

Neue Impfstrategie gegen Durchfallerkrankungen entwickelt

Infektiöse Darm- und Durchfallerkrankungen fordern auch heute noch weltweit viele Todesopfer, darunter jährlich über eine halbe Million Kinder unter 5 Jahren. Nun haben Berner Forschende des Instituts für Infektionskrankheiten (IFIK) unter der Leitung von Siegfried Hapfelmeier eine Strategie entwickelt, die ein bisheriges Problem von Impfungen gegen diese Erkrankungen lösen könnte.

Infektiöse Darm- und Durchfallerkrankungen gehören mit jährlich 1,5 Millionen Opfern zu den fünf häufigsten Todesursachen weltweit. Derzeit könnten nur maximal 30% aller Fälle durch zugelassene Impfstoffe verhindert werden. Impfungen täuschen dem Körper eine Infektion vor, indem abgeschwächte oder nicht vermehrungsfähige Krankheitserreger, oder ihre Bestandteile, in den Körper eingeschleust werden. So werden sie vom Immunsystem erkannt, das schützende Antikörper bildet und ein Immungedächtnis entwickelt.

Das Dilemma der Darmimmunologie

Gegen Durchfallerreger besteht der wirksamste Immunschutz darin, das Darmimmunsystem zu aktivieren. «Zahllose Strategien durch orale Impfstoffe scheitern aber an einem zentralen Dilemma der Darmimmunologie», sagt Siegfried Hapfelmeier vom Institut für Infektionskrankheiten (IFIK) der Universität Bern. Dabei rufen Darmkrankheitserreger generell stärkere und andersartige Immunantworten hervor als die nicht-krankmachenden Mikroben, die zu Trillionen den Darm friedlich bevölkern. Das Problem ist, dass abgeschwächte, gut verträgliche Impfstämme vom Immunsystem ebenfalls nicht als Bedrohung wahrgenommen werden und daher meist wenig wirksam sind. Wirksamere, weniger vollständig abgeschwächte Varianten sind dagegen oftmals nicht gut verträglich.

Der Gruppe um Siegfried Hapfelmeier ist es nun gelungen, einen Lösungsweg aus diesem Dilemma aufzuzeigen: Sie wiesen nach, dass die erwünschten immunisierenden und die unerwünschten entzündlichen Eigenschaften eines typischen Durchfallerregers grundsätzlich voneinander trennbar sind - der Schlüssel zur Entwicklung wirksamer und gut verträglicher Impfstoffe. Die Studie wurde im Journal «Nature Communications» veröffentlicht.

Angriffslustig, aber nicht vermehrungsfähig

Die Forschenden erzeugten eine genetisch modifizierte Variante des häufigen Durchfallerregers *Salmonella typhimurium*, die dem natürlichen Bakterium gleicht - bis auf einen Stoffwechseldefekt, der es ihm unmöglich macht, sich autonom zu reproduzieren. «Dadurch verhalten sind die Erreger zwar zunächst aggressiv und dringen in Darmschleimhautzellen ein, können sich darin jedoch nicht vermehren oder im Körper weiter ausbreiten», erklärt Hapfelmeier. Entsprechend kommt es im Mausmodell zu keinerlei Entzündungsreaktion. Das spezifische Immunsystem reagiert dennoch stark, auch unabhängig von diesen Krankheitszeichen, mit der Ausbildung schützender Antikörper. Eliminieren die Forschenden jedoch durch gezielte Mutation die Fähigkeit dieser Bakterien, in Körperzellen einzudringen, verloren diese ihre schützende immunisierende Wirkung.

«Bemerkenswert ist auch, dass ein Eindringen lebensfähiger Bakterien in tiefere Gewebsschichten für einen Immunschutz unnötig ist», sagt Hapfelmeier. Laut den Forschenden liesse sich der beschriebene Ansatz im Prinzip auch auf andere bakterielle Durchfallerreger, wie zum Beispiel

Campylobacter oder *Shigella*, übertragen.

Angaben zur Publikation:

Simona P. Pfister, Olivier P. Schären, Luca Beldi, Andrea Printz, Matheus D. Notter, MohanaMukherjee, Hai Li, Julien P. Limenitakis, Joel P. Werren, Disha Tandon, Miguelangel Cuenca, Stefanie Hagemann, Stephanie S. Uster, Miguel A. Terrazos, Mercedes Gomez de Agüero, Christian M. Schürch, Fernanda M. Coelho, Roy Curtiss 3rd, Emma Slack, Maria L. Balmer & Siegfried Hapfelmeier: Uncoupling of invasive bacterial mucosal immunogenicity from pathogenicity, Nature Communications (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15891-9>