Torben Knuschke. Foto: Vladimir Unkovic

Influenzavirus-Infektionen sind weltweit verbreitet und stellen eine immer wiederkehrende gesundheitliche Gefahr dar. In Deutschland treten sie über das Jahr wellenförmig verteilt, regelmäßig in den Wintermonaten, meist nach dem Jahreswechsel, auf. Innerhalb dieser jährlichen Grippewellen werden laut Schätzungen des Robert-Koch-Institutes fünf bis 20 Prozent der Bevölkerung infiziert. Weltweit gibt es laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) jährlich schätzungsweise eine Milliarde Influenza-Infektionen. Dieser Beitrag behandelt Fragen der Impfstoffentwicklung und alternative Therapiemöglichkeiten.

Influenzavirus – gefährliche Wandlungsfähigkeit

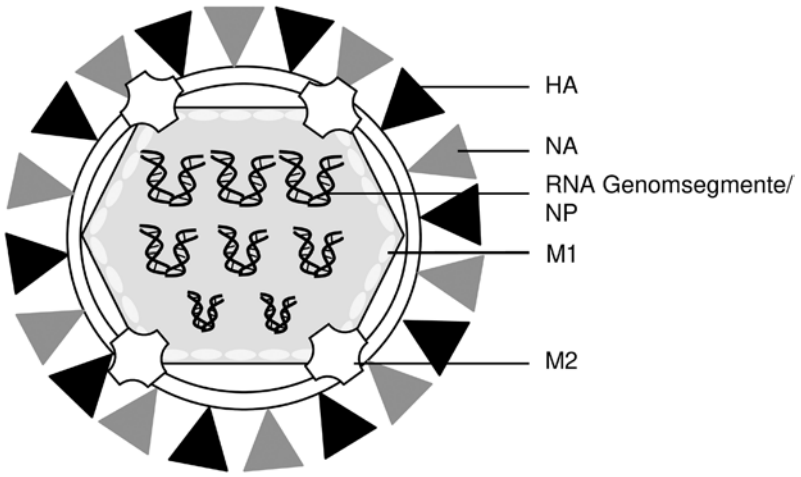
Hürden bei der Impfstoffentwicklung und die Rolle des angeborenen Immunsystems als alternativer Ansatzpunkt für neue Therapien

Von Torben Knuschke

Das Influenzavirus gehört zu der Familie der Orthomyxoviridae und wurde erstmals 1933 von den Wissenschaftlern Smith, Andrews und Laidlaw in London beschrieben. Man unterscheidet die Virustypen A, B und C, wobei der Typ A weiter in Subtypen unterteilt wird, die nach den Oberflächenproteinen Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) benannt werden (Abb. 1). Von diesen spitzenförmigen Oberflächenproteinen sind 18 verschiedene HA- und neun NA-Varianten bekannt. Bei den Influenza-A-Typen ergibt sich dann daraus zum Beispiel der Virustyp H1N1 oder H3N4. Typ B wird dagegen in die zwei bekannten Linien Yamagata oder Victoria untergliedert. Typ C spielt für den Menschen eine eher untergeordnete Rolle, da Infektionen mit diesem Virustyp sehr milde und unproblematische Krankheitsverläufe auslösen. Während Influenza-A-Viren außer im Menschen auch in anderen Säugetieren sowie Vögeln vorkommen, sind die Typen B und C hauptsächlich für den Menschen pathogen.

So funktioniert die Grippe

Die Erbinformation (Genom) des membranumhüllten Virus besteht aus acht einzelnen und voneinander unabhängigen RNA-Gensegmenten. Das Ziel des Virus sind die sogenannten Epithelzellen. Diese Zellen bedecken die Oberfläche der Atemwege. Die Influenzaviren binden sich mithilfe des HA an spezielle Sialinsäurerezeptoren der Epithelzellen und dringen in diese ein, um ihr Genom freizusetzen. Das virale RNA-Genom übernimmt dann in



(1) Vereinfachte Darstellung eines Influenza-A-Viruspartikels. Das segmentierte RNA-Genom besteht aus acht einzelnen, voneinander unabhängigen Segmenten, die bei Co-Infektion einer Zelle mit zwei unterschiedlichen Virusvarianten untereinander ausgetauscht werden können. Auf der Lipidhülle sitzen die Subtyp-bestimmenden Hämagglutinin (HA)- und Neuraminidase (NA)-Proteine. Die Matrixproteine 1 und 2 (M1, M2) sowie das Genom-assoziierte Nukleoprotein (NP) sind intern lokalisiert.
Quelle: eigene Darstellung

der Zelle die Steuerung der Stoffwechselprozesse. Dadurch kommt es zu einer massenhaften Produktion von Influenzaviren. Für die anschließende Freisetzung der neugebildeten Viruspartikel ist NA nötig. Etwa acht Stunden nach der Infektion der Zelle platzen die Epithelzellen auf und die Viren werden freigesetzt und können weitere Epithelzellen infizieren. Die ursprüngliche Zelle geht dabei zugrunde. So sterben innerhalb weniger Stunden sehr viele Zellen ab, was zum letztendlichen Krankheitsbild beiträgt. Durch kleinste Tröpfchen beim Husten oder Niesen verbreitet sich die Infektion von Mensch zu Mensch. Besondere Gefährdung geht daher von größeren Menschenansammlungen aus, zum Beispiel am Arbeitsplatz, in der Schule oder in öffentlichen Verkehrsmitteln. Das klinische Bild einer Influenzavirus-Infektion wird gemeinhin auch als Grippe bezeichnet. Eine Grippe beginnt mit der Infektion der oberen Atemwege und verursacht mitunter plötzliches Fieber, Husten und Muskel- oder Kopfschmerzen bei den Betroffenen. Hierbei können in jedem Lebensalter schwere Verlaufsformen und Komplikationen auftreten, diese betreffen jedoch vorwiegend ältere (>60 Jahre) sowie jüngere (<3 Jahre) Patient*innen und solche mit chronischen Grunderkrankungen. Bei schweren Verlaufsformen kann sich die Infektion auch auf die unteren Atemwege ausbreiten und dort zu einer viralen Lungenentzündung (Pneumonie) führen. Gefährliche Komplikationen ergeben sich zudem aus bakteriellen Sekundärinfektionen, die das angegriffene Lungengewebe im Laufe der Influenza-Infektion besiedeln können.

