©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Mitt. Österr. Ges.
Tropenmed. Parasitol. 18 (1996)
87 - 96

Institut für Parasitologie der Veterinärmedizinischen und der Medizinischen Fakultät der Universität Bern
(Direktor: Prof. Dr. B. Gottstein)

Vakzination gegen Toxoplasmose?

B. Gottstein

Einleitung

Die Toxoplasmose hat als Zoonose eine weltweite Verbreitung – nach Schätzungen soll etwa ein Drittel der Weltbevölkerung mit *Toxoplasma gondii* infiziert sein – und zeigt beim Tier als End- und Zwischenwirt selbst unter modernen Tierhaltungsbedingungen eine unverändert hohe Prävalenz, was auf eine Aufrechterhaltung der potentiellen Infektionsgefahr für den Menschen hinweist. Bei diesem liegt die Bedeutung der protozoären Infektion vor allem im Rahmen konnataler Infektionen sowie bei Vorliegen von Immunschwächen, in der Veterinärmedizin ist *Toxoplasma* wegen seines Schadpotentials bei der landwirtschaftlichen Nutztierproduktion von Bedeutung. Normalerweise verläuft die Infektion sowohl bei immunkompetenten Personen wie auch beim Tier asymptomatisch und ohne nachweisbare Schadwirkung. Im humanmedizinischen Bereich können jedoch drei Umstände zu einer schwerwiegenden Erkrankung führen:

a) Bei einer Erstinfektion der Mutter im Verlaufe einer Schwangerschaft kann der Erreger auf den Fetus übertragen werden. Dort kann er sowohl Ursache sofortiger schwerwiegender Schädigungen sein als auch Spätfolgen zur Folge haben, die sich hauptsächlich als Retinochorioiditis erst Jahre nach der Geburt manifestieren können.

b) Bei immungeschwächten oder immundefizienten Personen kann sich eine reaktivierte Toxoplasmose als zerebrale und häufig generalisierte Form mit fatalen Folgen manifestieren.

c) Bei Organtransplantationen kann eine Übertragung von *T. gondii*-Gewebezysten mit dem Spenderorgan auf seronegative, in der Regel immunsupprimierte, Empfängerinnen oder Empfänger stattfinden und so eine Erkrankung hervorrufen.

Bei allen drei Umständen ist eine fehlende, abgeschwächte oder unterdrückte Immunität der ausschlaggebende Faktor bei der Pathogenese der Infektion. Alle drei Umstände könnten verhindert werden, wenn vorgängig eine protektive Immunantwort induziert und eine Gedächtnisantwort aufrecht erhalten worden wäre, die eine später erfolgte Infektion sowie die Etablierung von Toxoplasmenzysten im Gewebe verhindert hätte. Dazu gehört jedoch die Verfügbarkeit geeigneter Vakzinen, die nicht nur beim Menschen eingesetzt, sondern für Vorbeugemaßnahmen ebensogut bei Wirtstieren angewendet werden könnten.

Zur Zeit existiert noch keine einzige kommerzielle Vakzine, die den Menschen vor einer Infektion mit *Toxoplasma gondii* und den dazugehörenden Schadwirkungen zu schützen vermag. Aufgrund der epidemiologischen Situation in zahlreichen Ländern sowie der zwar seltenen, jedoch für die betroffenen Individuen relevanten klinischen Implikationen bei den oben aufgeführten Umständen wäre die prinzipielle Verfügbarkeit eines Impfstoffes von großer Bedeutung. Ein Immunschutz müßte dabei folgendes gewährleisten können:

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

a) Abwehr einer primären Infektion bei seronegativen schwangeren Frauen zur Verhinderung einer konnatalen Toxoplasmose beim Ungeborenen;

b) Verhinderung der Bildung von *Toxoplasma*-Zysten bei primär Infizierten, um eine Reaktivierung latenter Toxoplasmen bei einer eventuellen späteren Immunsuppression auszuschließen.

Weiterführende Aspekte von *Toxoplasma*-Vakzinen zielen auf die vorbeugende Eliminierung von Infektionsquellen für den Menschen. So könnten vakzinierte Tiere, die zur Fleischkonsumation bestimmt sind, toxoplasmenfrei produziert werden; geeignete Vakzinen für den Endwirt Katze hätten zur Folge, daß eine Oozystenausscheidung unterbunden werden könnte und so das Infektionspotential für Zwischenwirte und den Menschen wesentlich reduziert würde. Der vorliegende Artikel soll einen kurzen Überblick über den derzeitigen Stand der Entwicklung von Toxoplasmenvakzinen im allgemeinen sowie der dazugehörigen immunprotektiven Vorgänge bei natürlichen und experimentellen Infektionen von empfänglichen Wirten präsentieren.

