

- [Startseite](#)
- [Zeitschriften](#)
- [Marktübersichten](#)
- [Trillium Akademie](#)
- [Services](#)

Suchbegriff

Suchen

[Zeitschriften](#) > [Trillium Immunologie](#) > [Heft 1/2017](#) > [Immunologie leicht gemacht](#) > [Tuberkulose: Vergessen, aber nicht besiegt. Warum?](#) > [Tuberkulose: vergessen, aber nicht besiegt](#) > [Artikel](#)

## Tuberkulose: Vergessen, aber nicht besiegt. Warum?

Bei einer Krankheit, die in den letzten 200 Jahren eine Milliarde Menschenleben gefordert hat und im Jahr 2015 auf fast 2 Millionen Todesopfer kam, denken wahrscheinlich nur wenige an Tuberkulose (TB) [1, 2]. Die Schwindsucht wird heute zu häufig vergessen, obwohl sie alles andere als besiegt ist. Jeder vierte Mensch auf unserem Erdball ist mit dem Erreger *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infiziert. Gut zu wissen, dass von diesen rund 2 Milliarden Menschen nur wenige erkranken, denn unsere körpereigene Abwehr hält bei fast allen Infizierten den Krankheitserreger in Schach. Allerdings ist unser Immunsystem nicht in der Lage, die Infektion zu beenden, also den Keim abzutöten. Vielmehr überdauert der Erreger in einer Art „Winterschlaf“ und kann zu einem späteren Zeitpunkt „aufwachen“, um dann eine offene TB hervorzurufen. 2015 erkrankten mehr als 10 Millionen Menschen an offener TB. Besonders betroffen sind die 15 Millionen, die mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) ko-infiziert sind. Da HIV die Immunantwort gegen die TB-Erreger schwächt, liegt das Risiko an TB zu erkranken mehr als zehnfach höher. Weiter erschwert wird die Situation durch die Zunahme an multiresistenten (MDR) und extensiv resistenten (XDR) TB-Fällen. Aufgrund der langen Behandlungsdauer und des komplizierten Schemas wird die Therapie häufig verfrüht abgebrochen. Knapp eine halbe Million aller TB-Patienten leidet derzeit an einer MDR-TB, von denen mehr als 120.000 sterben. Die TB ist somit nicht nur die tödlichste Infektionskrankheit überhaupt, sondern auch die häufigste Todesursache aufgrund der antimikrobiellen Resistenz (AMR) [1].

Inwieweit die Forderung der WHO (World Health Organization) unter diesen Umständen erfüllt werden kann, die Morbidität um 90% und die Mortalität um 95% zu reduzieren, bleibt ungewiss. Auf jeden Fall besteht Einigkeit, dass dringend bessere Medikamente, Diagnostika und Impfstoffe benötigt werden, um dieses Ziel zumindest annähernd zu erreichen. In diesem Beitrag werde ich der Frage nach einem besseren Impfstoff gegen TB nachgehen.

### Geschichte

Als Robert Koch (1843–1910) am 24. März 1882 die Ätiologie der TB aufgeklärt hatte, war das nicht nur für Mediziner, sondern auch für die Allgemeinbevölkerung eine Sensation. TB stand nämlich damals an Nummer 1 aller Todesfälle [3]. Robert Koch gelang nicht nur der Nachweis des Erregers in TB-Patienten, sondern auch die Reinzucht des Erregers und die Auslösung der Krankheit durch angezüchtete Keime in Tiermodellen. 1890 berichtete Koch auch über erste Versuche zur Impfung: Er verwendete einen Erregerextrakt, mit dem er die TB nicht nur verhindern, sondern auch heilen wollte. Aus heutiger Sicht hatte er einen molekularen Ansatz gewählt, nämlich Spaltvakzine aus Protein-Antigenen und Glykolipid-Adjuvanzen. Koch erhoffte sich einen Präventiv- und Therapie-Impfstoff. Leider schlugen seine Versuche fehl und bereits 1891 stellte ein Bericht zur Wirksamkeit des Koch'schen Heilmittels gegen TB fest, dass die therapeutische Wirkung vernachlässigbar war. Nach diesem Befund kam es gar nicht mehr zu einer Studie über eine Präventiv-Impfung. Die Untersuchungen hatten aber etwas Gutes, denn sie zeigten, dass das eingesetzte Material zur Diagnostik einer TB-Infektion genutzt werden kann, auch wenn dabei nicht zwischen Erkrankung und Infektion unterschieden wird. Bis heute wird der sogenannte Tuberkulin-Hauttest zur Bestimmung einer Mtb-Infektion eingesetzt.