Grippe, historisch betrachtet

Influenzavirus-Infektionen sind weltweit verbreitet und stellen eine immer wiederkehrende gesundheitliche Gefahr dar. In Deutschland treten sie über das Jahr wellenförmig verteilt, regelmäßig in den Wintermonaten, meist nach dem Jahreswechsel, auf. Innerhalb dieser jährlichen Grippewellen werden schätzungsweise fünf bis 20 Prozent der Bevölkerung infiziert[1] (Robert Koch-Institut, kurz: RKI). Weltweit gibt es laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) jährlich schätzungsweise eine Milliarde Influenza-Infektionen. Die Intensität und das Ausmaß einer Grippewelle kann von Jahr zu Jahr erheblich schwanken. Mit dafür verantwortlich ist die starke Mutationsfähigkeit des Virus. Saisonal verändern Influenzaviren ihre antigenen Eigenschaften durch punktuelle Mutationen ihres Genoms (Antigendrift) oder Neukombinationen ganzer Genomsegmente durch den Austausch zwischen verschiedenen Influenzavirusvarianten (Antigenshift). Letzteres kann zum Beispiel bei Co-Infektionen der gleichen Wirtszelle mit zwei unterschiedlichen Influenza-A-Viren auftreten. Ein Antigenshift kann zu schweren Pandemien führen. Der schwerste bisher bekannte Fall einer Influenza-Pandemie ist bekannt als die „Spanische Grippe“ aus dem Jahr 1918, die bis 1920 mindestens 40 Millionen Menschen weltweit das Leben kostete. Alleine im damaligen Deutschen Reich sollen 426.000 Menschen der „Spanischen Grippe“ zum Opfer gefallen sein. Dies entspricht ungefähr der Einwohnerzahl von Mainz und Oberhausen zusammen. Vermutet wird, dass sich diese besonders tödliche Virusvariante durch eine Kreuzung eines Vogelgrippevirus mit einer menschlichen Virusvariante entwickelte. Auch heute noch sind Kreuzungen von Vogel- oder Schweinegrippeviren mit humanen Varianten besonders in Asien zu beobachten, wo Mensch und Tier häufig in engem Kontakt leben. Gerade Vogelgrippeviren infizieren übermäßig Epithelzellen der unteren Atemwege, so dass eine besondere Gefahr für die Entstehung von schweren Pneumonien von ihnen ausgeht.

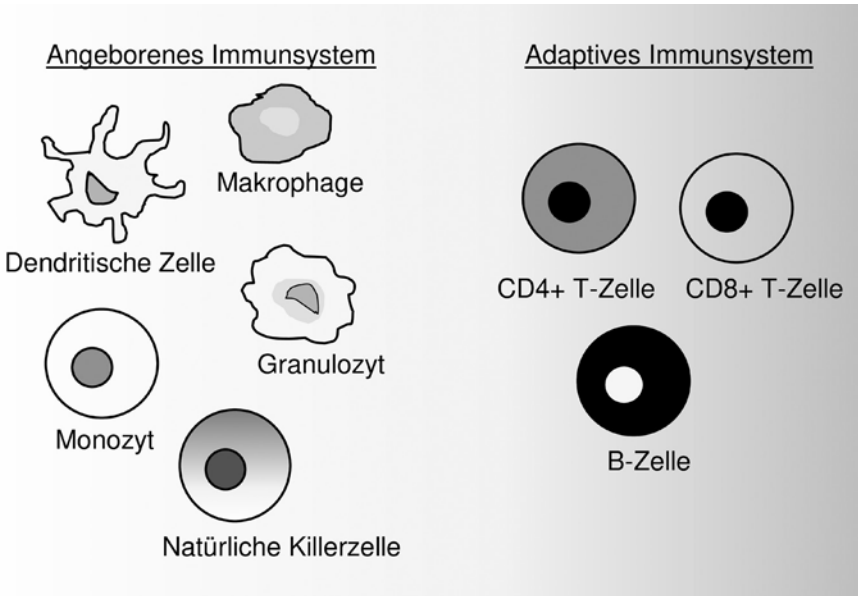
Obwohl der Medizin heute verbesserte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und sich auch die Lebensbedingungen der Menschen im Vergleich zu 1918 verändert haben, ergeben sich heute

andere große Herausforderungen, um schwere Influenza-Ausbrüche zu verhindern. Hierzu zählen zum Beispiel die zunehmende Mobilität der Gesellschaft sowie die Globalisierung. Diese Umstände ermöglichen es dem Virus, sich schneller über die gesamte Erde zu verbreiten. Nach der „Spanischen Grippe" traten auch in den Grippesaisons 1957/58 und 1968/69 Influenza-Pandemien auf, wenn auch mit erheblich geringeren Todeszahlen (jeweils ca. 1 Million weltweit). Die jüngste Influenza-Pandemie lässt sich auf die Saison 2009/10 zurückführen, bei der durch die Vermischung von Vogel-, Schweine- und Menschenvirussegmenten eine sehr infektiöse Virusvariante entstand und unter dem Begriff „Schweinegrippe" bekannt wurde. Besonders auffällig waren hier die vergleichsweise hohen Todeszahlen verursacht durch virale Pneumonien unter jungen Erkrankten (unter 60 Jahren). Da es sich um eine Neukombination aus drei verschiedenen Influenzaviren handelte, existierte in der Bevölkerung keine oder nur eine beschränkte Immunität. Daher ist grundsätzlich eine jährliche Grippeimpfung empfohlen, um vor einer Infektion und ihrer weiteren Verbreitung zu schützen. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt besonders älteren Menschen (>60), Menschen mit Grunderkrankungen sowie Personen mit erhöhter Gefährdung (beispielsweise medizinisches Personal) eine jährliche Impfung im Herbst.