Immunologische Grundlagen aus dem Tiermodell

Der grundsätzliche Aufbau von protektiven, immunologischen Effektormechanismen konnte experimentell im Mausmodell aufgezeigt werden, wobei dem Zusammenwirken verschiedener T-Lymphozyten-Subpopulationen sowie der dazugehörenden Zytokinmuster eine besondere Bedeutung zuzukommen scheint. Die Anzahl gebildeter *Toxoplasma*-Zysten wird primär durch die Funktion *Toxoplasma*-spezifischer zytotoxischer $CD8^+$ T-Zellen reguliert. Direkte Effektorfunktionen von parasitenspezifischen $CD8^+$ Lymphozyten konnten durch eine periparasitisch-lokale γ-IFN- und TNF-α-Synthese induziert werden (43, 44). Nebst γ-IFN und TNF-α wurde gleichzeitig auch lokal synthetisiertes IL-2, IL-6 und IL-12 in einen Kausalzusammenhang mit Resistenz gegenüber Erkrankung gebracht (13). Die therapeutische Verwendung von rekombinantem Prolaktin, γ-IFN und TNF-α zeigte deren protektive Wirkung bei Mäusen, die mit einer letalen Inokulationsdosis von *T. gondii* infiziert worden waren (2). Die beste Wirkung zeigte rekombinantes Prolaktin zusammen mit rekombinantem TNF-α, wobei Prolaktin offensichtlich auch die Synthese von endogenem TNF-α im Rahmen der Zytokinkaskade zu induzieren vermochte. Eine Schlüsselrolle zur Einleitung dieser Mechanismen spielen offensichtlich NK-Zellen sowie eine unabdingbare initiale IL-12-Synthese (28, 29). Die Verabreichung von IL-7 vermochte diesbezügliche Effekte noch zu verstärken (30). Umgekehrt ergab sich eine immunologische Fehlleistung, wenn lokal (zerebral) IL-10 und IL-6 eine anergistische Immunsuppression ausüben (27).

Aufgrund der oben erwähnten funktionellen Rolle von $CD8^+$ T-Zellen erlangte automatisch eine immungenetische Abhängigkeit von der MHC-Klasse-I-assoziierten Antigenpräsentation zentrale Bedeutung. In einer kürzlich publizierten Arbeit wurden diese Erkenntnisse weitergeführt, indem die Kontrolle der Resistenz gegenüber einer peroralen *T. gondii*-Infektion in Zusammenhang mit einem Klasse-I-Gen (Ld-Gen) vom Mauschromosom 17 gestellt werden konnte (4). Eine L(d)-Genexpression unterdrückte dabei signifikant sowohl die zerebrale Zystenbildung wie auch eine dazugehörende Enzephalitis, beides führte in transgenen, L(d)-defizienten und somit nicht-resistenten Mäusen zu schwersten zerebralen Schädigungen. Über die protektive Relevanz vom *"heat-shock-protein 65"* (hsp65) und γ/δ-T-Zellen wird zur Zeit noch spekuliert (26, 38, 39).

Die prinzipielle Ansicht, daß die Vermehrung von Toxoplasmen sowie die Zystenbildung vor allem durch zytotoxische $CD8^+$ T-Lymphozyten kontrolliert werden kann, ließ sich auch durch Beobachtungen bei AIDS-Patienten erhärten, indem in der Regel eine durch Toxoplasmose verursachte Enzephalitis bei AIDS-Patienten nur in Spätstadien auftritt, was meistens mit einem Verlust der T_c-Funktion zu diesem Zeitpunkt der Krankheit einhergeht (11). Experimentelle Infektionen bei T-Zell-defizienten Mäusen, die mit T_h und T_c-Zellen rekonstituiert worden waren, konnten diese Annahmen experimentell erhärten (35).

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Experimentelle und angewandte Vakzinen beim Zwischenwirt

Es sprechen prinzipielle Gründe dafür, daß eine Entwicklung von protektiven *Toxoplasma*-Impfstoffen grundsätzlich möglich sein sollte. Nach erfolgter Primärinfektion eines Wirtes limitiert eine sich rasch entwickelnde Immunantwort die Vermehrung der Tachyzoiten in den meisten Wirtsarten, unabhängig von der befallenen Zellart, und führt so, über Enzystierung des Parasiten, zu einer latenten „ruhenden" Phase der Infektion. Infolgedessen verlaufen die meisten Infektionen mit *Toxoplasma gondii* asymptomatisch. Die primär erworbene immunologische Gedächtnisantwort schützt vor einer Reinfektion und vermag auch eine klinisch manifeste Reaktivierung latent persistierender Zystozoiten sowie die Ausbildung neuer *Toxoplasma*-Zysten zu verhindern. Intakte, primäre *Toxoplasma*-Zysten selber bleiben jedoch einer Immunreaktion unzugänglich und persistieren, in den meisten Fällen zeitlebends, im Organismus des Wirtes. Bei AIDS und anderen immunkomprimittierenden Zuständen kann es aufgrund gelegentlicher Zystenrupturen und Freisetzung von Toxoplasmen (die beim Immunkompetenten unverzüglich immunologisch eliminiert werden) zu einer Reaktivierung der Toxoplasmose kommen, die unbehandelt zu einer exzessiven Destruktion von Wirtszellen mit daraus resultierender schwerer Morbidität sowie hoher Letalität führen kann.