1906 versuchten die französischen Forscher Albert Calmette (1863–1933) und Camille Guérin (1872–1961) eine andere Strategie, nämlich einen attenuierten Lebendimpfstoff [4]. 1906 begannen sie mit der Passage von *Mycobacterium bovis*, dem Erreger der Rinder-TB, auf Kartoffelscheiben, die mit Ochsenmilch getränkt waren. Alle 14 Tage wurden die Keime passagiert, und ab der 30. Passage immer wieder auf Schutz und Sicherheit überprüft.

Nach der 230. Passage im Jahr 1919 konnten sich die Forscher davon überzeugen, dass der Stamm in Experimentaltieren sicher war und schützte. 1921 wagten sie die erste Impfung eines Neugeborenen, das in einem Haushalt mit einer TB-Patientin geboren worden war. Obwohl das Risiko an TB zu erkranken bei 1 : 4 lag, erkrankte das Kind nicht. Ermutigt durch erste Einzelbefunde wurde eine groß angelegte Impfstudie mit über 20.000 Kleinkindern durchgeführt. Diese belegte, dass der BCG-Impfstoff bei Kleinkindern einen Schutz gegen die heftig verlaufende extrapulmonäre TB bewirkt.

Allerdings ist der Impfschutz gegen die häufigste Form der Krankheit, die Lungen-TB, bei allen Altersgruppen ungenügend [5]. Noch immer verstehen wir nicht

vollständig, warum BCG gegen extrapulmonäre TB wirkt, aber nicht gegen die Lungen-TB. Ein Blick in die zugrunde liegenden Immunmechanismen bei der TB hilft zu einem besseren Verständnis.

