

Zika und Gelbfieber: Impfstoffe ohne Ei

Einige Flaviviren lassen sich künftig hoch konzentriert in Bioreaktoren vermehren

Die Versorgung mit einigen lebenswichtigen Impfstoffen könnte in Zukunft sicherer werden. Ein Team um Forscher des Max-Planck-Instituts für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg entwickelt Methoden, mit denen sich Viren für Impfstoffe in deutlich höherer Konzentration vermehren lassen als bislang. Die Forscher produzieren die Krankheitserreger dabei in Zellkulturen in kleinen Bioreaktoren. Derzeit werden für die Herstellung von Impfstoffen jährlich noch etwa eine halbe Milliarde Hühnereier benötigt, was einige Probleme mit sich bringt.

Bei der Produktion von Impfstoffen kommt es häufig zu Komplikationen und Engpässen. Da die Herstellung Jahre im Voraus geplant werden muss, haben geänderte Impfempfehlungen, Qualitätsmängel oder auch ökonomisches Kalkül der wenigen Unternehmen im Impfstoffmarkt weitreichende Folgen für die Versorgung mit den schützenden Substanzen. So verkündete das US-amerikanische Center for Disease Control im April 2017, dass der einzige lizenzierte Impfstoff gegen Gelbfieber in den Vereinigten Staaten bis Ende 2018 nicht mehr verfügbar sein würde. Als Alternative wurde zwar ein Mittel angeboten, das in den USA nicht lizenziert ist, bei einer Epidemie kann die eingeschränkte Verfügbarkeit eines wirkungsvollen Impfstoffes aber gefährlich werden. Während einer Gelbfieberepidemie in Angola und im Kongo etwa infizierten sich im Jahr 2016 tausende Menschen mit der Krankheit. Der Impfstoff-Vorrat der Weltgesundheitsorganisation wurde damals so knapp, dass die Helfer Gefährdete mit nur einem Fünftel der üblichen Dosis impfen mussten.

Ein kombinierter Ansatz für die optimale Virenproduktion

Ein Team um Yvonne Genzel und Alexander Nikolay vom Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme arbeitet daran, dass solche Probleme künftig nicht mehr auftreten. Die Forscher kombinieren gleich mehrere Ansätze, um Flaviviren, zu denen unter anderem der Erreger von Gelbfieber zählt, unter optimalen Bedingungen zu produzieren. Zunächst vermehren sie in einem mit Nährlösung gefüllten Bioreaktor tierische Zellen, die den Viren als Wirte dienen.

Die Zellen vermehren sich dabei in Suspension, also in der Nährlösung schwimmend. An den Bioreaktor angeschlossen ist ein Gerät, das einen Teil der Lösung regelmäßig ansaugt und zurückpumpt. Ein Modul, in dem sich Dutzende für das Nährmedium durchlässige Membranschläuche befinden, hält die Zellen zurück, filtert jedoch verbrauchte Nährlösung und Abfallstoffe aus dem Reaktor heraus. Während dieses Perfusionsprozesses ermittelt eine Sonde ständig die Konzentration der Zellen, woran die Versorgung mit frischem Nährmedium angepasst wird. So erreichen die Forscher im Bioreaktor Zellkonzentrationen, die bis zu 75 Mal höher sind als der sonst übliche Standard.

Anschließend infizieren die Forscher die Zellen mit Gelbfieber-Viren. Dabei nutzen sie einen weiteren Kunstgriff, um eine möglichst hohe Viruskonzentration zu erreichen. Die Wissenschaftler verwenden nämlich einen Erreger, den sie vorher daran angepasst haben, sich besonders gut in den tierischen Zellen zu vermehren.

Höhere Viruskonzentrationen als bei jedem bisher bekannten Verfahren

„Unsere Fortschritte sind sehr vielversprechend“, sagt Yvonne Genzel, die am Magdeburger Max-Planck-Institut ein Team in der Arbeitsgruppe Bioprozesstechnik leitet. „Die neue Perfusionsmethode ermöglicht es, Viren auf kleinem Raum in extrem großer Menge zu erzeugen. Wir haben damit für Zika und Gelbfieber höhere Viruskonzentrationen erreicht, als sie jedes bisherige Verfahren liefern konnte.“ Perfusionsmethoden könnten vor allem dann gut geeignet sein, große Mengen von Viren zu produzieren, wenn die Virenausbeute pro Zelle sehr gering ist. „Es wäre gut, wenn diese Technik bald auch von Impfstoffherstellern in großem Maßstab eingesetzt würde“, erklärt Udo Reichl, der Direktor am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme ist und die Arbeitsgruppe Bioprozesstechnik leitet. „Die Methode sollte es ermöglichen, die Produktion flexibler an den Bedarf anzupassen und für schwierig zu vermehrende Viren endlich einen effizienten und ökonomischen Herstellungsprozess zu finden.“

Flaviviren werden meist über Stechmücken auf den Menschen übertragen und lösen Infektionskrankheiten aus, die, wie das Gelbfieber, tödlich verlaufen können. Eine Infektion mit Flaviviren lässt sich derzeit nicht heilen, Medikamente lindern nur die Symptome. Impfungen können jedoch vor einigen der Erreger schützen.

Seit 1937 gibt es bereits einen Lebendimpfstoff gegen Gelbfieber, doch seit die ersten Produktionsprozesse etabliert wurden, hat sich die Herstellungsmethode nicht grundlegend verändert. Noch immer vermehren Pharmaunternehmen die Viren in Hühnerembryos. Aus Viren ohne krankmachenden Eigenschaften, stellen sie dann Lebendimpfstoffe her. Zum einen benötigen sie dafür von Fremdstoffen und anderen Erregern unbelastete Eier, zum anderen dauert die Produktion eines Impfstoffs auf diesem Weg etwa 12 Monate.

Viren für zehn Millionen Impfdosen nach zwei Wochen

Mit der neuen Herstellungsmethode vermehren sich in einem Bioreaktor mit einem Liter Fassungsvermögen dagegen bereits in zwei Wochen so viele Gelbfieber-Viren, wie für zehn Millionen Impfdosen benötigt werden. „Leider können die Viren nicht direkt durch die Hohlfasermembran geerntet werden, da die Membran mit der Zeit verstopft“, sagt Yvonne Genzel. „Deshalb sind wir dabei auch andere Perfusionssysteme ohne Membran zu testen.“

Ihr Team untersucht zudem, wie die Perfusionsmethoden mit anderen Erregern wie etwa dem Grippevirus, dem japanischen Enzephalitis-Virus und dem Modified-Vaccinia-Ankara-Virus funktionieren. Letzteres ist ein vielversprechender Kandidat, um in der Gentherapie genetisches Material in die Zellen von Lebewesen einzuschleusen. In der Krebsbehandlung werden extrem hohe Viruskonzentrationen benötigt, damit Ärzte mithilfe dieser Methode bisher unheilbare Tumore therapieren können. Wenn sich die Perfusionsmethode in den geplanten Untersuchungen bewähren sollte, könnten Viren also für viele Anwendungen leichter verfügbar werden.

Originalveröffentlichung

Alexander Nikolay, Arnaud Léon, Klaus Schwamborn, Yvonne Genzel, Udo Reichl

Process intensification of EB66® cell cultivations leads to high-yield yellow fever and Zika virus production

Applied Microbiology and Biotechnology, 08. August, 2018

[Quelle DOI](#)