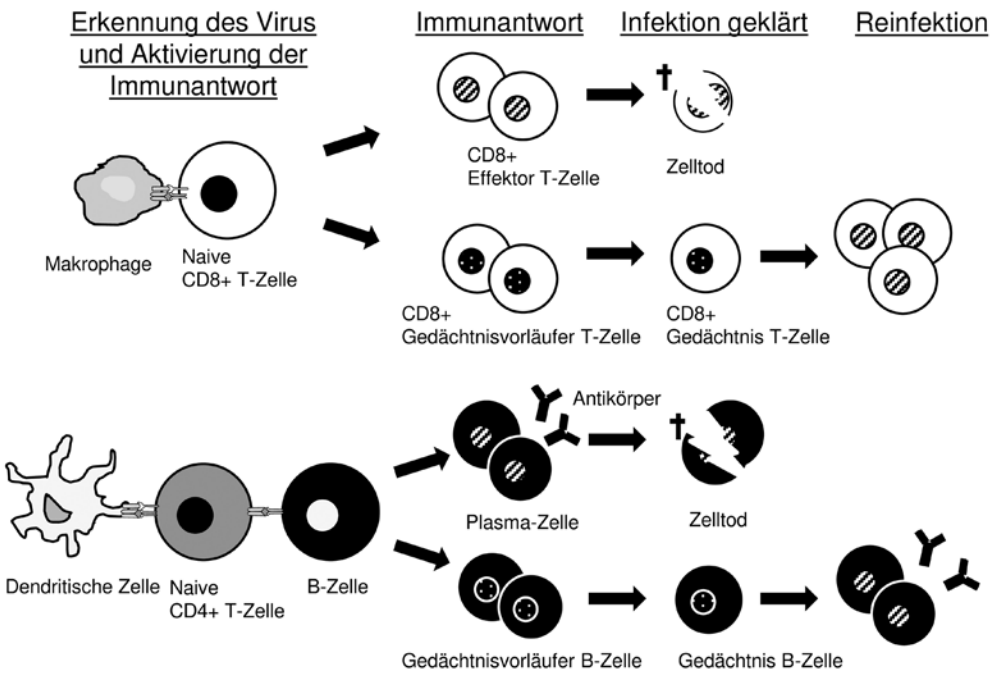
Grippeimpfung

Das Ziel einer Impfung ist es, ein immunologisches Gedächtnis aufzubauen. Wird ein Mensch mit einem Virus infiziert, so wird dieses zunächst von Zellen der angeborenen Immunantwort erkannt. Diese erste Barriere setzt sich aus weißen Blutkörperchen zusammen, den sogenannten Leukozyten (Abb. 2). Zu den angeborenen Immunzellen gehören unter anderem Granulozyten, Monozyten, Makrophagen sowie dendritische Zellen mit einem breiten Spektrum unterschiedlicher Funktionalitäten. Diese Zellen aktivieren wiederum die Zellen des adaptiven Immunsystems. Hierzu zählen die sogenannten B- und T-Lymphozyten. Diese Zellen können mit spezifischen Rezeptoren die Viren anhand von charakteristischen Strukturen, den Antigenen, erkennen. So werden schließlich Virus-infizierte Zellen erkannt und durch T-Zellen eliminiert oder zielgerichtete Antikörper von B-Zellen produziert, die an bestimmte Bereiche der viralen Partikel binden können und so das Eindringen in die Zielzelle verhindern. Bei Influenza verhindern Antikörper gegen Bereiche des HA-Proteins die Infektion weiterer Zellen. Ist das Virus vollständig aus dem Körper eliminiert, bilden sich die aktivierten Immunzellen zurück und bleiben dem Immunsystem als Gedächtniszellen für den Fall einer erneuten Infektion mit dem gleichen Virus erhalten. Bei einem eventuellen Zweitkontakt wird eine Neuinfektion im Idealfall komplett unterbunden beziehungsweise eine schnelle Kontrolle der Infektion erreicht (Abb. 3). Bei einer Impfung macht man sich diese Mechanismen zunutze. Abgetötete oder abgeschwächte Viren werden häufig in Kombination eines immunstimulierenden Adjuvans verabreicht, um eine Infektion nachzuahmen, ohne dass jedoch der Organismus wirklich krank wird. Trotzdem bildet der Körper eine Gedächtnisantwort gegen das Virus und ist vor einer tatsächlichen Infektion geschützt. Erzeugt wird mit dieser Methode hauptsächlich ein auf Antikörpern basierender Schutz.

Ein herkömmlicher Influenza-Impfstoff enthält normalerweise alle gerade zirkulierenden Virusvarianten, muss also jedes Jahr an die epidemiologische Situation angepasst werden. Die genaue Zusammensetzung wird von der WHO festgelegt. Für die aktuelle Saison 2019/20 sind das zum Beispiel mindestens die Stämme H1N1, H3N2, sowie Victoria87. Dass eine Impfung unter Umständen auch nicht ausreichend



(2) Übersicht der Zellen des Immunsystems. Die Zellen des angeborenen Immunsystems gelten als erste Abwehrbarriere bei viralen oder bakteriellen Infektionen. Darunter zählen zum Beispiel Makrophagen, dendritische Zellen, Monozyten und Granulozyten. Das adaptive Immunsystem steht in Verbindung mit den angeborenen Immunzellen und wird nachträglich aktiviert. Hier unterscheidet man B-Zellen von T-Zellen, wobei sich T-Zellen anhand der Oberflächenmoleküle CD4 und CD8 in weitere Subtypen unterteilen lassen.
Quelle: eigene Darstellung