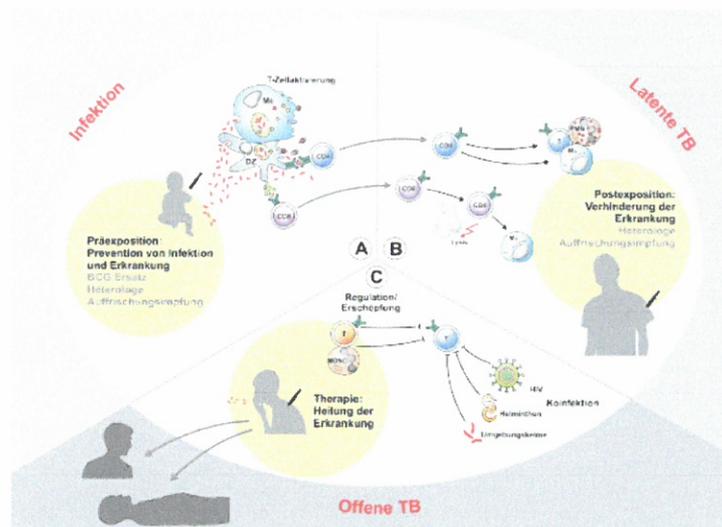


Abb. 1: Impfstoffentwicklung gegen TB A) Infektionsphase: Der TB-Erreger wird über Aerosole übertragen. In der Lunge wird er von Makrophagen (M?) und dendritischen Zellen (DZ) aufgenommen, die im drainierenden Lymphknoten eine T-Zellantwort stimulieren. Der Antigenpräsentation liegt ein intensives Wechselspiel zwischen M? und DZ zugrunde. Auf diese Weise werden sowohl CD4- als auch CD8-T-Lymphozyten stimuliert. B) Latente TB: Aktivierte CD4- und CD8-T-Lymphozyten stimulieren antibakterielle Mechanismen in professionellen Phagozyten. Dies sind in erster Linie M?. Unter dem Einfluss von T-Lymphozyten bilden professionelle Phagozyten ein Granulom, in dem der TB-Erreger kontrolliert wird. Die resultierende latente TB kann Jahre dauern. C) Offene TB: Wenn das Gleichgewicht gestört wird, kommt es zu einer Hyper- oder Hypo-Aktivierung der Immunantwort. In beiden Fällen bricht die schutzvermittelnde Immunität zusammen. Das Granulom wird nekrotisch und verkäst schließlich. Das Lungengewebe wird zerstört und die Erreger werden durch Husten in die Umgebung gestreut. Auslöser können regulatorische Mechanismen sein, die zur Erschöpfung der Immunität führen, oder exogene Faktoren, insbesondere Koinfektionen, z. B. mit HIV, Helminthen oder Umgebungskeimen, die die Immunität schwächen. Für alle drei Stadien werden Impfstoffe entwickelt. A) Prä-Expositions-Impfung soll vor Infektion und/oder Erkrankung schützen. Die Impfstoffe sollen entweder den jetzigen BCG-Impfstoff ersetzen oder als Booster die BCG-induzierte Immunantwort verstärken. B) Post-Expositions-Impfstoffe werden zur Impfung bereits infizierter Gesunder eingesetzt. Sie sollen die BCG-induzierte Immunantwort verstärken. C) Therapeutische Impfstoffe sollen die Heilung durch Medikamente unterstützen.

#### Das könnte Sie auch interessieren

- [Nobelpreise für Chemie bzw. für Physiologie oder Medizin](#)
- [Vakzinierungen zur Prävention und Behandlung von Tumorerkrankungen](#)
- [Das Immunsystem als Zielstruktur für onkologische Therapien > Artikel](#)
- [Metabolische Checkpoints für T-Zellen im Tumormikromilieu](#)

#### Immunmechanismen bei der TB

Da der TB-Erreger aerogen übertragen wird, stellt die Lunge die wichtigste Eintrittspforte dar. In den meisten Fällen verbleibt der Keim in der Lunge, wo sich die Krankheit in ca. 80% der Fälle manifestiert (Abb. 1) [5]. Professionelle antigenpräsentierende Zellen stimulieren die erworbene Immunantwort, die T-Lymphozyten als Träger der zellulären und B-Lymphozyten als Träger der humoralen Immunantwort umfasst. Allerdings ist die Rolle von Antikörpern beim Schutz gegen TB von geringerer Bedeutung, und T-Lymphozyten werden allgemein als die wesentlichen Vermittler des Schutzes gesehen. Auch die Gewebeschäden werden von T-Lymphozyten vermittelt. Im Gegensatz zu Antikörpern erkennen T-Zellen ihre Antigene nicht direkt, sondern im Kontext von körpereigenen Präsentationsmolekülen, den MHC-Molekülen (MHC = major histocompatibility complex). Vermittelt durch MHC-II-Strukturen werden CD4-T-Zellen antigenspezifisch aktiviert, wobei den TH-1-Zellen eine besondere Aufgabe zukommt: Sie produzieren Zytokine wie Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), die wiederum Makrophagen aktivieren. Innerhalb ruhender Makrophagen persistiert Mtb, und erst durch die Zytokinaktivierung erlangen die Makrophagen die Fähigkeit zur Erregerkontrolle. Daneben werden sogenannte TH-17-Zellen stimuliert, die über das Zytokin Interleukin-17 (IL-17) Neutrophile anlocken und aktivieren.

Auch die MHC-I-restringierten CD8-T-Lymphozyten sind am Schutz beteiligt. Zum einen produzieren auch sie IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ , zum anderen können sie infizierte Wirtszellen lysieren. Bei einer ausgewogenen T-Zellantwort entwickeln sich solide Granulome, in denen Mtb „eingemauert“ und ein Krankheitsausbruch somit verhindert wird. Diese Granulome bestehen in erster Linie aus Lymphozyten (also T- und B-Lymphozyten) und antigenpräsentierenden Zellen (also Makrophagen und dendritischen Zellen). Um dem Angriff der Immunantwort zu widerstehen, schaltet der Erreger seinen Stoffwechsel um und wird dormant. Der Infizierte ist gesund, trägt aber den Erreger noch in sich; wir sprechen von einer latenten TB-Infektion.

