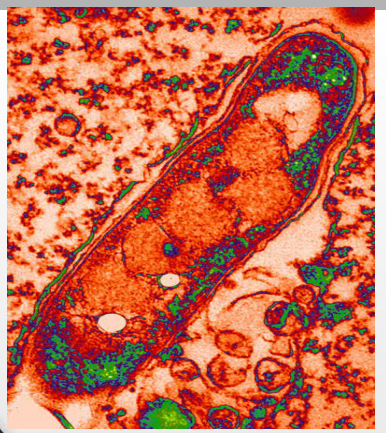
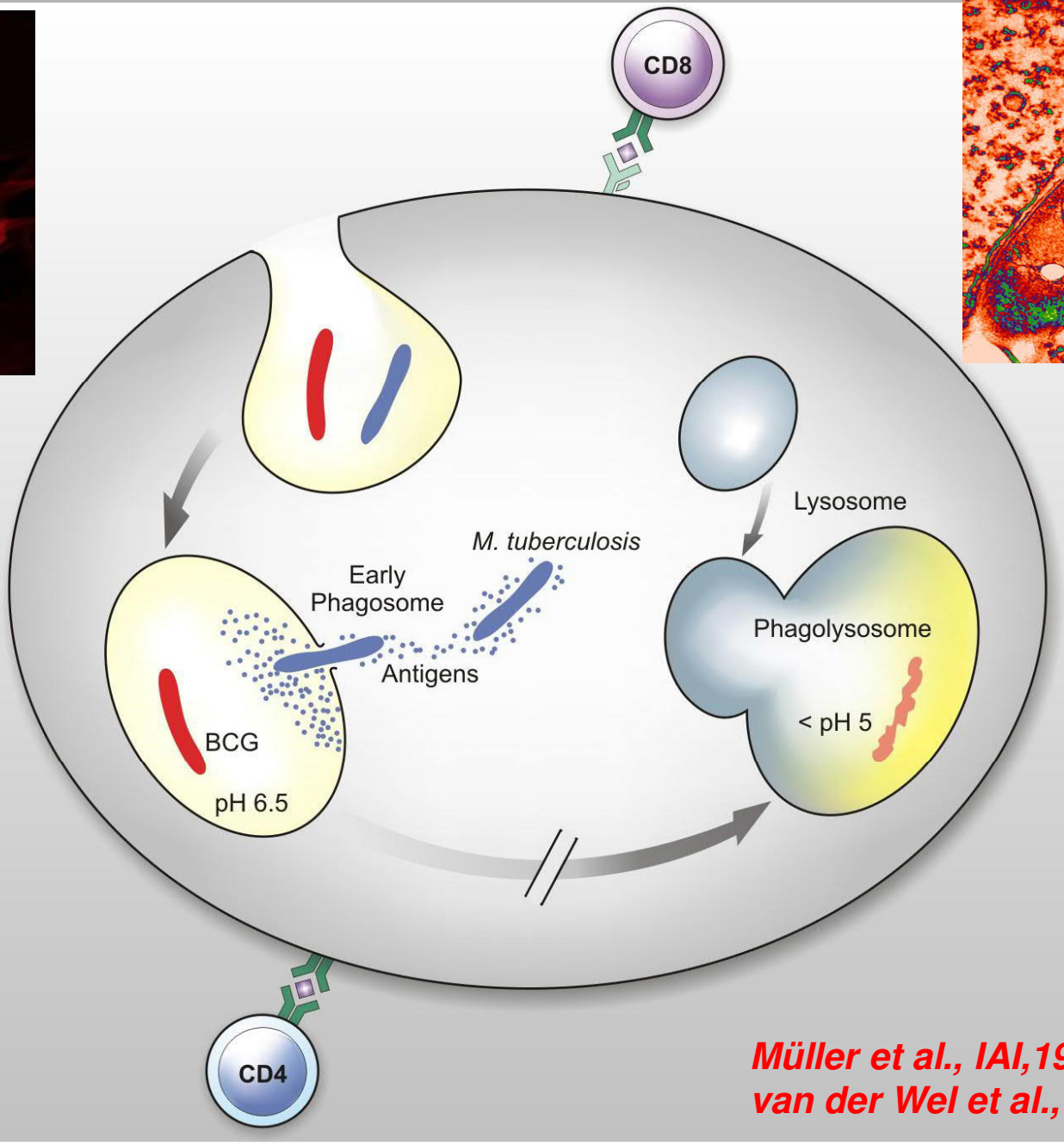