Experimentelle Vakzinen in Tiermodellen haben sich vorwiegend auf temperatursensitive (TS) oder andere Mutanten des *T. gondii*-RH-Stammes konzentriert, wobei diese Vakzinen Tiere zwar in der Regel vor Krankheit, nicht aber vor Zystenbildung zu schützen vermochten.

Am weitesten erprobt wurde bisher die avirulente TS-4 Mutante. Im Mausmodell wurden Parameter wie Persistenz, transplazentäre und galaktogene Passage sowie fetale und neonatale Virulenz geprüft (37). Nach erfolgter Immunisierung ließen sich noch abgestorbene Vakzineparasiten in diversen Gewebsproben aus adulten, weiblichen Mäusen bis höchsten 14 Tage nach Verabreichung der Vakzine nachweisen. Die TS-4-Organismen wurden weder diaplazentär (geprüft an den Tagen 5, 10 und 15 der Trächtigkeit) noch galaktogen (Tag 2 postpartum) auf die Nachkommen übertragen. Allerdings eigneten sich die TS-4-Organismen nicht zur direkten Vakzination neugeborener Tiere, da bei diesen wahrscheinlich aufgrund des noch ungenügend entwickelten Immunsystems schwerwiegende Symptome auftraten. Die protektiven Effektormechanismen der temperatursensitiven *Toxoplasma*-Vakzinen zeigten sich eindeutig funktionell abhängig von sensibilisierten $CD8^+$ T-Zellen (24).

Eine ähnliche, jedoch nur durch mehrfaches Passagieren attentuierter *Toxoplasma*-Vakzine zeigte gute Schutzwirkung beim Schaf und ist inzwischen in einigen Ländern auch vermarktet worden (7): Im Jahre 1988 in Neuseeland und anschließend im Jahre 1992 in England sowie Irland (Toxovax®, Mycofarm UK Ltd.). Der betreffende Vakzinestamm hatte nach 3.000 Passagen in der Maus die Fähigkeit zur Zystenbildung in Zwischenwirtstieren sowie ebenfalls zur Oozystenbildung in der Katze verloren (45). Die Vakzine vermochte trächtige Mutterschafe vor größerer Schadwirkung der Infektion beim sich entwickelnden Feten zu schützen, die Schutzdauer betrug 18 Monate nach Applikation. Eine logistische Einschränkung beim Einsatz dieser Schafvakzine ergab sich durch die Tatsache, daß eine Lebendvakzine, auch wenn sie attentuiert worden ist, eine potentielle Infektionsquelle für den (immunsupprimierten) Menschen darstellt (6).

Leider scheint die Schutzwirkung vor Krankheit und vor Zystenbildung nicht bei jeder Tierart gleich effizient zu sein. Die Immunisierung von Schweinen mit der temperatursensitiven TS-4-Vakzine vermochte die Tiere nach einer Belastungsinfektion zwar vor Krankheit zu schützen, nicht aber vor der Vermehrung der Parasiten und der anschließenden Zystenbildung. Die Vakzination von Aotus-Affen, die sich als hochempfänglich für *T. gondii* erwiesen, zeigten ähnliche Einschränkungen (19).

Alternativ zum Einsatz attentuierter Vakzinen bietet sich die Verwendung sogenannter immunstimulierender Komplexe (ISCOM's) an (5, 32, 36). Trotz einer ausgeprägten, in vitro meßbaren lymphoproliferativen Immunantwort gegenüber einer *Toxoplasma*-Antigenstimulation übertraf dabei der Grad der Protektivität in vivo denjenigen konventionell vakzinierter Mäuse

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

nicht. Von besonderem Interesse für die Synthese solcher ISCOM's sind aus *Toxoplasma*-Tachyzoiten isolierte metabolische Antigene (ESA), die sich als immunprotektiv erwiesen, insbesondere wenn sie in der MHC-Klasse-I-Assoziation präsentiert wurden (8, 17). Die Generierung von *Toxoplasma*-spezifischen T-Zell-Klonen, die protektive T-Zellepitope von *Toxoplasma* erkennen, wurde als vielversprechendes Werkzeug zur Entwicklung neuer Vakzinen gepriesen (25), hat bisher jedoch keinen durchbrechenden Erfolg mit praktischer Relevanz erzielt.