Wenn die T-Zellantwort aus dem Gleichgewicht gerät, entwickelt sich zuerst ein nekrotisches Zentrum. Dies führt zu verstärktem Zelltod und schließlich verkäst das Granulom. Jetzt ist der Infizierte nicht mehr in der Lage, den Erreger zu kontrollieren. Dieser wiederum reaktiviert sein Stoffwechselprogramm und beginnt sich zu vermehren. Wir sprechen von einer offenen TB. Das Lungengewebe wird weiträumig geschädigt und der Patient ist ansteckend.

#### Neue Impfstoffe gegen TB

Impfstoffe, die während der latenten Infektion verabreicht werden (wir sprechen von einer Post-Expositions-Impfung), sollen erreichen, dass der Erreger möglichst lebenslang im Zustand der Dormanz verbleibt, oder noch besser, eliminiert wird (Abb. 1) [6]. In beiden Fällen wird der Krankheitsausbruch verhindert. Diese Art der Impfung ist in erster Linie für Jugendliche und Erwachsene gedacht. Impfstoffe, die vor der Erreger-Exposition verabreicht werden (wir sprechen von Prä-Expositions-Impfung), können diesen Weg ebenfalls beschreiten und sollen zusätzlich oder alternativ dazu die Infektion verhindern. Antikörper dürfen bei der Infektionsprävention

eine Rolle spielen. Diese Impfung ist in erster Linie für Kleinkinder gedacht. BCG verhindert zwar nicht die Infektion, kann aber den Ausbruch einer extrapulmonären TB über einige Jahre blockieren. Wahrscheinlich fördert BCG die Granulombildung und hält so den Erreger für einige Zeit in Schach. Viel gewonnen wäre deshalb schon, wenn ein Impfstoff über einen deutlich längeren Zeitraum, möglichst lebenslang, die Eindämmung von Mtb erzielt. Dies gilt als das wahrscheinlichste Szenario für einen verbesserten Impfstoff der jetzigen Generation. Die sterile Erreger-Eradikation im Infizierten wird derzeit als schwierig angesehen, auch wenn das Ziel nicht aus dem Auge gelassen wird. Die Prävention einer Infektion wird ebenfalls als schwierig angesehen. Da sie leicht in klinischen Studien überprüft werden kann, wird dieser Endpunkt bei Prä-Expositions-Impfstoffstudien mitüberprüft.

Nach einer langen Durststrecke hat die Entwicklung neuer Impfstoffe gegen TB gegen Ende des 20. Jahrhunderts wieder Fahrt aufgenommen. Derzeit befindet sich ein gutes Dutzend Impfstoffe in der klinischen Überprüfung. Generell können sie in zwei Gruppen aufgeteilt werden: Spaltvakzinen verfolgen mehr oder weniger den molekularen Ansatz, den Koch bereits gewählt hatte. Man denkt in erster Linie an eine Nachimpfung (Booster) von BCG-geimpften Personen, um so den durch BCG hervorgerufenen Immunschutz zu verstärken. Damit können Spaltvakzinen sowohl zur Prä- als auch zur Post-Expositions-Impfung eingesetzt werden. Überprüft werden derzeit Spaltvakzine, die aus definierten Antigenen bestehen, die entweder von rekombinanten Virusträgern exprimiert oder als Proteine mit geeigneten Adjuvantien verabreicht werden. Fast alle Impfstoffe dieser Klasse befinden sich in der klinischen Überprüfung auf Sicherheit und Immunogenität. Ein Impfstoff-Kandidat aus zwei fusionierten Antigenen (M72) von Mtb in einem Adjuvans (AS01) aus Liposomen und einem Agonisten für den Toll-like-Rezeptor 4 wird derzeit auf Wirksamkeit getestet.