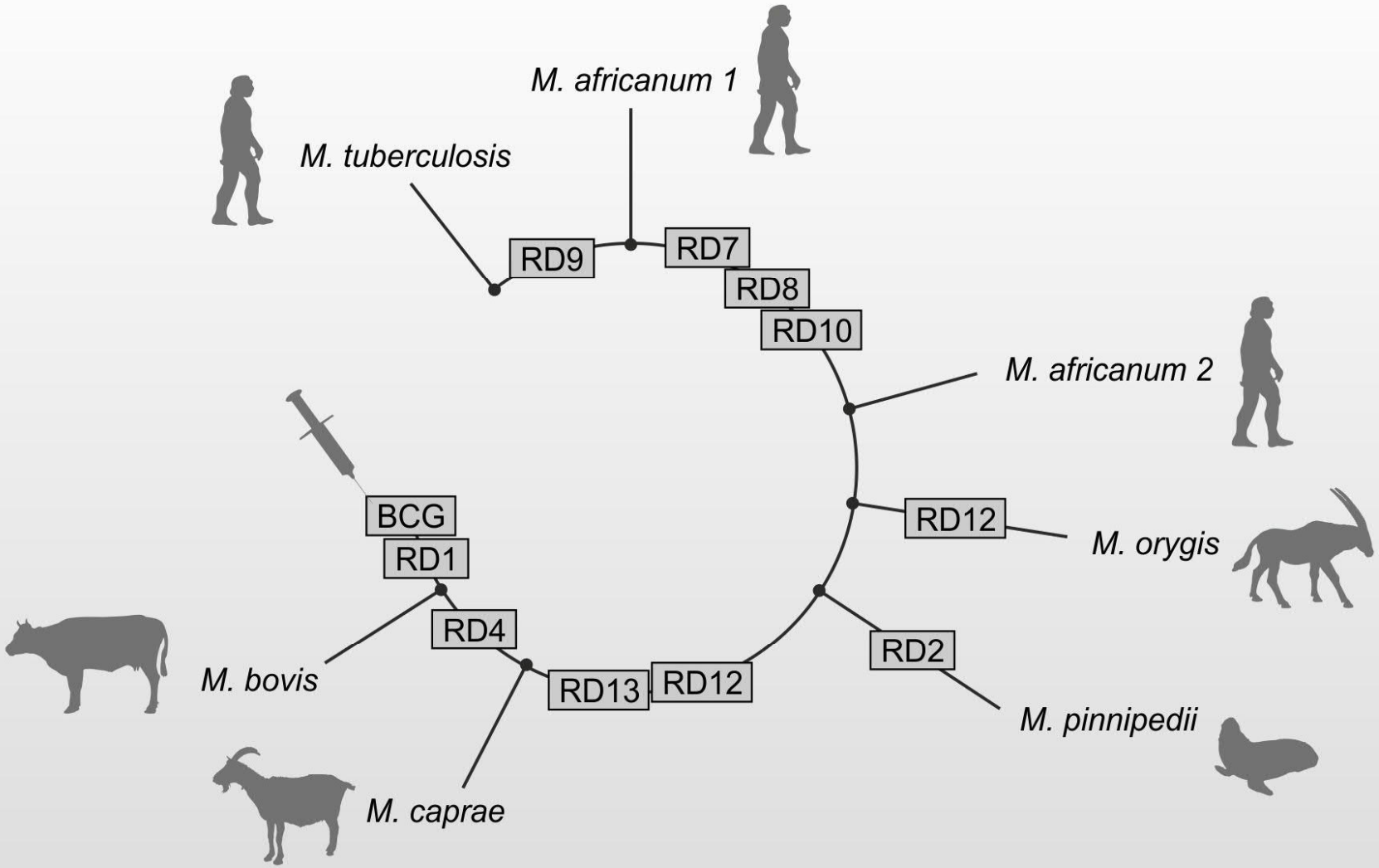




