

Charakterisierung der Immunantwort nach Impfung und/oder durchgemachter Infektion

Zur direkten Unterstützung der Aufgaben in den Bereichen der Impfstoffzulassung und Produktprüfung entwickeln wir Methoden zur Charakterisierung der zellulären und humoralen Immunantwort. Mittels dieser Methoden charakterisieren wir vergleichend die Immunantwort nach durchgemachter Infektion und/oder Impfung. Im Kontext der SARS-CoV-2-Pandemie fokussieren wir uns dabei derzeit insbesondere auf die Immunantwort gegen beta-Coronaviren. Neben der Titerbestimmung neutralisierender und nicht-neutralisierender Antikörper liegt ein Fokus auf der qualitativen Charakterisierung der Antikörperantwort mittels Epitopmapping und der Bestimmung der Stabilität von Antigen/Antikörper-Komplexen mittels Oberflächenplasmonenresonanz (surface plasmon resonance, SPR). Weiterhin beschäftigen wir uns mit der Kinetik der Immunantwort, ihrem zeitlichen Verlauf, ihrer Breite insbesondere hinsichtlich neu auftretender Varianten des Erregers sowie ihrer Restimulierbarkeit bspw. durch Booster-Impfungen. Ein weiterer wesentlicher Aspekt dieser Arbeiten sind Untersuchungen zur Sicherheit von Impfstoffen: Hier liegt unser Fokus auf der Identifizierung und Charakterisierung möglicher infektionsverstärkender Antikörper (antibody dependent enhancement, ADE) und von Mechanismen, die zu einer Verstärkung des Krankheitsverlaufs führen können (vaccine associated enhanced disease, VAED).

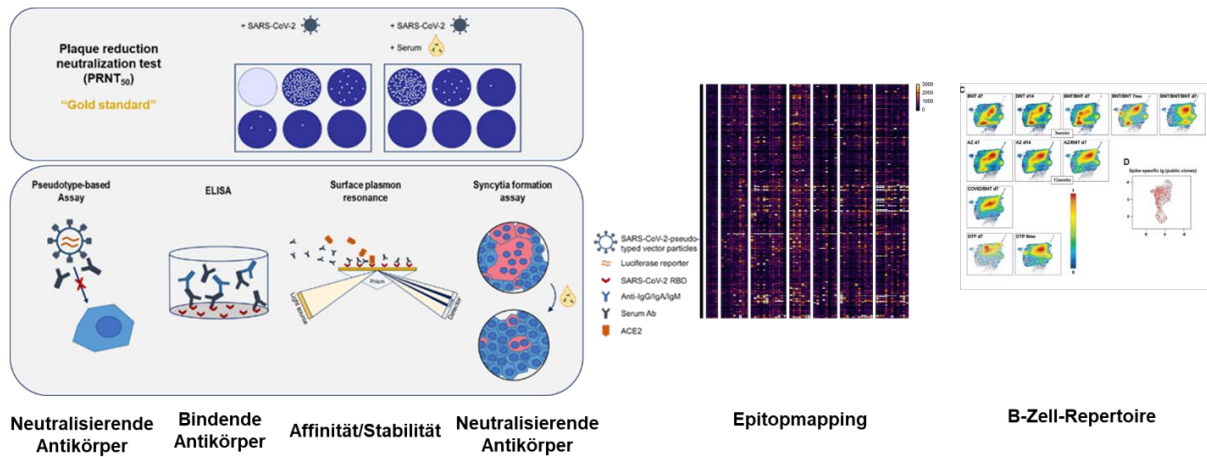


Abb.1 Übersicht über verschiedene experimentelle Ansätze zur Charakterisierung der Immunantwort nach Impfung und/oder durchgemachter Infektion. Quelle: Paul-Ehrlich-Institut

Entwicklung einer flexibel anpassbaren Impfstoffplattform für präventive und therapeutische Impfungen

Auf der Basis eines von uns identifizierten, Zellpermeabilität vermittelnden Peptids entwickeln wir eine neuartige Impfstoffplattform. Impfstoffplattformen bieten den Vorteil, rasch an neuartige Erreger angepasst werden zu können, was den Entwicklungs- und ggf. Zulassungsprozess deutlich verkürzen kann. Der von uns gewählte Ansatz ist geeignet, eine robuste zelluläre und humorale Immunantwort auszulösen. Der Ansatz basiert auf modifizierten Kapsiden des Hepatitis-B-Virus, die so verändert wurden, dass sie durch den Einbau des zellpermeablen Peptidmotivs zellpermeabel sind und weiterhin über einen Adapter flexibel mit den jeweils interessierenden Antigenen beladen werden können.