Die zweite Gruppe umfasst Lebendimpfstoffe, die ursprünglich als Ersatz für BCG gedacht waren, in letzter Zeit aber auch für Booster-Impfungen nach BCG erwogen werden. Diese Gruppe folgt also dem Konzept der Impfstoff-Entwicklung durch Attenuierung von Calmette und Guérin. Hierzu gehört einmal MTBVAC, bei dem durch zwei gezielte Gendelektionen Mtb attenuiert wurde. Der Impfstoff erwies sich in einer ersten klinischen Studie als sicher und immunogen bei Erwachsenen und wird nun weiterentwickelt. Zum anderen gehört zu dieser Gruppe VPM1002, ein rekombinanter BCG-Impfstoff, der bereits seine Sicherheit und Immunogenität sowohl bei Erwachsenen als auch bei Neugeborenen bewiesen hat [7].

Eine dritte Gruppe umfasst Impfstoffe aus abgetöteten Mykobakterien. Diese Impfstoffe werden derzeit auf Prävention oder Therapie der TB klinisch überprüft.

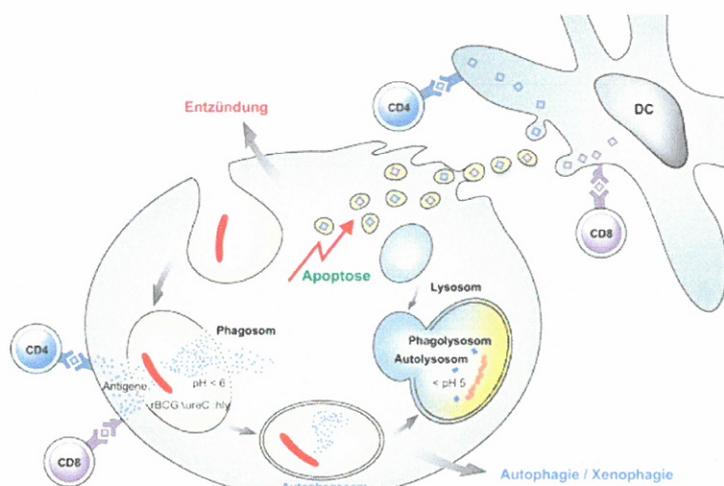


Abb. 2: Mechanismen der Antigenpräsentation, die der Impfstoff rBCG ΔureC::hly (VPM1002) beeinflusst. Nach Phagozytose gelangt der Impfstoff in das Phagosom. Dort sezerniert er Listeriolysin, das im sauren pH aktiv wird und so die phagosomale Membran verändert. Freigesetzte Antigene gelangen in das Zytosol und stimulieren neben CD4- auch CD8-T-Lymphozyten. Die Membranperforation leitet außerdem einen apoptotischen Zelltod ein, der zur Freisetzung von Vesikeln mit eingeschlossenen Impfantigenen führt. Die Vesikel werden von dendritischen Zellen (DZ) aufgenommen, welche eine stärkere Immunantwort hervorrufen. Bestandteile des Impfstoffs stimulieren im Zytosol die Bildung von entzündungsfördernden Zytokinen, die die Immunantwort verstärken. Daneben kommt es zur Autophagie, wodurch der Impfstoff effektiver abgetötet wird und die Antigenpräsentation weiter verstärkt wird.

