

## Wirkverstärker im Vergleich – Adjuvanzien von Impfstoffen unterscheiden sich erheblich in Wirkungsweise und -stärke

**Wirkverstärker in Impfstoffen - Adjuvanzien - entfalten ihre Wirkung durch Anregung von angeborenem und erworbenem Immunsystem. Eine Forschungsgruppe unter Federführung des Paul-Ehrlich-Instituts und des Friedrich-Loeffler-Instituts hat in einem Modellsystem mit kultivierten menschlichen Immunzellen den vielfältigen Einfluss unterschiedlicher Adjuvanzien, die in Impfstoffen verwendet werden, auf Immunzellen analysiert. Die Erkenntnisse können für die Beurteilung von Adjuvanzien im Kontext der Impfstoffentwicklung und -regulation genutzt werden. Über die Ergebnisse berichtet PNAS in seiner Online-Ausgabe vom 24.9.2021.**

Adjuvanzien sind Bestandteile vieler inaktivierter und Subunit- Impfstoffe. Sie werden als Hilfsmittel eingesetzt, um im Körper der geimpften Person die Immunantwort auf Antigene zu verstärken (Wirkverstärker). Antigene sind Bestandteile des Erregers, die bei einem Impfstoff vom Immunsystem erkannt und Schutz vor der Infektionskrankheit erzeugen sollen. Das Immunsystem bildet nach der Impfung schützende Antikörper und spezifische Immunzellen (T-Zellen) gegen diese Antigene, sodass das Immunsystem bei Kontakt mit dem „echten“ Erreger diesen erkennt und bekämpft.

Während beispielsweise bei Lebendimpfstoffen wie dem Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Kombinationsimpfstoff kein Adjuvans erforderlich ist, weil das Immunsystem ausreichend stark auf die abgeschwächten und ungefährlichen Impf-Varianten der Erreger reagiert, ist dies bei einer Reihe von sogenannten inaktivierten Impfstoffen und Subunit-Impfstoffen, die abgetötete Krankheitserreger oder Bestandteile davon enthalten, anders: Hier wäre die Immunantwort ohne Adjuvans zu schwach, um einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten. Adjuvanzien sind daher ein unverzichtbarer Bestandteil in vielen Impfstoffen. In jüngerer Zeit steigt die Zahl von Neuentwicklungen bei den Adjuvanzien stetig.

Um weitere Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit bereits genutzter Wirkverstärker zu gewinnen sowie neuartige Adjuvanzien zuverlässig einschätzen zu können, hat ein Forschungsteam um Dr. Laura Roßmann und Prof. Ger van Zandbergen, Leiter der Abteilung Immunologie des Paul-Ehrlich-Instituts und Univ.-Prof. an der Universitätsmedizin Mainz, gemeinsam mit Dr. Max Bastian, Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald-Insel Riems, sowie Forscherinnen und Forschern des Pasteur-Instituts Paris, Frankreich, des Pasteur-Instituts Korea und des Leibniz-Instituts Jena die Wirkungsweise verschiedener Klassen von Adjuvanzien untersucht und verglichen.

Hierzu etablierte das Forschungsteam ein Modellsystem bestehend aus menschlichen Immunzellen, die sie zuvor aus Blutspenden isoliert hatten, und untersuchte die Wirkungsweise von zehn Adjuvanzien auf die beiden Säulen des Immunsystems – das angeborene und das erworbene Immunsystem.

Konkret wurden die Untersuchungen an kultivierten dendritischen Zellen, die eine zentrale Rolle bei der Einleitung der Immunantwort spielen, und an Kokulturen von dendritischen Zellen und Lymphozyten (weiße Blutkörperchen: B-, T- und NK-Zellen) vorgenommen. Nach Zugabe jeweils eines Adjuvans wurde die Veränderung der Aktivität und Funktionalität der Immunzellen untersucht.

Auf diese Weise wurden zehn verschiedene Adjuvanzien getestet.

Die Adjuvanzien stimulierten die Immunzellen unterschiedlich stark und wiesen hierbei ein individuelles Wirkungsprofil auf. So stimulierten einige Adjuvanzien die dendritischen Zellen direkt, andere konnten dendritische Zellen dagegen besser unter Beteiligung der Lymphozyten aktivieren. Wieder andere Adjuvanzien zeigten gar keinen aktivierenden Effekt auf dendritische Zellen.

Die Forschungsgruppe stellte darüber hinaus fest, dass sogar Adjuvanzien, die den gleichen Immunrezeptor ansteuern, trotzdem große Unterschiede im Hinblick darauf aufwiesen, welche Botenstoffe (Zytokine und Chemokine) durch die Rezeptoranbindung ausgeschüttet wurden. Die getesteten Adjuvanzien steuerten die Toll-ähnlichen Immunrezeptoren (Toll-like receptors, TLR) TLR4, TLR7 und TLR8 an.

Besonders auffällig war die starke Stimulation der CD4- bzw. CD8-positiven T-Zellen, die für die zelluläre Immunabwehr körperfremder Strukturen zuständig sind. Für TLR7- und TLR7/8-bindende Adjuvanzien wurde zudem eine starke Stimulation Antikörper-produzierender B-Zellen nachgewiesen.

Es ist bekannt, dass mRNA – wie sie derzeit zum Schutz gegen COVID-19 eingesetzt wird – die Rezeptoren TLR7/TLR8 aktivieren kann. Hier zeigte einzelsträngige, Lipid-verpackte RNA eine starke immunmodulierende Wirkung, mit einem Wirkungsmuster ähnlich dem eines weiteren, im Projekt verwendeten TLR7/TLR8-bindenden Adjuvans.

„Unsere Forschungsarbeiten liefern wichtige Erkenntnisse, die wir für eine zuverlässige Beurteilung der immunmodulierenden Eigenschaften von Adjuvanzien nutzen können. Die von uns verwendeten Parameter können dazu dienen, weitere Kriterien für die Wirkungsweise und Sicherheit von Adjuvanzien zu definieren und zu kontrollieren. Dies kann bei der Entwicklung von Impfstoffen und der regulatorischen Kontrolle sehr hilfreich sein“, erläutert Prof. Ger van Zandbergen die Bedeutung der aktuellen Forschungsarbeiten.

### **Originalpublikation:**

Rossmann L, Bagola K, Stephen T, Gerards AL, Walber B, Ullrich A, Schülke S, Kamp C, Spreitzer I, Hasan M, David-Watine B, Shorte S, Bastian M, van Zandbergen G (2021): Distinct single component adjuvants steer 1 human DC-mediated T cell polarization via Toll-like receptor signaling towards a potent antiviral immune response.

Proc Natl Acad Sci U S A Sep xx [Epub ahead of print].

DOI: doi.org/10.1073/pnas.2103651118

### **Weitere Informationen:**

<https://www.pnas.org/content/118/39/e2103651118> – Abstract des Papers

<https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2021/17-wirkverstaerker-adjuvanzien-impfs...> – Diese Pressemitteilung auf den Seiten des Paul-Ehrlich-Instituts