

Impfung gegen knifflige Keime

Die Wissenschaftler am Institut für Veterinär-bakteriologie forschen an Krankheitserregern, die sich im Labor nur schwer oder gar nicht züchten lassen. Im Mittelpunkt steht dabei die Frage nach der Herstellung wirksamer Impfstoffe.

VON ANNETTE SCHNEIDER

Das Bakterium *Eperythrozoon suis* kann man bislang nur im lebenden Tier, nämlich im Schwein vermehren. Der Keim verursacht bei Schweinen die Eperythrozoonose, eine Krankheit, bei der das Blut massenhaft mit den Bakterien überschwemmt wird. In Deutschland und Österreich wird die Eperythrozoonose immer häufiger diagnostiziert. «In der Schweiz ist die Krankheit offensichtlich kein Problem», meint Professor Max Wittenbrink, Direktor des Instituts für Veterinär-bakteriologie der Universität Zürich. Für ihn und seine Arbeitsgruppe ist in diesem Fall jedoch nicht vorrangig die klinische Bedeutung wichtig, sondern die Forscher wollen die Frage beantworten: «Mit welchen Strategien kann man gegen Krankheitserreger, die sich im Labor nicht züchten lassen, einen wirksamen Impfstoff herstellen?»

Sichere Diagnostikverfahren und die Impfung sind unverzichtbar im Kampf gegen Krankheitserreger. Um diese Werkzeuge herzustellen, werden grössere Erregermengen in gereinigter Form benötigt. Eine Hürde gleich zu Anfang, denn *Eperythrozoon* lässt sich nicht züchten. Viele Bakterien – darunter wichtige Krankheitserreger – wachsen auf künstlichen Nährböden. In kurzer Zeit sind so grosse Bakterienmengen verfügbar. «Salmonellen, wichtige Durchfallerreger bei Mensch und Tier, wachsen in einer künstlichen Nährflüssigkeit

sehr schnell, und bereits nach einem Tag stehen ausreichend Bakterien für weitere Analysen zu Verfügung», sagt Max Wittenbrink. Ganz anders dagegen *Eperythrozoon*. Für die Vermehrung dieses Erregers entwickelte Professor Karl Heinritzi vom Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines an der Universität München ein Verfahren, das in der Kooperation mit Zürich eingesetzt wird.

Eperythrozoon suis vermehrt sich sehr stark im Blut von Schweinen, denen die Milz chirurgisch entfernt wurde. Aus dem Blut dieser Schweine kann man das Bakterium dann aufreinigen. «Ein kompliziertes Verfahren, da man immer Versuchstiere benötigt. Und wenn nach den Aufreinigungsverfahren ein Zehntel der im Blut enthaltenen Erreger in reiner Form übrig bleibt, ist das schon viel», sagt Wittenbrink. Wirklich «rein» ist das gewonnene Material nicht. Stets sind Spuren von Proteinen und DNA des Schweines enthalten. Um DNA und Proteine von *Eperythrozoon* dennoch eindeutig zu identifizieren, gingen die Forscher folgendermassen vor: Sie zerlegten die aus dem Blut gereinigte DNA in kleine Stücke und verglichen Proben von infizierten und nicht infizierten Schweinen. DNA-Fragmente, die nur beim infizierten Schwein vorkommen, müssen von *Eperythrozoon* stammen.

Auch bei den Genprodukten, den Proteinen, führten vergleichende Analysen zum Erfolg: Proteine, die sich nur beim infizierten Schwein finden, stammen von *Eperythrozoon*. Auf der Basis der analysierten *Eperythrozoon*-DNA konnte bereits ein PCR-Verfahren für die Diagnostik entwickelt werden. Mit den bislang gefundenen Proteinen stellen die Forscher monoklonale Antikörper her, die nur an *Eperythrozoon*-Proteine

Institut für Veterinär-bakteriologie

Das Institut für Veterinär-bakteriologie (IVB, Leitung Prof. Max Wittenbrink) bildet Studierende der Tiermedizin in Bakteriologie, Mykologie sowie – in Zürich und Bern – im Fachgebiet Geflügelkrankheiten aus. In der Abteilung für Molekulare Infektionsmedizin werden intrazelluläre Bakterien erforscht. Ziel ist es, die Diagnostik zu verbessern und für diese Bakterien neue Impfstrategien wie die DNA-Vakzinierung zu erproben. Die diagnostische Abteilung mit ihrem nach ISO/IEC 17025 akkreditierten Labor untersucht ein breites Spektrum an mikrobiologischen Proben für die Kliniken

der veterinärmedizinischen Fakultät, für Tierarztpraxen sowie für kantonale Veterinärämter. Im Jahr bearbeitet das Labor etwa 5000 Proben. Die Situation spezieller bakterieller Tierseuchen überwachen zwei am IVB angesiedelte Nationale Referenzzentren. Hier werden jährlich zusätzlich 4000 Einsendungen aus der gesamten Schweiz unter anderem auf Erreger von Geflügel- und Kaninchenseuchen getestet.

Internet: www.vetbact.unizh.ch
E-Mail: ivb@vetbact.unizh.ch

binden, sodass man damit Eperythrozoon gezielt aus dem Blut von infizierten Schweinen isolieren kann. Ziel weiterer Untersuchungen ist die Suche nach Erregerstrukturen, die sich für die Impfstoffentwicklung eignen.

