

# Forschung für moderne Impfstoffe an der TH Wildau

Lars Radke, Grit Sandig, Annika Lubitz, Ulrike Schließer, Hans Henning v. Horsten, Veronique Blanchard, Karolin Keil, Volker Sandig, Christoph Giese, Michael Hummel, Stephan Hinderlich & Marcus Frohme\*

## Die Impfstoffentwicklung

Die Entwicklung der Vakzination ermöglichte es, nicht nur die Symptome von Krankheiten zu behandeln, sondern bereits ihren möglichen Ausbruch zu verhindern. Einige Berichte weisen auf erste Versuche in China und Indien hin, die bereits 1000 v. Chr. begannen. Spätestens ab 1770, als bemerkt wurde, dass Melkerinnen gegen Menschenpocken immun geworden waren, nachdem sie die vergleichsweise harmlosen Kuhpocken überstanden hatten, wurden Menschen absichtlich mit Kuhpockenlymphe immunisiert. Der heutige Begriff Vakzin leitet sich daher vom lateinischen *vaccinus* „von Kühen stammend“ ab. Später wurde das Prinzip abgeschwächte oder abgetötete Erreger zu injizieren, u.a. durch Louis Pasteur auf andere Krankheiten übertragen. Seitdem ist es gelungen - einhergehend mit dem zunehmenden Wissen über die Erreger und die Funktionsweise des Immunsystems – eine Vielzahl von Impfstoffen zu entwickeln.



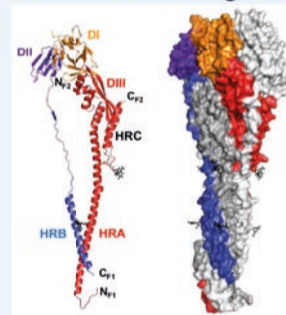
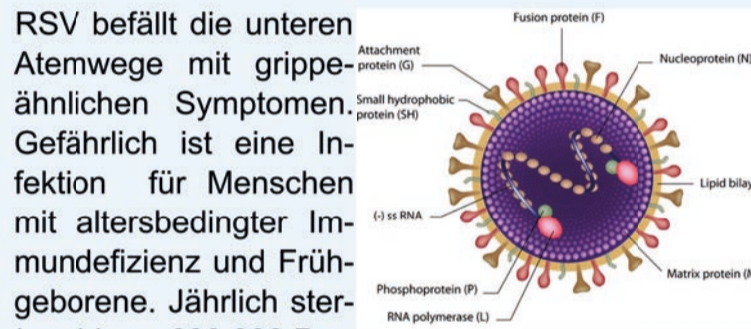
Louis Pasteur zählt zu den Gründervätern der Vakzinentwicklung. Er produzierte Impfstoffe aus Erregern in Laborkulturen und nicht aus frischen Isolaten infizierter Tiere.

## Moderne Vakzine

Heutige Impfstoffe bestehen häufig nur noch aus den immunologisch relevanten (immunogenen) Bestandteilen der Pathogene, z. B. Proteinen der Virus-hülle oder auch nur bakteriellen Toxinen. Diese Untereinheiten (engl. *subunit vaccines*) sind häufig zu klein, um eine ausreichende Aktivierung des Immunsystems zu erzeugen. Daher werden Wirkstoffverstärker, sogenannte *Booster* oder *Adjuvanzien*, angekoppelt. Diese *Booster* stehen immer wieder in der Diskussion als mögliche Ursache von Nebenwirkungen. In bisherigen Projekten wurde die Glykanstruktur (s. Box) des Fusionsproteins des Respiratorischen Synzytial Virus verändert, um eine natürlichere Wirkstoffverstärkung zu erreichen.

## Respiratorisches Synzytial Virus (RSV)

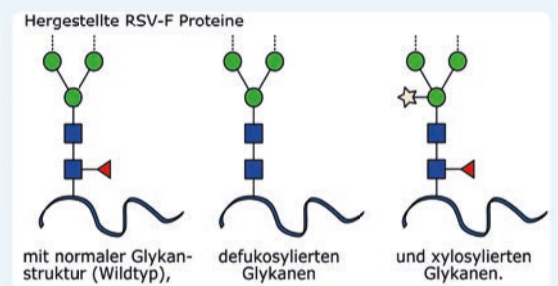
RSV befällt die unteren Atemwege mit grippe-ähnlichen Symptomen. Gefährlich ist eine Infektion für Menschen mit altersbedingter Immundefizienz und Frühgeborene. Jährlich sterben bis zu 600.000 Personen an den Folgen einer RSV-Infektion. Trotz intensiver Forschung ist ein präventiver Impfstoff nicht verfügbar.



Infizierte Zellen bilden das immunogene Fusionsprotein des Virus auf der Oberfläche und verschmelzen so mit ihren Nachbarzellen, wodurch sich das Virus im Körper verbreitet.