(3) Schematische Darstellung der Immunantwort bei Infektion. Die Zellen des angeborenen Immunsystems erkennen das eingedrungene Virus und präsentieren dessen Antigene dem adaptiven Immunsystem. B- und T-Zellen erkennen Virusantigene mithilfe eines spezifischen Rezeptors und differenzieren sich in Effektor- oder Gedächtnisvorläuferzellen. Ist die Infektion aus dem Organismus beseitigt und erhalten die Immunzellen kein Signal mehr, leiten sie den programmierten Zelltod ein. Lediglich ausdifferenzierte Gedächtniszellen bleiben dem Immunsystem erhalten und können bei erneuter Infektion schnelle Gegenmaßnahmen einleiten.
Quelle: eigene Darstellung

ist, um sich vor einer Grippewelle zu schützen, zeigt die Grippesaison 2017/2018, die in Deutschland so gravierend wie seit einigen Jahren nicht mehr verlief und zu neun Millionen Influenza-bedingten Arztbesuchen führte, zwei Millionen mehr im Vergleich zur starken Grippesaison 2012/2013. Einer der Gründe hierfür war der unzureichende Impfschutz in der Bevölkerung, hervorgerufen durch zwei Faktoren: Zum einen durch eine relativ niedrige Impfquote (ca. 34,8 %) bei den besonders gefährdeten über 60-Jährigen (2016/2017, RKI); zum anderen durch die Impfung mit einem von den gesetzlichen Krankenkassen bezahltem trivalenten Impfstoff, der nicht die Yamagata-Linie des Influenza-Typs B enthielt und dadurch viele Menschen trotz Impfung an einer Grippe erkrankten. Daher wird zukünftig auch der quadrivalente Impfstoff, bestehend aus vier unterschiedlichen Grippeviren, von den Krankenkassen erstattet.

Dieser Fall zeigt, wie wichtig verbesserte und alternative Behandlungsmethoden sind, um besonders den gefährdeten Bevölkerungsgruppen im Ernstfall Hilfe leisten zu können. Unter dem Titel „Globale Influenza-Strategie 2019–2030“ hat die WHO daher einen konkreten Plan veröffentlicht. Darin enthalten ist zum Beispiel der Plan zur verstärkten Forschung, um neue und verbesserte Impfstoffe und Therapiemöglichkeiten zu entwickeln sowie ein für jedes Land individuelles, evidenzbasiertes Influenza-Programm für einen möglichen pandemischen Ausbruch vorzubereiten. Um den Impfschutz sowie die Wirkung einer Impfung über eine Grippesaison hinaus zu steigern, gibt es bereits vielversprechende Ansätze. Das Ziel einer dieser Ansätze könnte dabei sein, einen immunogeneren Impfstoff zu entwickeln, der ein stärkeres immunologisches Gedächtnis hinterlässt und einen sogenannten Kreuzschutz erzeugt, der gegen mehrere Virusstämme gleichzeitig schützt. Normalerweise erzeugt eine herkömmliche Grippeimpfung mit abgetöteten Viren einen Antikörper-basierten Schutz gegen die Oberflächenproteine HA und NA. Da sich diese Proteine sehr schnell austauschen, ist dieser Schutz meist nur saisonal effektiv. Bei einem Kreuzschutz wird dagegen auch ein immunologisches Gedächtnis gegen interne Proteine wie das Genom-assoziierte Nukleoprotein (NP) oder die Matrixproteine 1 und 2 (M1/M2) aufgebaut. Im Vergleich zu HA und NA sind diese Virusproteine nicht sehr variabel. Hier schützen dann vor allem T-Gedächtniszellen gegen eine Infektion. Diese T-Zellen sind zum Beispiel in der Lage, anhand von Influenza-Antigenen Virus-infizierte Zellen zu erkennen, die Immunantwort zu verstärken oder infizierte Zellen abzutöten,

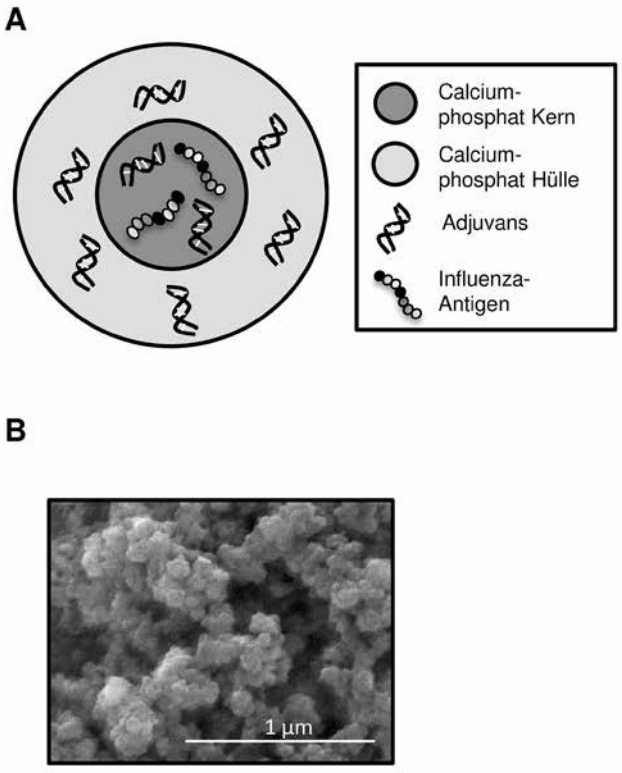
so dass sich das Virus nicht weiter verbreiten kann. In vorklinischen Tierexperimenten konnten wir mitunter zeigen, dass dies mit einem neuartigen Nanopartikel-basierten Impfstoff gelingen könnte. Auf Calcium und Phosphat (CaP)-basierende Nanopartikel lassen sich hervorragend mit Adjuvantien und T-Zell-Antigenen des Influenzavirus beladen (Abb. 4). Die Idee hinter diesem Ansatz beruht auf einer selektiven Auswahl an Virusantigenen für die Impfung, die einen Schutz gegen möglichst viele Varianten des Virus erreichen kann. Die Impfung von Versuchsmäusen mit diesen speziell funktionalisierten Nanopartikeln führte unter anderem zu einer gezielten Induktion von Influenzavirus-spezifischen zytotoxischen T-Gedächtniszellen, die das Virus im Infektionsfall schnell aus der Lunge eliminieren konnten[2]. Bei zytotoxischen T-Zellen handelt es sich um eine Untergruppe der T-Lymphozyten. Mithilfe von zytotoxischen Proteinen, unter anderem Perforin, Granzyme und Granulysin, sind diese Zellen bei Erkennung einer infizierten Zelle in der Lage, diese gezielt zu töten und die Verbreitung der Infektion zu unterbinden. Auch in einem HIV-verwandten Retrovirusmodell konnten wir diesen Nanopartikel-Impfstoff an das Retrovirus anpassen und einen effektiven T-Zell-vermittelten Impfschutz generieren[3].