Müller et al., IAI,1987
van der Wel et al., Cell, 2012

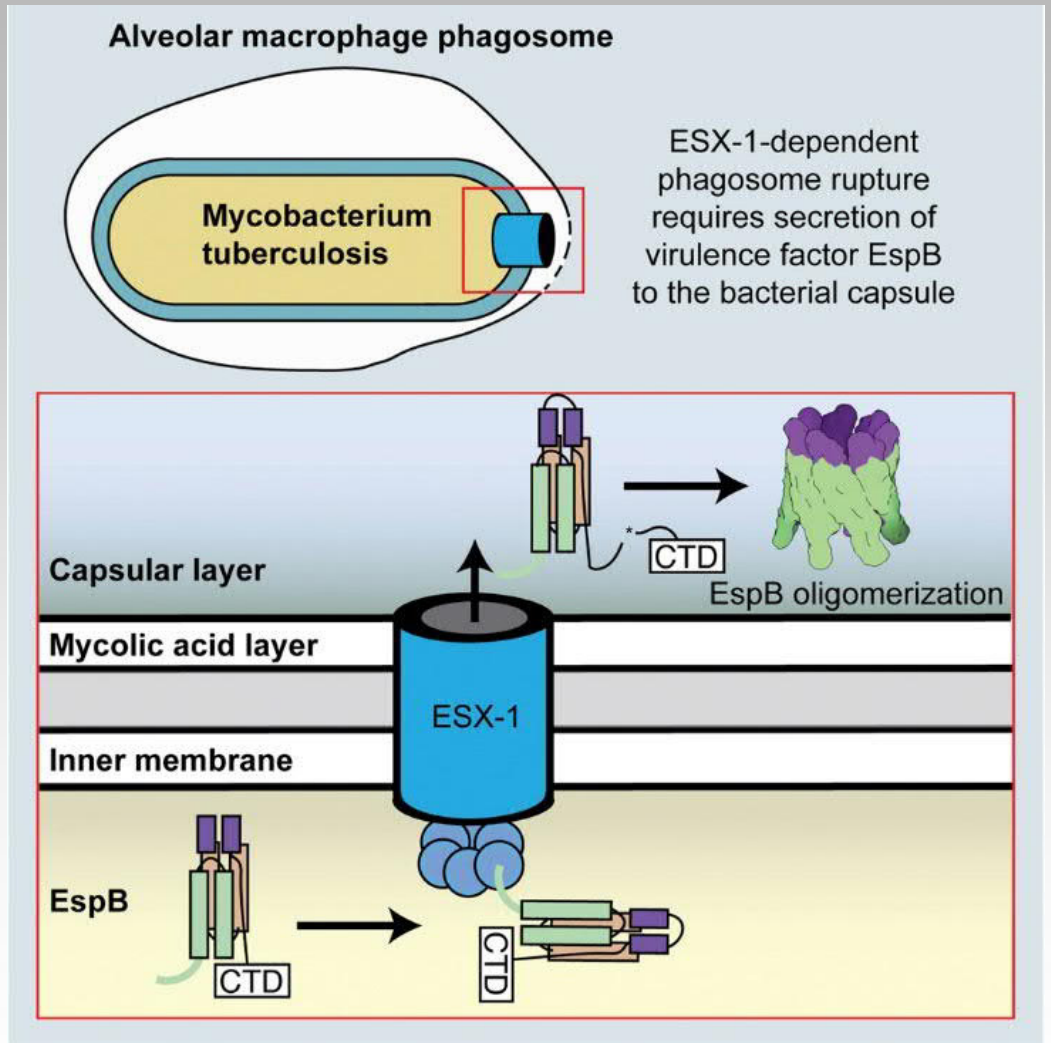
Max-Planck-Institut
für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