Vakzinen beim Endwirt Katze

Vakzinationsversuche wurden bei der Katze mit abgetöteten *Toxoplasma*-Endozoiten (21, 22) oder mit lebend attentuierten *T. gondii*-Stämmen ME-49 und TS-2 durchgeführt (10, 12, 16). Die Immunantwort vermittelte keinen vollständigen Schutz vor einer Belastungsinfektion mit virulenten *Toxoplasma*-Stämmen, insbesondere nicht bei Belastungsinfektionen, die erst mehrere Jahre nach erfolgter Immunisierung verabreicht wurden. Immerhin verhinderte die Immunisierung mit der attentuierten Vakzine eine Oozystenausscheidung bei Belastungsinfektionen, die über mehrere Monate nach Impfung verabreicht worden waren. Da beim Endwirt (Katze) grundsätzlich eine Vakzination, die die Bildung von *Toxoplasma*-Oozysten verhindern kann, die Transmissionsrate des Parasiten und somit das Infektionsrisiko für den Menschen drastisch reduziert, ist eine solche Vakzine aus epidemiologischer Sicht von bedeutendem Interesse. Dementsprechend ist zur Zeit eine Vakzine für den Endwirt Katze in den USA auf dem Weg zur Vermarktung.

Biologische und molekulare Grundlagen zum Parasiten

Zur Zeit ist *T. gondii* der einzige Vertreter der Gattung *Toxoplasma*, wobei neueste Untersuchungen deutliche genetische und biologische Unterschiede innerhalb dieser Art gezeigt haben. Neue Erkenntnisse bezüglich der biologisch-taxonomischen Charakterisierung von verschiedenen *Toxoplasma*-Isolaten und anderer zystenbildenden Kokzidien (18) werden sehr komplexe Evaluationsverfahren für neue Vakzinen erfordern. Die genetische Variabilität von *Toxoplasma* gondii-Isolaten einschließlich der damit im Zusammenhang stehenden potentiellen pathogenetischen Relevanz, dann neu entdeckte *Toxoplasma*-ähnliche Organismen wie *Neospora* spp. (15, 46), welche sich experimentell auch auf Primaten übertragen ließen (1), sowie schließlich die Variabilität des immungenetischen Hintergrundes von Wirtspopulationen werden sehr komplexe Evaluationen bzw. Analysen neuer rekombinanter Vakzinen bedingen (42).

Ausblick

Trotz der bemerkenswerten Fortschritte in der Forschung immunologischer Vorgänge bei der Toxoplasmose ist es bisher nicht gelungen, eine für den Menschen praxisreife Vakzine zu entwickeln. Insbesondere die neuen Erkenntnisse über die Grundlagen der intestinalen Immunantwort werden möglicherweise dazu verhelfen, einen praktikablen Weg zu finden (23). Der Darm ist Eintrittspforte für infektiöse Sporozoiten und Zystozoiten von *Toxoplasma* gondii.

Eine Immunantwort wird dann erfolgreich sein, wenn Toxoplasmen bereits in der Mukosa des Dünndarmepithels, am Dünndarmepithel selber oder in der Lamina propria inaktiviert oder am Eindringen in Wirtszellen gehindert werden können. Auf humoraler Ebene besitzt vor allem sekretorisches IgA das Potential, die Adhäsion von Toxoplasmen an Wirtszellen zu verhindern (3, 9). Demzufolge müßte eine effiziente Vakzine enteral verabreichbar und so beschaffen sein, daß der Weg der Immunisierung über eine MHC-Klasse-II-Präsentation der Antigene — unter Mitbeteiligung von IL-5/6- und γ-IFN-produzierender $CD4^+$ Lymphozyten — zur lokalen Antikörpersynthese führt (33). Eine Abwehr auf der Stufe von erstbefallenen Wirtszellen würde primär zellvermittelt erfolgen, so daß T-Zell-Epitopvakzinen über den Weg einer MHC-Klasse-I-Präsentation zur Sensibilisierung von zytotoxischen $CD8^+$ Lymphozyten führen müßten (24, 41). Die Teilerfolge attentuierter Vakzinen können nämlich dadurch erklärt werden, daß über die perorale Verabreichungsart dieser Impfstoffe eine lokale, intestinale