Alternativen zur Impfung

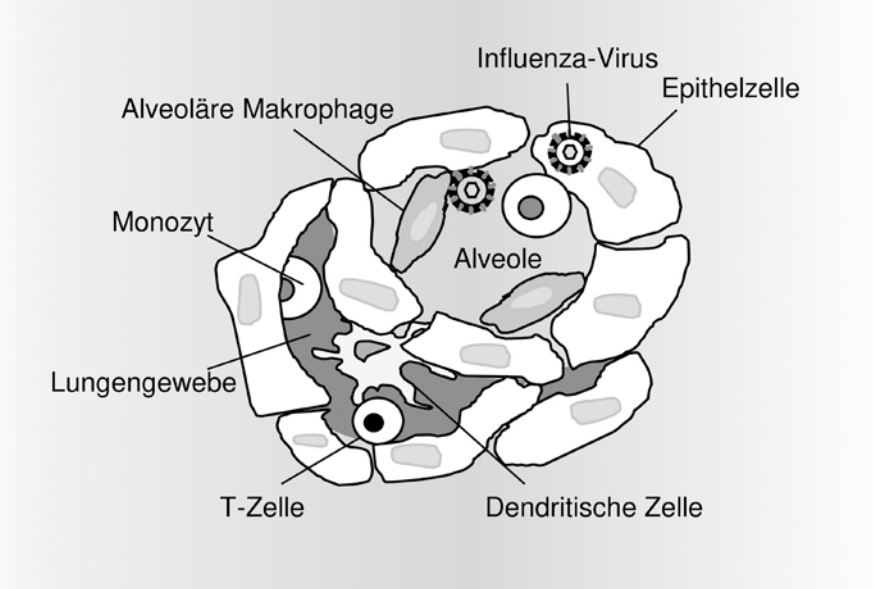
Neben einer Impfung stehen auch verschiedene therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, die auf die Aktivität der Neuraminidase abzielen und damit die Freisetzung der Viren aus der Zelle unterbinden sollen. Jedoch zeigt sich in den Mutationseigenschaften des Virus auch gleichzeitig der Schwachpunkt dieser Therapieoption, die bei möglichen mutationsbedingten Resistenzen nicht mehr wirksam ist. Daher wird nach weiteren Therapieansätzen geforscht, die helfen könnten, schwere Krankheitsverläufe zu kontrollieren.

Immuntherapie

Eine Möglichkeit besteht in der Immuntherapie, das bedeutet ein gezieltes Eingreifen in die Immunantwort auf eine Influenza-Infektion. Da die Lunge eine der größten Eintrittspforten für Fremdpartikel oder Mikroorganismen, wie Viren und Bakterien, darstellt, hat sie besondere Anforderungen an das Immunsystem. Um erfolgreich Mikroorganismen abwehren zu können, hat der Körper hier verschiedene Schutzmechanismen entwickelt. Dazu zählen vor allem das angeborene und das adaptive Immunsystem. Auch hier ist das angeborene Immunsystem dabei die erste Abwehrlinie gegen eindringende, schädliche Mikroorganismen. Monozyten können aus dem Blut in das Lungengewebe einwandern. Ihnen kommt zudem eine Sonderstellung zu, da sich aus ihnen dendritische Zellen oder Makrophagen entwickeln können. Makrophagen und dendritische Zellen sind dagegen auch bereits im Gewebe zu finden und dem ersten Kontakt mit eindringenden Mikroorganismen ausgesetzt. Diese Fresszellen sind ständig auf der Suche nach Mikroorganismen und bereit, diese schnell zu erkennen, zu neutralisieren und die nächsten Schritte der Immunantwort einzuleiten. Sie sind mit einem evolutionär konservierten Alarmsignal ausgestattet, das über verschiedene mustererkennende Rezeptoren, beispielsweise Strukturen von Mikroorganismen, erkennen und erste



(4) A) Schematische Darstellung von funktionalisierten Calciumphosphat (CaP)-Nanopartikeln als alternativer Influenza-Impfstoff. CaP-Nanopartikel bestehen aus einem mit viralen Antigenen- und Adjuvans-funktionalisiertem Kern, der mit einer weiteren Adjuvans-funktionalisierten Hülle stabilisiert wird. B) Elektronenmikroskopische Aufnahme von funktionalisierten CaP-Nanopartikeln. Die Größe eines einzelnen Partikels liegt bei etwa 100–150 Nanometern.
Quelle: eigene Darstellung, elektronenmikroskopisches Bild: Olga Rotan



(5) Schematisch vereinfachte Darstellung der Lokalisation der Immunzellen in der Lunge zu Beginn einer Infektion. Epithelzellen werden von Influenzaviren infiziert. Makrophagen sind die einzigen Immunzellen, die im Lumen der Atemwege und Alveolen zu finden sind. Daher sind sie die ersten Immunzellen, die mit dem Influenzavirus beziehungsweise Influenzavirus-infizierten Zellen in Kontakt kommen und dadurch nachhaltig die folgende Immunantwort beeinflussen.
Quelle: eigene Darstellung

Abwehrmaßnahmen einleiten kann. Darunter zählen zum Beispiel die Toll-ähnlichen Rezeptoren sowie der intrazelluläre Rezeptor Retinsäure-induzierbares-Gen-I (RIG-I), die in der Lage sind, virales Genom als fremd zu erkennen.