## Der Impfstoff VPM1002

Der Impfstoff VPM1002 wurde im Labor des Autors entwickelt [7, 8]. Das Ausgangskonzept war, die Wirksamkeit und Sicherheit von BCG durch genetische Modifikation zu verbessern. Um dies leichter zu verstehen, wird ein kurzer Einblick in die Antigenpräsentation gegeben (Abb. 2) [7]. Nach ihrer Aufnahme durch professionelle Phagozyten gelangen Bakterien in das Phagosom, wo viele von ihnen eliminiert werden. Dabei werden reaktive Sauerstoff- und Stickstoffmetabolite als abtötende Effektormoleküle freigesetzt. In Phagolysosomen findet der Abbau statt: Das Bakterien-beladene Phagosom wird angesäuert und verschmilzt dann mit Lysosomen, die ihre abbauenden Enzyme in das neugebildete Phagolysosom ausschütten. Mtb blockiert die Phagolysosomenfusion und kann dadurch im Phagosom persistieren. Dies gelingt auch BCG, obwohl der Impfstoff aufgrund seiner Attenuierung letztendlich von Phagozyten überwältigt wird. *Listeria monocytogenes* geht einen anderen Weg. Der Keim perforiert die phagosomale Membran und gelangt somit ins Zytoplasma. An diesem Vorgang ist entscheidend Listeriolysin beteiligt. Auch Mtb kann aus dem Phagosom in das Zytosol entweichen. Antigene aus dem Phagosom werden von der MHC-II-Antigenpräsentations-Maschinerie prozessiert und auf der Oberfläche so dargeboten, dass CD4-T-Zellen stimuliert werden. Antigene im Zytosol werden dagegen über den MHC-I-Weg prozessiert und präsentiert, sodass sie in erster Linie CD8-T-Zellen stimulieren. *L. monocytogenes*, das sehr rasch in das Zytosol entweicht, stimuliert in erster Linie CD8-T-Zellen, die auch für den Schutz wesentlich sind. Mtb, das verzögert in das Zytosol gelangt, stimuliert sowohl CD4- als auch CD8-T-Zellen. Da BCG im Phagosom verbleibt, werden lediglich CD4-T-Lymphozyten stimuliert. Das Gen für Listeriolysin wurde in den Chromosomenring von BCG eingepflanzt, und zwar so, dass dadurch gleichzeitig das für Urease C kodierende Gen deletiert wurde. Urease C ist an der Phagosomenneutralisation beteiligt. Durch seine Deletion wird ein saurer pH erreicht, der für die Listeriolysin-Aktivität optimal ist. Der resultierende Stamm rBCG ΔureC::hly, der VPM1002 genannt wurde, kann daher ein breiteres T-Zellspektrum stimulieren [8].

Auch wenn sich die Ausgangshypothese als richtig erwies, ergaben weiterführende Untersuchungen, dass VPM1002 die Antigenpräsentation und T-Zellstimulierung weitreichender verändert. Zum Ersten wurde festgestellt, dass die Störung der Phagosomenmembran eine Apoptose auslöst [7, 9]. Diese Art des Zelltods führt zur Freisetzung von Vesikeln, die Impfantigene enthalten, welche wiederum von dendritischen Zellen aufgenommen werden. Zum Zweiten bewirkt die Störung der Phagosomenmembran die Bildung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 und IL-18 [10]. Weiterhin wird eine Autophagie eingeleitet, die zum beschleunigten Abbau des Impfstoffs führt [10]. Alle diese Mechanismen tragen wesentlich zu einer besseren Immunantwort bei.

Bereits 2009 wurde eine Phase-I-Studie mit jungen Erwachsenen in Deutschland erfolgreich abgeschlossen [11]. Im direkten Anschluss daran wurde eine weitere Phase-I-Studie in einem hochendemischen Gebiet in Südafrika mit Erfolg vollendet [12]. Auch eine Phase-IIa-Studie mit Neugeborenen kam zu einem erfolgreichen Abschluss. In allen Fällen konnte die Immunogenität und Sicherheit des Impfstoffs belegt werden. Derzeit befindet sich der Impfstoff in einer Phase-II-Studie bei HIV-exponierten Neugeborenen. Wenn diese erfolgreich abgeschlossen werden kann, wird der Impfstoff erstmalig auf Schutz gegen TB an Kleinkindern getestet.

Im Sommer 2017 beginnt bereits eine klinische Studie in Indien, bei der ein erneuter TB-Ausbruch bei Erwachsenen, die die Krankheit schon einmal durchgemacht hatten, verhindert werden soll. Denn selbst nach erfolgreicher Chemotherapie kommt es bei etwa 10% der Geheilten innerhalb von 12 Monaten zu einem Rückfall. Die Studie soll feststellen, ob die Impfung mit VPM1002 diesen Rückfall verhindern kann.