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Immunantwort erfolgt sein müßte. Infolgedessen erfordern zukünftige (wahrscheinlich rekombinante oder transgene) Vakzine auch eine Verabreichungsform, die beide Möglichkeiten der Antigenpräsentation einschließt. Dafür bieten sich erstens einmal rekombinante attentuierte *Salmonella*-Vakzinestämme an. Primäre Eintrittspforte bei Typhus-induzierenden Salmonellen ist der Darm. Zusätzlich halten sich Typhus-induzierende Salmonellen intrazellulär in mononukleären Phagozyten auf. Eine intrazelluläre Synthese homologer und rekombinanter Parasitenantigene befähigte die Wirtszelle (v. a. Makrophagen), T- und B-Zell-Epitope zu präsentieren und damit prinzipiell eine CD4- wie auch eine CD8-abhängige Antigensensibilisierung einzuleiten. Ein zweites, sich zur Zeit in der parasitologischen Forschung sehr rasch entwickelndes Werkzeug ist die sogenannte chromosomal-integrative „Transfektion". Diese Technik erlaubt es prinzipiell, gezielt Parasitengene auszutauschen, sie zu inaktivieren oder spezifische, neue Gene in den transfektierten Parasiten zu exprimieren. So könnte hypothetisch über das Einschleusen von induzierbaren Inaktivierungsgenen eine zu einem bestimmten Zeitpunkt der Infektion inaktivierbare Vakzine kreiert werden. Solche attentuierten Vakzinen hätten den Vorteil, das natürliche Infektionsgeschehen bei virulenten Stämmen bis zu dem Punkt nachzuvollziehen, wo beim Wildstamm die Schadwirkung einsetzen würde. Über eine zeitlich abgestimmte, künstlich induzierte Inaktivierung der Parasiten, z. B. durch perorale Verabreichung eines Signalmoleküls, würde die Weiterentwicklung des Parasiten und somit auch die Schadwirkung gestoppt werden.

Bei *T. gondii* sind bereits erste erfolgversprechende Transfektionsversuche durchgeführt worden. So entwickelten KIM et al. (31) ein Transfektionssystem basierend auf der Chloramphenicol-Empfindlichkeit des Parasiten. In das bekannte *T. gondii* ROP1-Gen wurde das Chloramphenicol-Acetyltransferase-Gen (CAT) eingefügt. Mittels Elektroporation wurde das Genkonstrukt in *Toxoplasma* eingeschleust, wobei im Anschluß die homologe Gensequenz sich erfolgreich in seinen chromosomalen Lokus einfügte. Es gelang auf diese Art, sogenannte ROP1 *"knock-outs"* zu selektionieren, d. h. Parasitenklone zu isolieren, bei denen das ROP1-Gen über den Transfektionsmechanismus inaktiviert worden war. Inzwischen sind bereits neue, effizientere Transfektionssysteme für *T. gondii* entwickelt worden (14, 34,40).

Schlußfolgernd können wir davon ausgehen, daß die moderne immunologische Forschung, komplementiert durch die Möglichkeiten der Schaffung transgener Parasiten, uns in näherer Zukunft stabile Vakzinen für Tier und Mensch liefern werden, die möglicherweise Praxisreife erlangen könnten. Wann dies der Fall sein wird, bleibe offengestellt.

Zusammenfassung

Eine praktisch einsetzbare *Toxoplasma*-Vakzine gibt es zur Zeit für den Menschen noch nicht. Trotzdem sind die potentiellen Ziele eines zukünftigen Impfstoffes klar abgesteckt: Verhinderung einer endogenen Vermehrung von Toxoplasmen sowie Verhinderung der Zystenbildung sowohl beim End- wie auch beim Zwischenwirt. Aus praktischer Sicht müßte ein Immunschutz nicht nur die Abwehr einer Infektion bei schwangeren Frauen zur Verhinderung einer pränatalen Toxoplasmose beim Ungeborenen gewährleisten, sondern es müßte ebenfalls die Ausbildung von *Toxoplasma*-Zysten bei der vakzinierten Person verhindert werden, um eine Reaktivierung latenter Toxoplasmen bei einer eventuellen späteren Immunkompromittierung auszuschließen. Aus immunologischer Sicht wurde ersichtlich, daß grundsätzlich die Anzahl gebildeter *Toxoplasma*-Zysten primär durch die Funktion *Toxoplasma*-spezifischer $CD8^+$ T-Zellen reguliert wird. Direkte Effektorfunktionen zytotoxischer $CD8^+$ Lymphozyten stehen in Abhängigkeit der periparasitischen lokalen γ-Interferon- und TNF-α-Konzentration. Eine immunologische Fehlleistung ergibt sich, wenn lokal (zerebral) IL-10 und IL-6 eine anergistische Immunsuppression ausüben. Die initiale Synthese von IL-12 sowie die Aktivierung von NK-Zellen diktieren den benignen Ausgang einer Erstinfektion. Experimentelle Vakzine bei Tiermodellen konzentrieren sich zur Zeit auf temperatur-sensitive Mutanten des *T. gondii* RH-

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Stammes, wobei Tiere zwar vor Krankheit, nicht aber vor Zystenbildung geschützt werden. An einer Vakzine für den Endwirt Katze wird zur Zeit intensiv gearbeitet.

Schlüsselwörter *Toxoplasma*, Vakzine, IL-12, IL-10, Lymphozyten.

Summary

Vaccination against Toxoplasmosis?