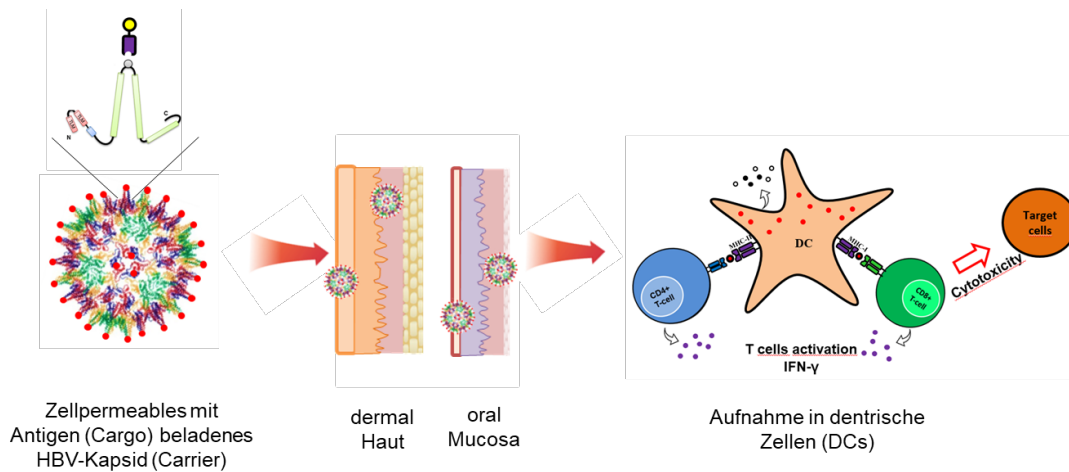


Abb. 2 Impfstoffplattform auf der Basis zellpermeabler Kapside, die als Antigen-träger wirken und über einen Adapter flexibel mit unterschiedlichen Antigenen beladen werden können. Die hochgeordnete Antigenstruktur an der Oberfläche fördert eine robuste Antikörperantwort, die Membranpermeabilität ermöglicht das Eindringen in Antigen-präsentierende Zellen und so eine robuste T-Zellantwort. Quelle: Paul-Ehrlich-Institut

Dies führt zu virusähnlichen Partikeln (virus like particles, vlp), die an ihrer Oberfläche das jeweilige Antigen in hochgeordneter Form tragen und so dem Immunsystem präsentieren. Dies fördert besonders das Auslösen einer humoralen Immunantwort (Antikörperantwort). Aufgrund der Zellpermeabilität können diese Antigen-beladenen Trägerpartikel effizient in Antigen-präsentierende Zellen (antigen-presenting cells, APCs) eindringen, dort kann das Antigen immunoproteasomal zu Peptiden prozessiert werden, die dann an der Zelloberfläche präsentiert werden, um so die zelluläre Immunantwort, insbesondere die CD8⁺-T-Zellen, zu stimulieren. Diese Antigen-spezifischen T-Zellen können dann Zielzellen, die das Antigen produzieren, erkennen und zerstören bzw. durch Ausschüttung von Interferonen die Virusreplikation hemmen. Dies stellt eine wesentliche Grundlage für die rasche Eliminierung von Infektionserregern dar, bietet aber auch die Möglichkeit, chronisch infizierte Zellen zu eliminieren. Letzteres erlaubt den Einsatz dieser Plattform auch für therapeutische Vakzine. Hier arbeiten wir insbesondere an der Entwicklung einer therapeutischen Impfung gegen chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), woran derzeit weltweit ca. 300 Mio. Menschen leiden und jährlich etwa eine Mio. Menschen versterben.