Die Lokalisation dieser Immunzellen unterscheidet sich in dem Atmungsorgan sehr, was auch für die fortlaufende Immunantwort auf ein eindringendes Virus oder Bakterium wichtig ist. In der Lunge lassen sich anatomisch zwei verschiedene Bereiche unterscheiden: der respiratorische Trakt, zu dem die Atemwege sowie auch die Luftröhre zählen, und das Lungenparenchym, das aus Millionen von Lungenbläschen (Alveolen) besteht, in denen der Gasaustausch mit den umliegenden Blutgefäßen stattfindet. Viele der genannten Immunzellen, inklusive der adaptiven Immunzellen, befinden sich hinter der Epithelzellbarriere, die das Lumen der Atemwege oder der Alveolen von dem Gewebe trennt (Abb. 5). Einzig Makrophagen sind auch innerhalb der Atemwege und Alveolen lokalisiert. Somit sind diese sogenannten alveolären Makrophagen zusammen mit den Epithelzellen, die ersten Zellen, die mit eindringenden Influenzaviren in Kontakt kommen und die nachfolgende Immunabwehr gegen das Virus maßgeblich beeinflussen. Diese ist geprägt durch ein Gleichgewicht der verschiedenen Immunzellen und ihren Funktionen am Infektionsort der Lunge. Die Suppression der Immunantwort durch alveoläre Makrophagen im gesunden Zustand verhindert eine Reaktion des Körpers auf ungefährliche Antigene, wie zum Beispiel Allergene. Dies erreichen die alveolären Makrophagen unter anderem durch die indirekte Induktion von sogenannten regulatorischen $CD4^+$-T-Zellen (Treg), indem sie den Tumorwachstumsfaktor-β (TGF-β) und das Vitamin-A-Derivat Retinsäure freisetzen. Diese beiden Faktoren spielen bei der Differenzierung von naiven $CD4^+$-T-Zellen zu Tregs eine wichtige Rolle. Tregs wiederum sind in der Lage, durch anti-inflammatorische Zytokine oder kontaktabhängige Mechanismen andere Zellen des Immunsystems in ihren Funktionen zu inhibieren und so die Immunantwort zu kontrollieren. Epithelzellen sind nicht nur das primäre Ziel des Influenzavirus, sondern auch gleichzeitig der Ausgangspunkt der Immunantwort. Denn absterbende, infizierte Epithelzellen, werden von den ansässigen alveolären Makrophagen aufgenommen, das Virus über das Rezeptor-basierte Alarmsystem erkannt und eine erste pro-inflammatorische Antwort mit Botenstoffen, sogenannten Zytokinen, ausgelöst. Diese ist geprägt von Zytokinen der Interferon Typ-I (Typ-I-IFN)-Familie sowie Chemokinen. Typ-I-IFN stärken die Funktionalität von Immunzellen und initiieren die Expression zahlreicher antiviraler Proteine durch umliegende Zellen, die der Infektion entgegenwirken. Es konnte in Experimenten an Versuchsmäusen beispielsweise gezeigt werden, dass bei Fehlen des IFN-I-Rezeptors normalerweise harmlose Influenza-Infektionen nicht kontrolliert werden können[4]. Die Funktionen dieser alveolären Makrophagen in den Atemwegen sowie anderer Immunzellen, wie dendritische Zellen, Monozyten etc. im umliegenden Gewebe, scheinen streng durch verschiedene molekulare Mechanismen geregelt, so dass die Immunantwort immer einem ähnlichen Muster folgt. Einer dieser Mechanismen beruht auf dem zellulären Oberflächenmolekül CD200 und seinem Rezeptor (CD200R)[5]. CD200R wird von vielen Immunzellen auf der Zelloberfläche ausgebildet und übermittelt bei Erkennung von CD200 ein inhibierendes Signal an die Immunzellen. Das von Epithelzellen in der Lunge ausgebildete CD200 kontrolliert also in gewisser Weise die Immunantwort bei Infektion. Besonders vor einer überschießenden Antwort der alveolären Makrophagen schützt dieser Mechanismus, da CD200R besonders von diesem Zelltyp ausgebildet wird. In Experimenten, in denen mit gene-