To date no *Toxoplasma* vaccine has been developed for human application yet. Nevertheless, the aims of such a vaccine are clearly delineated: they consist in inhibiting endogenous parasite multiplication (tachyzoite formation) and thus dissemination, and in preventing the formation of cysts (bradyzoite formation). Immune protection should confer resistance to disease and parasite dissemination in pregnant women to prevent prenatal toxoplasmosis in the unborn infant, and inhibit cyst formation in order to avoid reactivation in case of a potential future immunosuppression of the person. From the immunological point of view, it has been shown that the number of formed *Toxoplasma*-cysts is primarily regulated by the function of *Toxoplasma*-specific $CD8^+$ T-cells. Direct effector functions of cytotoxic $CD8^+$ lymphocytes depend on local periparasitic γ-interferon- and TNFα concentrations. Immunological aberrance occurs if locally (cerebral) synthesized IL-10 and IL-6 induce anergistic immunosuppression. A benign course of infection results in primary IL-12 synthesis and NK cell activation. Experimental vaccines within domestic animals concentrate mainly on the development of temperature-sensitive mutants of the *T. gondii* RH-strain, which will protect animals from disease but not from infection and cyst formation. Research for the development of a vaccine for the cat is intensively promoted at present.

Key words *Toxoplasma*, Vaccine, IL-12, IL-10, Lymphozytes.

Literatur

1. BARR, B. C., CONRAD, P. C., SVERLOW, K. W., TARANTAL, A. F., HENDRICKX, A. G. (1994): Experimental fetal and transplacental Neospora infection in the nonhuman primate (abstract). Proceedings of the 39th Annual Meeting of the Am. Assoc. Vet. Parasitologists. No. 29, July 9-12, San Francisco, California.
2. BENEDETTO, N., FOLGORE, A., GALDIERO, M., MELI, R., DICARLO, R. (1995): Effect of prolactin, rIFN-gamma or rTNF-alpha in murine toxoplasmosis. Pathol. Biol. 43, 395-400.
3. BOURGUIN, I., CHARDES, T., MEVELEC, M. N., WOODMAN, J. P., BOUT, D. (1991): Amplification of the secretory IgA response to Toxoplasma gondii using cholera toxin. FEMS Microbiol. Letters 81, 265-272.
4. BROWN, C. R., HUNTER, C. A., ESTES, R. G., BECKMANN, E., FORMAN, J., DAVID, C., REMINGTON, J. S., McLEOD, R. (1995): Definitive identification of a gene that confers resistance against Toxoplasma cyst burden and encephalitis. Immunology 85, 419-428.
5. BUXTON, D., UGGLA, A., LÖVGREN, K., THOMSON, K., LUNDEN, A., MOREIN, B., BLEWETT, D. A. (1989): Trial of a novel experimental Toxoplasma ISCOM vaccine in pregnat sheep. Br. Vet. J. 145, 451-457.
6. BUXTON, D. (1993): Toxoplasmosis: the first commercial vaccine. Parasitol Today 9, 335-337.
7. BUXTON, D., INNES, E. A. (1995): A commercial vaccine for ovine toxoplasmosis. Parasitology 110, S11-S16.
8. CESBRON-DELAUW, M. F., GUY, B., TORPIER, G., PIERCE, R. J., LENZEN, G., CESBRON, J. Y., CHARIF, H., LEPAGE, P., DARCY, F., LECOCQ, J. P., CAPRON, A. (1989): Molecular characterization of a 23-kilodalton major antigen secreted by Toxoplasma gondii. Proc. Natl. Acad. Sci. (Wash.) 86, 7537-7541.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

9. CHARDES, T., BOURGUIN, I., MEVELEC, M. N., DUBREMETZ, J. F., BOUT, D. (1990):
Antibody response to Toxoplasma gondii in sera, intestinal secretions, and milk from orally infected mice and characterization of target antigens.
Inf. Immun. 58, 1240-1246.

10. CHOROMANSKI, L., FREYRE, A., POPIEL, R., BROWN, K., GRIEVE, R., SHIBLEY, G. (1995):
Safety and efficacy of modified live feline Toxoplasma gondii vaccine. In:
Non-Target Effects of Live Vaccines.
Volume 84, 269-281; Karger AG, Basel.

11. CLERICI, M., STOCKS, N. I., ZAJAC, R. A., BOSWELL, R. N., LUCEY, D. R., VIA, S., SHEARER, G. M. (1989):
Detection of three distinct pattern of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive patients.
J. Clin. Invest. 84, 1892.

12. DAVIS, S. W., DUBEY, J. P. (1995):
Mediation of immunity to Toxoplasma gondii oocyst shedding in cats.
J. Parasitol. 81, 882-886.

