



## Erforschung breit wirksamer Impfstoffkonzepte

**F.X. Heinz**

Vor kurzem ist in Science, einem der angesehensten Wissenschaftsjournale, ein Artikel über ein interessantes neues Impfstoffkonzept erschienen. Das Team um Bali Pulendran von der Stanford University in Kalifornien beschreibt darin eine Art der Immunisierung, bei der durch Stimulierung des sogenannten angeborenen Immunsystems in Kombination mit einer Antigen-spezifischen T-Zell-Antwort eine breite Immunität gegen so verschiedene Pathogene wie SARS-CoV-2, andere respiratorische Viren und bakterielle Erreger wie Staphylococcus aureus induziert werden konnte (Zhang et al., Science 2026). Dies wäre also eine alternative Herangehensweise zu den derzeit mit Erfolg verwendeten Pathogen-spezifischen Impfstoffen - zumindest unter bestimmten Umständen. Die Autoren propagieren die Evaluierung dieses Konzepts zur Entwicklung breit wirksamer Impfstoffe für den Menschen, das sich jedoch vorläufig noch im Tierversuchsstadium befindet. Solche Impfstoffe könnten zumindest eine Wintersaison lang vor verschiedensten respiratorischen Erregern schützen.

Was steckt dahinter? Epidemiologische Beobachtungen haben gezeigt, dass die BCG-Impfung (und zum Teil andere Lebendimpfungen) auch einen unspezifischen Schutz gegen nicht mit BCG verwandte Erreger vermitteln kann. Der zugrundeliegende Mechanismus war lange Zeit nicht völlig klar. Allerdings war bekannt, dass das angeborene Immunsystem bei diesem heterologen Schutz

eine zentrale Rolle spielt. Es vermittelt noch vor der Aktivierung der spezifischen, adaptiven Immunität einen unmittelbaren und breiten, jedoch nur kurz wirksamen Schutz vor Infektionserregern.

Die Stimulierung dieses sofort einsetzenden Mechanismus erfolgt über die Erkennung von konservierten Pathogen-assoziierten molekularen Mustern mittels Rezeptoren auf professionellen Immunzellen, wie z.B. Makrophagen, dendritischen Zellen oder neutrophilen Granulozyten. Diese Zellen besitzen zwar kein klassisches immunologisches Gedächtnis wie die spezifischen B- und T-Zellen, können aber durch epigenetische Veränderungen ihrer DNA so umprogrammiert werden, dass sie bei neuerlicher Stimulierung eine stärkere und länger anhaltende Reaktion auslösen können. Dieses Phänomen wird als trainierte Immunität bezeichnet.

Die Gruppe um Pulendran hatte bereits nachgewiesen, dass diese trainierte Immunität nur ein Teil der Erklärung für den beobachteten länger anhaltenden unspezifischen Schutz-Effekt der BCG-Impfung war. Vielmehr beruht der heterologe Schutz gegen verschiedene respiratorische Viren auf der koordinierten Wechselwirkung von Zellen des angeborenen Immunsystems mit Antigen-spezifischen T-Zellen (CD4+) sowie alveolaren Makrophagen und Lungenepithelzellen (Lee et al. Nature Immunology 2024). Dieses komplexe Zusammenspiel von angeborener und adaptiver Immunität mit Gewebs-Zellen wurde als integrierte Organimmunität (orig. engl.: ‚integrated organ immunity‘) bezeichnet.

In der nun vorliegenden neuen Publikation haben Pulendran und Kollegen die aus den BCG-Studien gewonnenen Erkenntnisse in einem definierten Immunisierungssystem erprobt, bei dem die induzierte Immunität nicht nur als Kollateraleffekt einer anderen, konventionellen Impfung untersucht wurde. Sie verwendeten zur Stimulierung des angeborenen Immunsystems - im Rahmen einer intranasalen Immunisierungsstudie in Mäusen - einen Cocktail von Agonisten ausgewählter Aktivierungs-Rezeptoren (Toll-like Rezeptoren - TLR 4, 7 und 8) in Kombination mit einem spezifischen Antigen (Ovalbumin) zur Induktion von Antigen-spezifischen CD4+-Zellen. Tatsächlich konnte auf diese Weise

ein robuster und bis zu 3 Monate anhaltender Schutz gegen SARS-CoV-2, Influenza, Staphylococcus aureus und Streptococcus pneumoniae induziert werden. Entscheidend für diesen Effekt war die gleichzeitige Stimulierung des angeborenen Immunsystems und die Aktivierung einer spezifischen T-Zell-Antwort. Bei einer Anwendung für Impfstoffe des Menschen könnte dieser erforderliche Beitrag des adaptiven Immunsystems über die Stimulierung bereits existierender Gedächtnis-Zellen erzielt werden. Da fast alle Menschen aufgrund früherer Infektionen und/oder Impfungen spezifische CD4+-Zellen gegen Erreger wie SARS-CoV-2, Influenza, VZV oder Masern besitzen, würde sich die Verwendung solcher Antigene als Bestandteil einer universellen Vakzine zur Induktion eines breit wirksamen antiviralen Programms anbieten.

In welchen Situationen könnte ein derartiges Konzept wertvoll sein? Besonders nützlich wäre ein ‚universeller Impfstoff‘ bei einer durch einen neuen oder wiederaufgetauchten Erreger hervorgerufenen Epidemie, um unmittelbar reagieren und die zeitliche Lücke bis zur Entwicklung spezifischer Impfstoffe schließen zu können. Bei der COVID-19 Pandemie hat es mehr als 300 Tage gedauert, bis die ersten Impfstoffe verfügbar waren. Aber auch unabhängig von einer Pandemiesituation könnte ein breit wirksamer und eine gesamte Wintersaison abdeckender Impfstoff, der einen Schutz gegen die typischen saisonalen Erreger vermittelt, von großem Wert sein.

Trotz aller potenziell positiven Aspekte ist die Übertragung dieser Studie von der Maus auf den Menschen vorläufig mit gewisser Vorsicht zu betrachten. Dies betrifft vor allem mögliche Nebenwirkungen durch einen Zustand konstanter Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch TLR-Agonisten. Es wird sehr aufwändiger klinischer Studien (insbesondere auch Dosierungsstudien) bedürfen, um zu zeigen, dass es durch das vorgeschlagene Konzept der Induktion einer integrierten Organimmunität nicht auch zu einer unerwünschten Häufung von Autoimmunerkrankungen oder anderen Krankheitsbildern in Verbindung mit chronischen Entzündungszuständen kommt. Es gilt also daher

auch hier: ‚The proof of the pudding is in the eating‘, und wir dürfen mit Interesse die Bemühungen zur Translation des vorgelegten Konzepts vom Tier auf den Menschen beobachten.