tisch veränderten Mäusen gearbeitet wurde, denen das CD200-Molekül fehlte, konnten die Mäuse das Influenzavirus durch eine vermehrte Anzahl an alveolären Makrophagen in den Atemwegen besser aus der Lunge klären. Ausgehend von den Makrophagen führte dies allerdings daraus resultierend zu einer erhöhten Entzündungsreaktion im Allgemeinen. Bei Infektion beeinflussen aktivierte Makrophagen durch Zytokine und Chemokine weitere Immunzellen. Unter Chemokinen versteht man Lockstoffe, die am Ort der Infektion produziert werden und weitere Immunzellen, wie neutrophile Granulozyten oder Monozyten, zum Infektionsherd rekrutieren. Nach der Erkennung des Influenzavirus schütten alveoläre Makrophagen unter anderem das Chemokin CCL2 aus. Monozyten werden so über den Chemokinrezeptor 2 aus dem Blut an den Ort der Infektion rekrutiert, wo sie an der Klärung der Infektion aktiv durch Zytokinsynthese und Produktion von zelltoxischem Stickstoffmonoxid teilnehmen. Fehlte nun CD200 als inhibierendes Signal für die Makrophagen, wurden Monozyten vermehrt rekrutiert und aktiviert. Diese erhöhte Entzündungsreaktion führte letztendlich zu immunpathologischen Schäden am Lungengewebe, so dass die Sterblichkeit der Mäuse trotz erhöhter Virusklärung zunahm. Dies stellt zum einen die wichtige koordinierende Rolle der alveolären Makrophagen bei der Influenza-Infektion heraus sowie die Existenz eines körperregulierten Gleichgewichts der Immunzellen, um sich im Zweifelsfall vor eigenen Immunschäden zu schützen. Die Gefahr der immuninduzierten Gewebeschädigung konnte nachträglich auch für die „Spanische Grippe“ gezeigt werden, die womöglich durch eine Überreaktion des angeborenen Immunsystems zu schweren Pneumonien führte und mit erhöhten Mortalitätsraten einherging[6,7]. So sind Aufzeichnungen zu erklären, die die Haut der Erkrankten damals aufgrund der schweren Lungenschädigung und damit verbundenen Unterversorgung mit Sauerstoff, oft dunkelblau bis bräunlichviolett beschreiben. Weiterhin wurde die wichtige, aber nicht unentbehrliche Rolle der alveolären Makrophagen in Versuchen demonstriert, in denen diese gezielt deletiert wurden. Waren alveoläre Makrophagen bei Infektion nicht vorhanden, so sank die Fähigkeit des Immunsystems das Virus zu klären, und die Morbidität stieg drastisch an. Die Ursache lag unter anderem in den neutrophilen Granulozyten, welche die Lücke der deletierten alveolären Makrophagen auffüllten und durch übermäßige Ausschüttung von Zytokinen und Stickstoffmonoxid das Lungengewebe vermehrt schädigten. Somit kommt den alveolären Makrophagen eine sehr wichtige Rolle zu – sowohl in der Koordination der Immunantwort als auch bei der Klärung der Infektion. Gleichzeitig zeigt dies, dass eine ausgeglichene Zusammenstellung der ersten Barriere den Ausgang der Infektion stark beeinflussen kann. Neben CD200 stehen hier weitere molekulare Mechanismen unter dem Verdacht, ebenfalls wichtig für die Herstellung dieses immunologischen Gleichgewichtes zu sein.

Schutz-Protein CD47: auch wirksam gegen andere Infektionen und Krebs?

In vorklinischen Tierexperimenten untersuchen wir daher auch die Rolle des Oberflächenzellmembranproteins CD47 bei Influenza-Infektion und dessen Nutzen als mögliches Ziel für Immuntherapien. CD47 wird von nahezu allen Zellen des Körpers ausgebildet und besitzt wichtige Funktionen in der Kontrolle der Phagozytose von Zellen, der Mobilität und Verteilung von Zellen im Körper, sowie deren Funktionalität. Mit dem signalregulatorischen Protein-α (SIRPα) und Thrombospondin-1 (TSP1) sind bislang zwei verschiedene Liganden beziehungsweise Bindungspartner für CD47 bekannt. SIRPα wird vor allem auf angeborenen Immunzellen exprimiert und eine inhibierende Rolle zugeschrieben. Bindet beispielsweise ein von einer Körperzelle ausgebildetes CD47-Molekül an ein von Makrophagen ausgebildetes SIRPα-Molekül, so erhält die Makrophage ein Fressstoppsignal und verschont die Zelle vor der Phagozytose. Daher fungiert CD47 auch als Eigenmarker zum Schutz gesunder Körperzellen. Kürzlich konnte herausgestellt werden, dass sich Krebszellen diesen Mechanismus zu Nutze machen können. Bei einigen Krebsarten, wie zum Beispiel dem Colonkarzinom, Melanom oder auch Lungenkarzinom, konnte CD47 auf den Krebszellen erhöht nachgewiesen werden. Dadurch entziehen sich diese Krebszellen der Phagozytose durch Makrophagen und erhöhen damit ihre Überlebenschance.

Molekülblockade als Ansatz

Neue immuntherapeutische Ansätze beschäftigen sich deshalb mit der Blockade dieses Moleküls mithilfe von zielgerichteten Antikörpern, die eine Interaktion zwischen CD47 und SIRPα verhindern und damit die Phagozytose und Zerstörung der Krebszellen steigern[8]. Erste Ergebnisse fielen in Tierexperimenten sehr vielversprechend aus, weshalb bereits erste klinische Studien zur Wirksamkeit einer solchen Therapie im Menschen durchgeführt werden. Jedoch scheint CD47 nicht nur während der Immunantwort bei Krebs eine Rolle zu spielen, sondern auch bei Infektionen. Die zugrundeliegenden Mechanismen können hier jedoch völlig unterschiedlich sein. Es zeigte sich, dass Mäuse mit einer CD47-Gendeletion anfälliger für eine Infektion mit gramnegativen Bakterien waren, aufgrund einer verlangsamten Einwanderung von neutrophilen Granulozyten zum Infektionsherd. Dies bedeutet, dass

mithilfe einer CD47-gerichteten Therapie die Immunantwort auf eine Infektion moduliert werden könnte. Im Falle einer Influenza-Infektion könnte die Zusammensetzung sowie die Funktionalität der angeborenen Immunantwort, den Krankheitsverlauf bedeutend beeinflussen und zum Beispiel die Kontrolle der Infektion verstärken und gleichzeitig die immunbedingte Gewebeschädigung verringern. Erste Ergebnisse konnten hier tatsächlich eine geringere Gewebeschädigung nach Influenza-Infektion in der Lunge von Mäusen mit CD47-Gendeletion nachweisen, bei gleichzeitig erhöhter Klärung des Virus. Welche Mechanismen inklusive Bindungspartner dahinter stehen, ist bislang noch nicht geklärt. Die Hintergründe dieses Phänomens werden daher nun näher untersucht. Eine Vermutung liegt in einer Veränderung der ersten immunologischen Abwehrbarriere, so dass die Erkennung und Beseitigung des Virus positiv beeinflusst und die nachfolgende Immunantwort entscheidend umgelenkt wird.