13. DECKERT-SCHLÜTER, M., ALBRECHT, S., HOF, H., WIESTLER, O. D., SCHLÜTER, D. (1995):
Dynamics of the intracerebral and splenic cytokine mRNA production in Toxoplasma gondii-resistant and -susceptible congenic strains of mice.
Immunology 85, 408-418.

14. DONALD, R. G. K., ROODS, D. S. (1994):
Homologous recombination and gene replacement at the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase locus in Toxoplasma gondii.
Mol. Biochem. Parasitol. 63, 243-253.

15. DUBEY, J. P., LINDSAY, D. S. (1993):
Neosporosis.
Parasitol. Today 9, 452-458.

16. DUBEY, J. P. (1995):
Duration of immunity to shedding of Toxoplasma gondii oocysts by cats.
J. Parasitol. 81, 410-415.

17. DUQUESNE V., AURIAULT, C., GRAS-MASSE, H., BOUTILLON, C., DARCY, F., CESBRON-DELAUW, M. F., TARTAR A., CAPRON, A. (1991):
Identification of T-cell epitopes within a 23 kD antigen (P24) of Toxoplasma gondii.
Clin. Exp. Immunol. 84, 527-534.

18. ELLIS, J., LUTON, K., BAVERSTOCK, P. R., BRINDLEY, P. J., NIMMO, K. A., JOHNSON, A. M. (1994):
The phylogeny of Neospora caninum.
Mol. Biochem. Parasitol. 64, 303-311.

19. ESCAJADILLO, A., FRENKEL, J. K. (1991):
Experimental toxoplasmosis and vaccine tests in Aotus monkeys.
Am. J. Trop. Hyg. 44, 382-389.

20. FELLEISEN, R., MÜLLER, N., YAMAGE, M., GOTTSTEIN, B. (in press):
Diagnostische PCR in der Veterinärparasitologie: Tritrichomonose, Neosporose/Toxoplasmose, Echinokokkose/Zystizerkose.
Schweiz. Arch. Tierheilkd.

21. FRENKEL, J. K., PFEFFERKORN, E. R., SMITH, D. D. FISHBACK, J. L. (1991):
Prospective vaccine prepared from a new mutant of Toxoplasma gondii for use in cats.
Am. J. Vet. Res. 52, 759-763.

22. FRENKEL, J. K., SMITH, D. D. (1982):
Immunization of cats against shedding of Toxoplasma oocysts.
J. Parasitol. 68, 744-748.

23. GOTTSTEIN, B. (1995):
Zystenbildende Kokzidien: Toxoplasma, Neospora, Sarcocystis.
Schweiz. Med. Wschr. 125, 890-898.

24. HAKIM, F. T., GAZINELLI, R. T., DENKERS, E., HIENY, S., SHEARER, G. M., SHER, A. (1991):
CD8$^+$ T cells from mice vaccinated against Toxoplasma gondii are cytotoxic for parasite-infected or antigen-pulsed host cells.
J. Immunol. 147, 2310-2316.

25. HERION, P., SAAVEDRA, R. (1993):
Human T-cell clones as tools for the characterization of the cell-mediated immune response to Toxoplasma gondii.
Res. Immuno. 144, 48-51.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at
26. HISAEDA, H., NAGASAWA, H., MAEDA, K., MAEKAWA, Y., ISHIKAWA, H., ITO, Y., GOOD, R. A., HIMENO, K. (1995):
Gamma delta T cells play an important role in hsp65 expression and in acquiring protective immune responses against infection with Toxoplasma gondii.
J. Immunol. 155, 244-251.

27. HUNTER, C. A., ABRAMS, J. S., BEAMAN, M. H., REMINGTON, J. S. (1993):
Cytocine mRNA inb the central nervous system of SCID mice infected with Toxoplasma gondii: importance of T-Cell-independent regulation of resistance to T. gondii.
Inf. Immun. 61, 4038-4044.

28. HUNTER, C. A., CANDOLFI, E., SUBAUSTE, C., VANCLEAVE, V., REMINGTON, J. S. (1995a):
Sudies on the role of interleukin-12 in acute murine toxoplasmosis.
Immunology 84, 16-20.

29. HUNTER, C. A., CHIZZONITE, R., REMINGTON, J. S. (1995b):
IL-1 beta is required for IL-12 to induce production of IFN-gamma by NK cells –
A role for IL-1 beta in the T cell-independent mechanism of resistance against intracellular pathogens.
J. Immunol. 155, 4347-4354.

30. KASPER, L. H., MATSUURA, T., KHAN, I. A. (1995):
IL-7 stimulates protective immunity in mice against the intracellular pathogen, Toxoplasma gondii.
J. Immunol. 155, 4798-4804.

31. KIM, K., SOLDATI, D., BOOTHROID, J. C. (1993):
Gene replacement in Toxoplasma gondii with chloramphenicol acethyltransferase as selectable marker.
Science 262, 911-914.