Diesem Ziel sind die Bakteriologen bei einer anderen Gruppe von Bakterien, den Chlamydien, näher gekommen. Chlamydien sind wichtige Krankheitserreger bei Mensch und Tier. Bei Schafen und Ziegen verursachen sie seuchenhafte Aborte (siehe Artikel Seite 44), zu deren Verhütung neue Impfstrategien entwickelt werden sollen. Die Forschungsarbeiten sind schon weiter fortgeschritten, weil Chlamydien im Gegensatz zu Eperythrozoon im Labor gezüchtet werden können. Ein wichtiger Zellwandbestandteil der Chlamydien ist mittlerweile sehr gut untersucht: das Major Outer Membrane Protein, kurz MOMP. Auch die genetische Information für das MOMP ist bekannt. Alle Resultate weisen darauf hin, dass MOMP ein interessanter Impfstoffkandidat ist.

Das MOMP ermöglicht den Chlamydien, sich an Körperzellen zu binden und in diese einzudringen. Ein Impfstoff, der die Immunabwehr des Körpers gegen MOMP stimuliert, könnte diesen wichtigen ersten Schritt der Chlamydieninfektion blockieren. Für einen solchen Impfstoff wird das MOMP in reiner Form benötigt. «Wir stellen das MOMP mittlerweile rekombinant her und verfügen dadurch über sehr gut definierte hochreine Präparate», berichtet Projektleiter Ludwig Hoelzle. Erste Tests verliefen viel versprechend: Labortiere bilden nach Impfung mit rekombinantem MOMP Antikörper, die an das MOMP von intakten Chlamydien binden.

Neue Impfstrategien verfolgen ein anderes Ziel. Impfstoff ist nicht mehr das Chlamydien-MOMP, sondern nur noch die genetische Information, das MOMP-Gen oder ompA-Gen, das an den Impfling verabreicht wird. «Genetische Impfstoffe haben grosse Vorteile», erklärt Hoelzle. «Wie bei einer natürlichen Infektion werden die Antikörper- und die zellvermittelten Immunmechanismen gleichermaßen stimuliert.»

Die Bakteriologen am Tierspital bearbeiten derzeit mehrere Strategien der genetischen Impfung. Das ompA-Gen wird in ein Plasmid, ein ringförmiges DNA-Molekül aus Bakterien, eingebaut und dem Impfling verabreicht. Die ge-

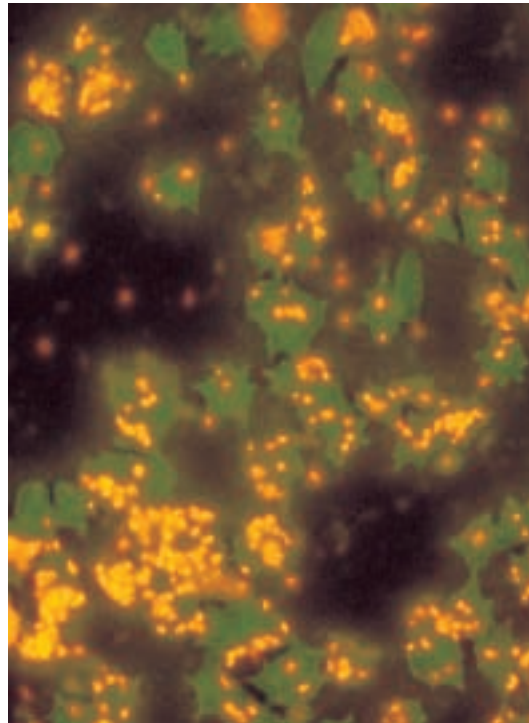


Bild: Karl Heinrich

Angefärbter Blutausschuss eines Schweines: Im Lichtmikroskop sind massenhaft Eperythrozoon-Bakterien als gelbe rundliche Partikel erkennbar. Sie können bei Schweinen allergische Hautreaktionen und Blutungen verursachen.

netische Information für das MOMP wird in Körperzellen abgelesen, von den Zellen wird MOMP gebildet und dem Abwehrsystem präsentiert. Eine zweite Strategie ist die Entwicklung und der Einsatz von gentechnisch veränderten Viren als Vehikel für das ompA-Gen, das dann mit dem Virusgenom in Körperzellen gelangt.

Bei der Virusvermehrung wird das ompA-Gen abgelesen, und die virusinfizierte Wirtszelle bildet MOMP. «Wenn man genetisch defekte Viren verwendet, die in der Wirtszelle nur einen Vermehrungszyklus durchlaufen, so genannte Pseudovirionen, dann wird MOMP zwar nur vorübergehend produziert. Die Pseudovirionen können sich aber im Organismus nicht ausbreiten – ein positiver Aspekt für die Sicherheit dieser Impfstoffe», sagt der Bakteriologe. Ob diese Strategie erfolgreich ist, wird zurzeit untersucht. Bisher sieht es gut aus: Zellkulturen produzieren nach Infektion mit rekombinantem Virus bereits fleissig MOMP.

«Vor der Anwendung von genetischen Impfstoffen müssen noch viele Fragen, insbesondere hinsichtlich der Sicherheit, geklärt werden», meint Ludwig Hoelzle. Ihre Wirkungsweise ist bislang erst in Ansätzen aufgeklärt, und eines der vielen möglichen Risiken besteht darin, dass die genetische Information des Impfstoffes in das Erbgut des Empfängerorganismus eingebaut wird und diesen schädigen kann.

Annette Schneider ist freie Journalistin.