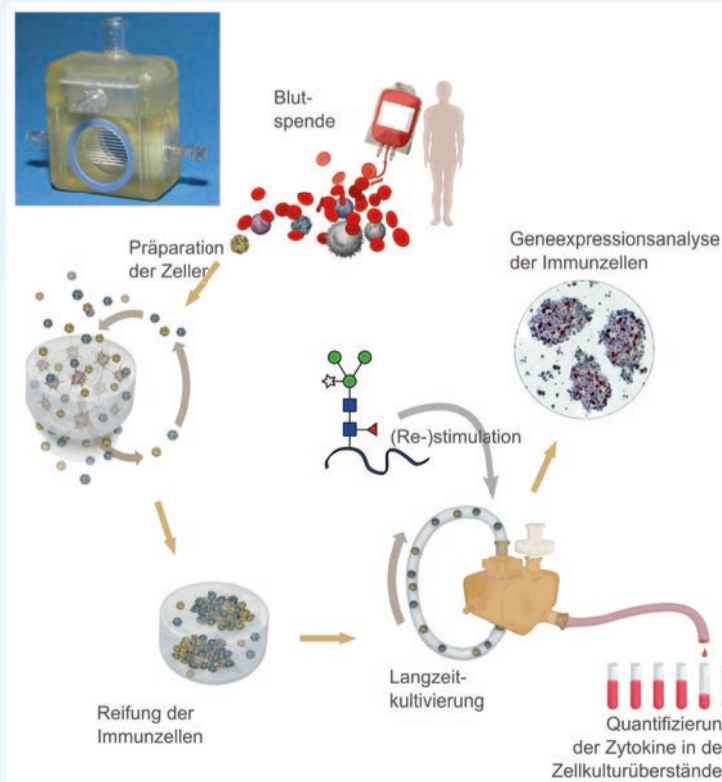
## Glykane

Glykane sind natürliche Zuckerstrukturen auf der Oberfläche von Proteinen und Fetten aller Lebewesen. Ihre Funktionen sind vielseitig und spielen u.a. bei der Erkennung von Pathogenen eine wichtige Rolle. Im Projekt wurden RSV-F Proteine mit veränderten Glykanstrukturen hergestellt, in welchen *Fukose* entfernt oder der pflanzliche Zucker *Xylose* hinzugefügt wurde.



## Analysen

Zum Test wurden RSV-F Impfstoffkandidaten mit veränderten Glykanstrukturen in der Hamsterzelllinie CHO (engl. Chinese Hamster Ovary) hergestellt. Mit diesen Molekülen wurden Immunzellen, die aus Blutspenden gewonnen wurden, in einem speziellen Bioreaktor stimuliert. Die von den Zellen abgegebenen Zytokine und auch die Zellen selbst wurden anschließend analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass durch die eingeführten Veränderungen in der Glykanstruktur das Immunsystem stärker und umfangreicher stimuliert werden konnte, als mit der auf natürliche Weise glykosylierten Variante.



## Ausblick

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse, welche die xylosylierte Impfstoffvariante gezeigt hat, ist die Herstellung des Impfstoffes in Pflanzen geplant. Aufgrund ihrer von Natur aus hohen Proteinbiosyntheserate bieten sich Leguminosen, wie bspw. Lupinen, besonders an.



Desweiteren wird an der Anpassung der Glykanstrukturen an die spezifischen Anforderungen des Immunsystems von älteren Menschen geforscht, da sich Impfstoffe in diesem Bevölkerungsteil bisher oft weniger effizient zeigten.

### Quellen

Louis Pasteur: [https://de.wikipedia.org/wiki/Datel:Louis\\_Pasteur\\_foto\\_av\\_Paul\\_Nadar\\_Criscio\\_edit.jpg](https://de.wikipedia.org/wiki/Datel:Louis_Pasteur_foto_av_Paul_Nadar_Criscio_edit.jpg)  
RSV Schema: [https://www.shutterstock.com/image-illustration/rsv-virus-labeled-149230253\\_8\\_11\\_2018](https://www.shutterstock.com/image-illustration/rsv-virus-labeled-149230253_8_11_2018)

Proteinmodelle RSV-Fusionsprotein: Swanson, KA et al. Structural basis for immunization with postfusion respiratory syncytial virus fusion F glycoprotein (RSV F) to elicit high neutralizing antibody titers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jun 7;108(23):9619-24. doi: 10.1073/pnas.1106536108.

Testschema und huALN-Reaktor: mit freundlicher Genehmigung der ProBioGen AG, Berlin  
Lupine: [https://berlin030.de/wp-content/uploads/2019/02/Blaue\\_Lupine\\_RN%2C3%B6n.jpg](https://berlin030.de/wp-content/uploads/2019/02/Blaue_Lupine_RN%2C3%B6n.jpg)  
Zugriff, wenn nicht anders beschrieben: 28.01.2019

## Publikationen auf diesem Gebiet:

- » Radke L. et al. In Vitro Evaluation of Glycoengineered RSV-F in the Human Artificial Lymph Node Reactor (2017), *Bioengineering* 4(3), 70.
- » Sandig G. et al. Engineering of CHO Cells for the Production of Recombinant Glycoprotein Vaccines with Xylosylated N-Glycans (2017), *Bioengineering* 4(2), 38.