Fazit

Zusammengefasst stellt das Influenzavirus trotz effektivem Impfstoff immer noch ein gesundheitliches Problem auf der ganzen Welt dar. Globalisierung und virale Mutationsfähigkeit sind nur zwei der Faktoren, die einen kompletten Infektionsschutz erschweren und alternative Behandlungsmethoden in den Vordergrund rücken, um im Falle einer Pandemie geeignete Gegenmaßnahmen einleiten zu können. Hier haben umfangreiche Forschungsarbeiten in den letzten Jahren dazu beigetragen, die Immunantwort und die Rolle der einzelnen Immunzellen bei Infektion auf molekularer Ebene besser zu verstehen, um dieses Wissen für mögliche neue Therapien nutzen zu können.

Summary

Influenza is still a global health problem, with approximately one billion cases worldwide each year. Due to the continuous antigenic changes, the influenza virus retains high pandemic risk potential. One of the worst pandemic outbreaks, from 1918 to 1920, killed more than 40 million people worldwide. Recent outbreaks have raised concerns that a new influenza pandemic might occur in the near future. Although a protective seasonal influenza vaccine is available, the vaccine is updated annually in order to target the virus expected to be the most prevalent, and every vaccine therefore only lasts for the respective season. Usually, the influenza season occurs during the winter months. New strategies must be developed in order to enhance the therapeutic possibilities of severe influenza disease. Innate immune cells, such as macrophages, dendritic cells and monocytes, are the first line of defence against viruses and bacteria and activate the adaptive immune response. In the lung, the primary location of the influenza infection, the distribution of these innate immune cells is controlled by several molecular mechanisms. Macrophages are the main cells found within the lumen of airways and alveoli and are therefore thought to play a central role in influenza defense, since they are the first cells that recognize the virus and influence the subsequent immune response. Better understanding of these molecular processes should aid development of alternative therapeutic strategies to treat severe influenza virus infections.

Anmerkungen/Literatur

1) „RKI-Ratgeber“, Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren, RKI Ratgeber, 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html#doc2382022bodyText28
2) Knuschke, T., Sokolova, V., Rotan, O., Wadwa, M., Tenbusch, M., Hansen, W., Staeheli, P., Epple, M., Buer, J., Westendorf, A.M. Immunization with biodegradable nanoparticles efficiently induces cellular immunity and protects against influenza virus infection. J Immunol, 190; 2013: 6221–6229.
3) Knuschke, T., Bayer, W., Rotan, O., Sokolova, V., Wadwa, M., Kirschning, C.J., Hansen, W., Dittmer, U., Epple, M., Buer, J., Westendorf, A.M. Prophylactic and therapeutic vaccination with a nanoparticle-based peptide vaccine induces efficient protective immunity during acute and chronic retroviral infection. Nanomedicine, 10; 2014: 1787–1798.
4) Seo, S.U., Kwon, H.J., Ko, H.J., Byun, Y.H., Seong, B.L., Uematsu, S., Akira, S., Kweon, M.N. Type I interferon signaling regulates Ly6C(hi) monocytes and neutrophils during acute viral pneumonia in mice. PLoS Pathog, 7; 2011, e1001304.
5) Snelgrove, R.J., Goulding, J., Didierlaurent, A.M., Lyonga, D., Vekaria, S., Edwards, L., Gwyer, E., Sedgwick, J.D., Barclay, A.N., Hussell, T. A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection. Nat Immunol, 9; 2008: 1074–1083.
6) Tumpey, T.M., García-Sastre, A., Taubenberger, J.K., Palese, P., Swayne, D.E., Pantin-Jackwood, M.J., Schultz-Cherry, S., Solórzano, A., Van Rooijen, N., Katz J.M., Basler, C.F. J Virol, 79; 2005: 14933–14944.
7) Cheung, C.Y., Poon, L.L., Lau, A.S., Luk, W., Lau, Y.L., Shortridge, K.F., Gordon, S., Guan, Y. Peiris, J.S. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? Lancet, 360; 2002: 1831–1837.
8) Veillette, A. and Chen, J. SIRPαCD47 Immune Checkpoint Blockade in anticancer Therapy. Trends in Immunol, 39; 2018: 173–184.

Der Autor

Torben Knuschke studierte von 2004 bis 2009 Medizinische Biologie mit den Schwerpunkten Immunologie, Virologie und Mikrobiologie an der Universität Duisburg-Essen. Die Promotion zum Doktor der Naturwissenschaften erfolgte 2013 ebenfalls in Essen, am Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Essen. Seine Arbeit mit dem Thema „Etablierung und Charakterisierung von biodegradierbaren Calciumphosphat Nanopartikeln zur Induktion potenter anti-viraler T-Zellantworten“ wurde von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene

und Mikrobiologie (DGHM) mit dem Promotionspreis 2013 honoriert. Anschließend beschäftigte er sich wissenschaftlich weiterhin mit der Manipulation des Immunsystems im Kontext von Infektionskrankheiten. Im Jahr 2015 absolvierte er mithilfe von Fördergeldern des Deutschen Akademischen Auslanddienstes (DAAD) am Ragon Institute of Massachusetts General Hospital, Harvard and MIT in Boston einen Auslandsaufenthalt und forschte dort an einem HIV-Impfstoff. Im Anschluss kehrte er ans Institut für Medizinische Mikrobiologie in Essen zurück und leitet dort seit 2017 im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Graduiertenkollegs 1949 eine wissenschaftliche Nachwuchsgruppe.

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Offen im Denken

ub universitäts bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

DOI: 10.17185/duepublico/71632
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20200420-084827-2

Alle Rechte vorbehalten.