Bakterien (Salmonellen, BCG) die wichtigen zellulären und/oder humoralen immunologischen Schutzdeterminanten optimal im Wirt vermehren und eine ausgezeichnete Immun-

antwort anregen sollen. Beispiele dafür werden durch zwei Modellsysteme in der Maus illustriert, in welchen rekombinante Vakzineviren untersucht wurden, welche Gene des lymphozytären Choriomeningitisvirus (LCMV) oder des vesikulären Stomatitisvirus (VSV) enthalten. Diese beiden Modelle ermöglichen Analysen der beiden Zweige des spezifischen Immunsystems: Das LCM-Virus wird durch zytotoxische T-Zellen abgewehrt, und Antikörper spielen keine grosse Rolle. VSV-Infektion wird wie Tollwut weitgehend durch Antikörper verhindert, die Rolle der T-Zellen ist hier noch unklar.

Es war schon lange bekannt, dass Antikörper, wie z. B. virusneutralisierende Antikörper, die dreidimensionalen Strukturen von komplex gefalteten Proteinen und Kohlenwasserstoffmolekülen erkennen. In der Immunologie haben die vergangenen 15 Jahre jetzt gezeigt, dass für T-Zellen, die thymusabhängig und verantwortlich für zelluläre Immunantworten sind, ganz andere Erkennungsregeln gelten. Sie können fremde Antigene (auch virale Antigene) nur erkennen, wenn sie auf speziell dafür geeigneten «Präsentierstrukturen» auf der Zelloberfläche den T-Zellen dargereicht werden. Diese spezialisierten Zelloberflächenstrukturen sind die altbekannten sogenannten Transplantationsantigene. Diese tragen also einen «falschen» Namen, weil sie eben nicht die Funktion haben, die Organtransplantation zu verhindern, sondern als Präsentierstrukturen für die in der Zelle produzierten fremden (und eigenen) Antigenfragmente dienen. Zu dieser Erkenntnis hat wesentlich die molekularbiologisch-biochemische Aufklärung der dreidimensionalen Struktur dieser Präsentierantigene beigetragen, daneben aber auch Experimente, die zeigten, dass Antigenfragmente auf unterschiedliche Weise von den verschiedenen Arten von Transplantationsantigenen gebunden werden. Man spricht von Antigenfragmenten, weil nicht ganze Proteine, sondern nur Teile davon, d. h. Peptide bestehend aus ca. 5–20 Aminosäuren, an die Transplantationsantigene gebunden und von den T-Lymphozyten erkannt werden. Die Bindung ist relativ spezifisch, d. h. das Transplantationsantigen D kann ein bestimmtes Fragment binden, während das Transplantationsantigen B dies nicht kann. Da ohne Präsentation dieses Antigenfragment durch T-Zellen nicht erkannt werden kann, folgt, dass dieses Virusantigenfragment als Vakzine nur Individuen mit dem Transplantationsantigen D nützt, nicht aber den Individuen mit Transplantationsantigen B. Da es in einer genetisch heterogenen Bevölkerung sehr viele verschiedene allele Formen von Transplantationsantigenen gibt, kann jedes virale Antigenfragment nur von einem Teil der Bevölkerung erkannt werden. Das bedeutet, dass diese Art von Peptiden oder Trägervakzinen nur jeweils kleine Teile der Bevölkerung schützen könnten, ausser man rekonstruierte das ganze Spektrum von viralen Antigenen eines Virus in eine Reihe von Peptiden oder Trägerviren und verwendete diese gemeinsam. Die jetzt benutzten attenuierten Impfstämme

der Viren machen das auf unkompliziertere Weise heute besser, auch wenn es theoretisch möglich wäre, die gezeichnete Alternative auszuprobieren. Es muss hier aber betont werden, dass für die meisten üblichen menschenpathogenen Viren der Impfschutz effizient durch Antikörper vermittelt wird. Gegen diese Viren können ein Peptid oder ein Trägervirus, das die entsprechenden Strukturen in Zellen zu produzieren vermag, durchaus einen guten Impfstoff ergeben, falls die nötige Hilfe von T-Helferzellen die spezifischen B-Zellen anregen kann. Diese T-Hilfe unterliegt jedoch wieder den obenerwähnten einschränkenden Regeln der T-Zell-Erkennung von Antigenfragmenten, die auf Transplantationsantigenen präsentiert sind. Durch geschickte Kombination von allgemein gut immunogenen T-Helferzell-Determinanten mit den spezifischen Peptiden kann dieses Problem aber gelöst werden.

Eine zweite mögliche Einschränkung der Anwendbarkeit von gewissen neuartigen Vakzinen hat sich wie folgt bemerkbar gemacht: Bei Infektionen mit nicht-zellzerstörenden Viren, die unter bestimmten Bedingungen keine Krankheit verursachen, kann durch Impfung mit schwachen synthetischen Vakzinen eine Krankheit durch T-Zell-vermittelte Immunpathologie verstärkt auftreten, statt vermindert oder verhindert zu werden.

Zusammengefasst eröffnen synthetische und rekombinante Vakzinen ausgezeichnete Möglichkeiten, schützende Antikörper anzuregen; ihr Potential, T-Zell-vermittelten Immunschutz zu induzieren, wird hingegen durch die obligatorisch transplantationsantigenabhängige Präsentation qualitativ und quantitativ möglicherweise eingeschränkt. In den seltenen Fällen, wo nur T-Zellen allein den Impfschutz bieten, kann wahrscheinlich ein komplettes Gemisch aller (synthetischer oder in rekombinante Vakzineviren eingefügter) viraler Antigene den annähernd gleichen Schutz wie konventionelle attenuierte Vakzinen vermitteln. Die Konstruktion solcher komplexen Vakzinen ist heute möglich.

Literatur

1 Bell R. und Torrigiani G.: Progress towards better vaccines, S. 1–227. Oxford Univ. Press 1986.

2 Heber-Katz E. und Dietzschold B.: Immune response to synthetic herpes simplex virus peptides: The feasibility of a synthetic vaccine. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1986; 130: 51–64.

3 Lanzavecchia A.: Antigen presentation by B lymphocytes: A critical step in T-B collaboration. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1986; 130: 65–78.

4 Hany M., Oehen S., Schulz M., Hengartner H., Mackett M., Bishop D. H. L. und Zinkernagel R. M.: Anti-viral protection and prevention of lymphocytic choriomeningitis or of the local footpad swelling reaction in mice by immunisation with vaccinia-recombinant virus expressing LCMV-WE nucleoprotein or glycoprotein. Eur. J. Immunol. 1989; 19: 417–424.