32. LUNDEN, A., LÖVGREN, K., UGGLA, A., ARAUJO, F. G. (1993):
Immune responses and resistance to Toxoplasma gondii in mice immunized with antigens of the parasite incorporated into immunostimulating complexes.
Inf. Immun. 61, 2639-2643.

33. McGHEE, J. R., BEAGLEY, K. W., TAGUCHI, T, FUJIHASHI, K., ELRIDGE, J. H., LUE, C., MOLDEOVEANU, Z., RADL, J., MESTECKY, J., KIYONO, H. (1990):
Diversity of regulatory mechanisms required for mucosal IgA responses. In: Molecular aspects of immune response and infectious diseases (eds. H. Kiyono, E. Jirillo, C. DeSimone).
pp. 67-76, Raven Press, New York.

34. MESSINA, M., NIESMAN, I., MERCIER, C., SIBLEY, L. D. (1995):
Stable DNA transformation of Toxoplasma gondii using phleomycin selection.
Gene 165, 213-217.

35. MURRAY, H. W., TEITELBAUM, R., HARIPRASHAD, J. (1993):
Response to treatment for an intracellular infection in a T cell-deficient host: toxoplasmosis in nude mice.
J. Inf. Dis. 167, 1173-1177.

36. OVERNES, G., NESSE, L. L., WALDELAND, H., LÖVGREN, K., GUDDING, R. (1991):
Immune response after immunization with an experimental Toxoplasma gondii ISCOM vaccine.
Vaccine 9, 25-28.

37. PINCKNEY, R. D., LINDSAY, D. S., BLAGBURN, B. L. (1995):
Further characterization of the TS-4 temperature-sensitive mutant of Toxoplasma gondii in mice.
J. Parasitol. 81, 118-121.

38. SAYLES, P. C., RAKHMILEVICH, A. L., JOHNSON, L. L. (1995):
Gamma delta T cells and acute primary Toxoplasma gondii infection in mice.
J. Inf. Dis. 171, 249-252.

39. SCHLÜTER, D., HEIN, A., DORRIES, R., DECKERTSCHLUTER, M. (1995):
Different subsets of T cells in conjunction with natural killer cells, macrophages, and activated microglia participate in the intracerebral immune response to Toxoplasma gondii in athymic nude and immunocompetent rats.
Am. J. Pathol. 146, 999-1007.

40. SIBLEY, L. D., MESSINA, M., NIESMAN, I. R. (1994):
Stable DNA transformation in the obligate intracellular parasite Toxoplasma gondii by complementation of trayptophan auxotrophy.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 5508-5512.

41. SUBAUSTE, C. S., KONIARIS, A. H. REMINGTON, J. S (1991):
Murine $CD8^+$ cytotxic T lymphocytes lyse Toxoplasma gondii-infected cells.
J. Immunol. 147, 3955-3959.

42. SUZUKI, Y., JOH, K., KWON, O. C., YANG, Q., CONLEY, F. K., REMINGTON, J. S. (1994):
MHC class I gene(s) in the D/L region but not the TNF-alpha gene determines development of toxoplasmic encephalitis in mice.
J. Immunol. 153, 4649-4654.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

43. SUZUKI, Y., ORELLANA, M. A., SCHREIBER, R. D., REMONGTON, J. S. (1988a):
Interferon-γ: the major mediator of resistance against T. gondii.
Science 240, 516-518.

44. SUZUKI, Y., REMINGTON, J. S. (1988b):
Dual regulation of resistance against Toxoplasma gondii infection by Lyt-2⁺ and Lyt-1⁺, L3T4⁺ T cells in mice.
J. Immunol. 140, 3943-3946.

45. WILKINS, M. F., O'CONNELL, E., TE PUNGA, W. A. (1987):
Toxoplasmosis in sheep. I. Effect of a killed vaccine on lamb losses caused by experimental challenge with Toxoplasma gondii.
New Zealand. Vet. J. 35, 31-34.

46. YAMAGE, M., FLECHTNER, O., GOTTSTEIN, B. (in press):
Neospora caninum: Specific oligonucleotide primers for the detection of brain "cyst" DNA of experimentally-infected nude mice by the polymerase chain reaction (PCR).
J. Parasitol.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Bruno Gottstein
Institut für Parasitologie der Veterinärmedizinischen und der Medizinischen Fakultät der Universität Bern
Tel. +41 31 631 24 18, +41 31 631 26 22
E-mail: gottstein@ipa.unibe.ch
WWW http://paraserver.unibe.ch

Länggass-Strasse 122
CH-3001 Bern · Schweiz

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie

Jahr/Year: 1996

Band/Volume: 18

Autor(en)/Author(s): Gottstein Bruno

Artikel/Article: Vakzination gegen Toxoplasmose? 87-96