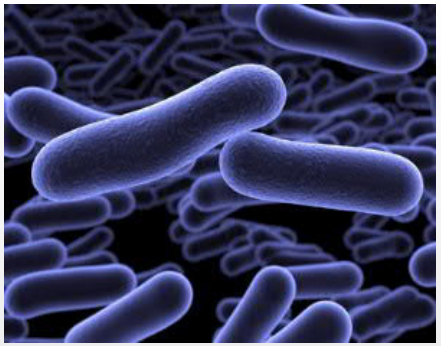
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie
MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

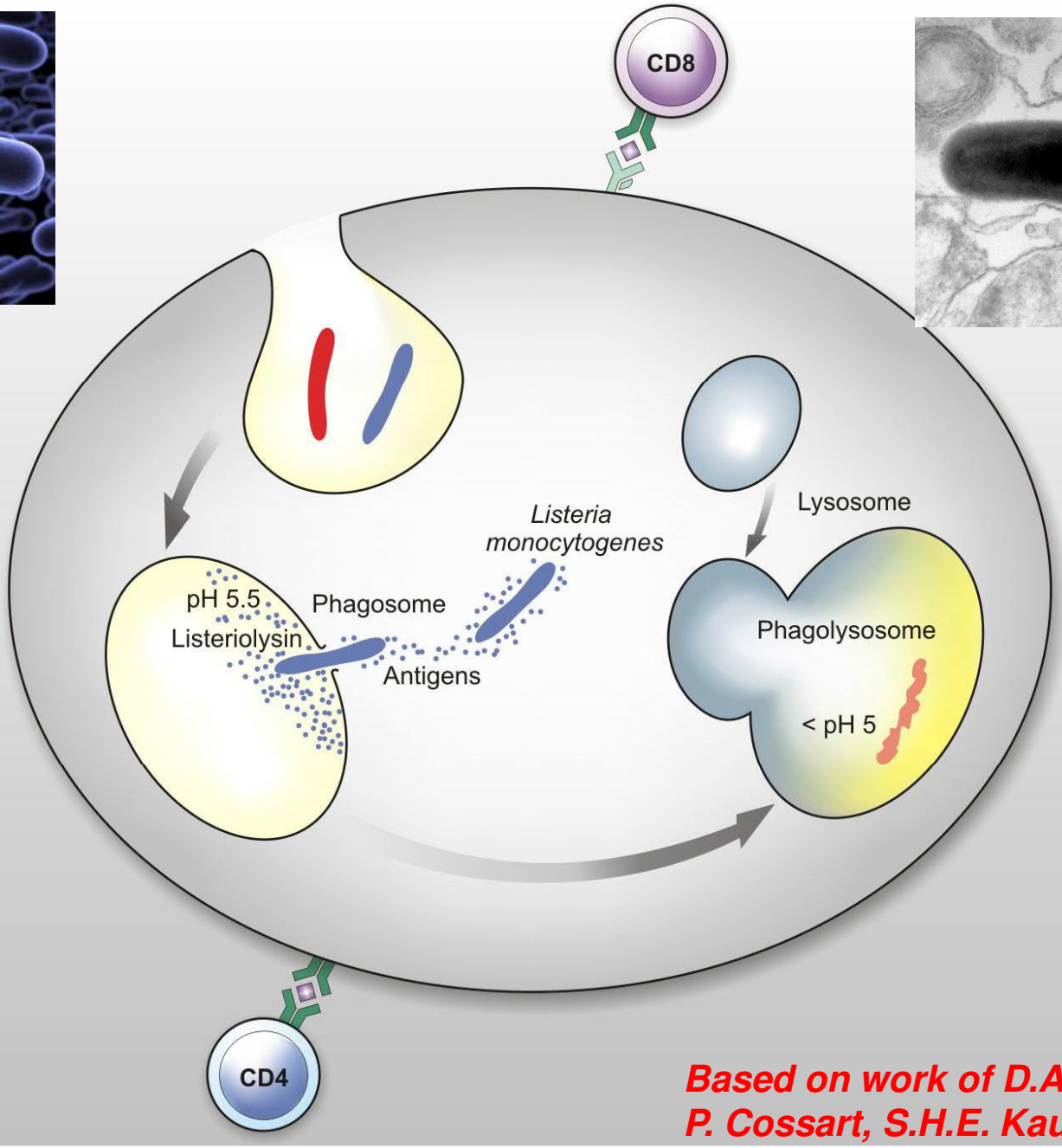
Porenbildende Aktivität des ESX in RD1



M. Solomonson et al., Structure, 2015

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie
MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