## Schlussbemerkungen

Bei den traditionellen Impfungen können wir von einer hohen Erfolgsrate ausgehen. Dies kann für neue Impfstoffe, insbesondere solche gegen die bedrohlichsten Infektionen HIV/AIDS, Malaria, Hepatitis C und TB, nicht vorausgesetzt werden [13]. Als erste Frage stellt sich, ob ein Impfstoff für alle Altersgruppen und Krankheitsformen geeignet ist, wie das Beispiel BCG zeigt. Der Impfstoff wirkt lediglich gegen die extrapulmonäre Form der TB bei Kleinkindern. Wahrscheinlich wirken Impfstoffe, welche die Infektion verhindern sollen, anders als solche, die die Infektion in Schach halten oder den Erreger abtöten. Wünschenswert wäre auf jeden Fall ein Impfstoff, der die Erreger-Elimination bewirkt.

Dies ist ein hoch gestecktes Ziel, und wir wissen derzeit nicht, wie wir es erreichen können. Aber auch Impfstoffe, die den Krankheitsausbruch verhindern, wären schon ein großer erster Schritt. Auf diese Weise könnte nicht nur großes Leid verhindert werden. Die Impfstudien können auch neue Wege aufzeigen, wie der Impfstoff weiter verbessert werden kann, wo er Lücken aufweist, und wie Alternativen für andere Zielgruppen und Krankheitsformen entwickelt werden können. Sollte VPM1002 in den klinischen Wirksamkeits-Studien bei Kleinkindern einen besseren Schutz als BCG bewirken und in HIV-exponierten Neugeborenen sicher sein – oder auch bei Erwachsenen, die bereits eine TB durchgemacht hatten, das Wiederaufflackern der Krankheit verhindern – so wäre ein entscheidendes Etappenziel erreicht.

## Interessenskonflikt

Der Autor ist Ko-Erfinder des TB-Impfstoffs VPM1002. Der Impfstoff wurde an die Vakzine Projekt Management GmbH, Hannover, Deutschland, lizenziert und an das Serum Institute of India, Pune, Indien, sublizenziert.

## Danksagung

Der Autor dankt Frau Souraya Sibaei und Frau Katja Grunow für ausgezeichnete Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts und Frau Diane Schad für exzellente Erstellung der Abbildungen.

## Literatur

1. Kaufmann SHE (2016). Wächst die Seuchengefahr – ein Update. In: Wiegand K (ed). *Mut zur Nachhaltigkeit*. Fischer Taschenbuchverlag Frankfurt, 403–440.
2. WHO (2016). *Global Tuberculosis Report*.
3. Kaufmann SH, Winau F (2005). From bacteriology to immunology: the dualism of specificity. *Nat Immunol*, 6(11):1063–1066.
4. Calmette A (1927). Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG. *Annales de l'Institut Pasteur*, 41:201–232.
5. Ottenhoff THM, Kaufmann SHE (2012). Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog*, 8:e1002607.
6. Kaufmann SH, Weiner J, von Reyn CF (2017). Novel approaches to tuberculosis vaccine development. *Int J Infect Dis*, 56:263–267.
7. Kaufmann SH et al. (2014). The BCG replacement vaccine VPM1002: from drawing board to clinical trial. *Expert Rev Vaccines*, 13:619–630.
8. Grode L et al. (2005). Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin mutants that secrete listeriolysin. *J Clin Invest*, 115:2472–2479.
9. Schaible UE et al. (2003). Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nat Med*, 9:1039–1046.
10. Saiga H et al. (2015). The recombinant BCG deltaureC::hly vaccine targets the AIM2 inflammasome to induce autophagy and inflammation. *J Infect Dis*, 211:1831–1841.
11. Grode L et al. (2013). Safety and immunogenicity of the recombinant BCG vaccine VPM1002 in a phase 1 open-label randomized clinical trial. *Vaccine*, 31:1340–1348.
12. Loxton AG et al. (2017). Safety and Immunogenicity of the Recombinant *Mycobacterium bovis* BCG Vaccine VPM1002 in HIV-Unexposed Newborn Infants in South Africa. *Clin Vaccine Immunol*, 24(2).
13. Kaufmann SH, Evan, TG, Hanekom WA (2015). Tuberculosis vaccines: time for a global strategy. *Sci. Transl. Med*, 7(276):276fs8. doi: 10.1126/scitranslmed.

Newsletter abonnieren

E-Mail

Anmelden

- [Über uns](#)
- [Kontakt](#)
- [Impressum](#)
- [Datenschutzerklärung](#)