

Tuberkulose-Impfstoff stärkt Immunsystem

Studie der Universitäten Bonn und Nijmegen erklärt, wie die BCG-Impfung die Anfälligkeit für Infektionen senkt

Ein vor 100 Jahren entwickeltes Tuberkulose-Vakzin macht Geimpfte auch für andere Infektionen unempfindlicher. Dieser Effekt ist lange bekannt, nicht jedoch, wodurch er verursacht wird. Wissenschaftler der Universitäten Nijmegen und Bonn haben nun mit Kollegen aus Australien und Dänemark eine mögliche Antwort auf diese Frage vorgelegt. Ihre Ergebnisse sind auch vor dem Hintergrund der Covid-19-Pandemie interessant: Momentan wird in mehreren Studien der Einsatz des Impfstoffes zur Verhinderung schwerer Verläufe bei Risikogruppen wie Krankenhaus-Personal und Älteren getestet. Die Studie erscheint in der Zeitschrift „Cell Host & Microbe“.

Der BCG-Impfstoff (das Kürzel steht für Bacillus Calmette-Guérin) ist das einzige Vakzin, das einen wirksamen Schutz gegen Infektionen mit dem Tuberkulose-Bakterium vermittelt. Seit seiner ersten medizinischen Verwendung im Jahr 1921 wurde er bis heute milliardenfach eingesetzt. Dabei zeigte sich eine unerwartete Begleiterscheinung: Geimpfte erkrankten nicht nur weitaus seltener an Tuberkulose, sondern auch an anderen Infektionen. Ein Beispiel stammt aus dem westafrikanischen Guinea-Bissau: Dort war die Sterblichkeit geimpfter Neugeborener um fast 40 Prozent geringer als die ungeimpfter Altersgenossen.

Ein ähnlicher Effekt wurde inzwischen auch bei anderen Impfstoffen beobachtet – fast ausschließlich solchen, deren Basis lebendige Erreger bilden. Experten sprechen auch von „trainierter Immunität“. Weitgehend unbekannt ist aber noch, warum dieser Trainings-Effekt über Jahre fortbestehen kann – also selbst dann noch nachweisbar ist, wenn die Immunzellen, die zur Zeit der Impfung im Blut zirkulierten, schon lange gestorben sind. Gerade beim Menschen fehlten dazu detaillierte Untersuchungen – eine Lücke, die die aktuelle Studie ein Stück weit schließt: „Wir haben 15 Freiwillige mit dem BCG-Vakzin geimpft und zum Vergleich fünf weiteren Personen ein Placebo verabreicht“, erklärt Prof. Dr. Mihai Netea vom Radboud university medical center im niederländischen Nijmegen. „Dann haben wir den Betroffenen 3 Monate später sowohl Blut als auch Knochenmark entnommen.“

Dabei zeigten sich zwischen beiden Gruppen einige auffällige Unterschiede. So schütteten die Immunzellen im Blut von Geimpften deutlich mehr Entzündungsbotsstoffe aus. Diese so genannten Zytokine verstärken die Schlagkraft der Immunabwehr; beispielsweise rufen sie andere Abwehrzellen zur Hilfe und dirigieren sie an den Ort der Infektion. Darüber hinaus waren in den Immunzellen von Geimpften ganz andere Gene aktiv als in der Placebo-Gruppe – vor allem solche, die für die Zytokin-Produktion benötigt werden.

Leichterer Zugriff auf Gene für die Infektionsabwehr

Es gibt im Blut viele verschiedene Sorten von Abwehrzellen. Produziert werden sie alle im Knochenmark. Dort wachsen die so genannten hämatopoetischen Stammzellen – die „Mütter“ aller Immunzellen. Auch in ihnen verändert sich durch die BCG-Impfung das genetische Programm; und zwar langfristig. „Wir haben festgestellt, dass nach der Impfung bestimmte Erbanlagen leichter zugänglich werden und dadurch von den Zellen öfter abgelesen werden können“, erklärt Prof. Dr. Andreas Schlitzer vom LIMES-Institut der Universität Bonn.

Bildlich gesprochen, enthält jede menschliche Zelle in ihrem Kern eine riesige Bibliothek mit Zehntausenden von Büchern, den Genen. Um ein bestimmtes Molekül herzustellen – zum Beispiel ein Zytokin –, schlägt die Zelle seine Bauanleitung in dem entsprechenden Buch nach. Doch nicht jedes der Bücher kann so einfach entliehen werden: Manche stehen normalerweise unter Verschluss. Die BCG-Impfung gibt nun einige dieser Bücher frei, und das vermutlich für viele Monate oder Jahre. Dazu zählen unter anderem solche, die für eine vermehrte Zytokin-Produktion benötigt werden. „Das erklärt, warum die Vakzinierung langfristig zu einer verstärkten Immunantwort führt“, sagt Netea. „Sie sind also vermutlich die Basis dafür, dass der Trainings-Effekt so lange fortbesteht.“

Interessant ist zudem ein weiterer Aspekt: Die meisten der freigegebenen Bücher – also der Gene, die nach der Impfstoff-Gabe leichter zugänglich werden – werden zusätzlich durch ein Molekül namens HNF kontrolliert. Dieser „hepatic nuclear factor“ sorgt dafür, dass die Immunzellen ihre neu gewonnene Macht „mit Augenmaß“ nutzen – dass sie also etwa nur dann Zytokine ausschütten, wenn tatsächlich ein Erreger vorhanden ist, der bekämpft werden muss. „Möglicherweise lässt sich diese Erkenntnis therapeutisch nutzen, um die trainierte Immunität gezielt zu manipulieren“, erläutert LIMES-Forscher Prof. Schlitzer.

Die Ergebnisse sind auch vor dem Hintergrund der aktuellen Covid-19-Epidemie von Interesse. Denn Wissenschaftler hoffen, dass sich eine BCG-Impfung positiv auf die Erkrankung auswirken könnte. Das trainierte Immunsystem kann zwar vermutlich nicht die Ansteckung mit dem Virus verhindern, aber möglicherweise das Risiko eines schweren Verlaufs reduzieren. Vor allem das besonders gefährdete medizinische Personal könnte davon profitieren. Mehrere groß angelegte medizinische Studien gehen dieser Frage momentan nach, darunter zwei am Radboud university medical center Nijmegen und eine andere an der Universität Melbourne, die ebenfalls Partner des aktuellen Projekts ist.

Bis die Ergebnisse vorliegen, empfiehlt die WHO aber keine Massensimpfungen mit dem BCG-Vakzin – auch um die Versorgung in Tuberkulose-Regionen nicht zu gefährden. Mit mehr als einer Million Opfern jährlich belegt Tuberkulose auf der Liste der weltweit tödlichsten Infektionskrankheiten den Spitzenplatz.

Publikation: Branko Cirovic, L. Charlotte J. de Bree, Laszlo Groh, Bas A. Blok, Joyce Chan, Walter J.F.M. van der Velden, M.E.J. Bremmers, Reinout van Crevel, Kristian Händler, Simone Picelli, Jonas Schulte-Schrepping, Kathrin Klee, Marije Oosting, Valerie A.C.M. Koeken, Jakko van Ingen, Yang Li, Christine S. Benn, Joachim L. Schultze, Leo A.B. Joosten, Nigel Curtis, Mihai G. Netea und Andreas Schlitzer: BCG vaccination in humans elicits trained immunity via the hematopoietic progenitor compartment; Cell Host & Microbe; DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.014