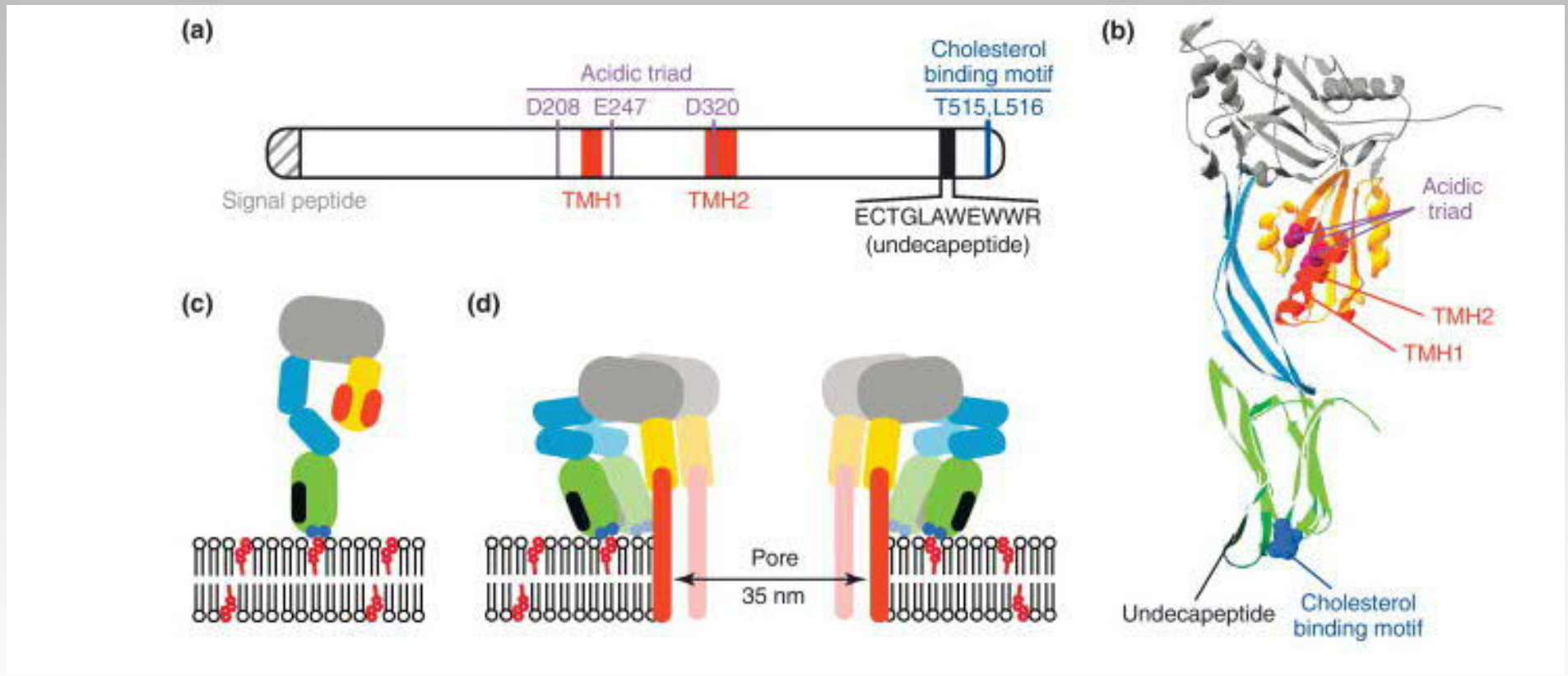


Based on work of D.A. Portnoy, P. Cossart, S.H.E. Kaufmann

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Listeriolysin, ein Cholesterol-abhängiges porenbildendes Zytolysin



M.A. Hamon et al., Trends Microbiol., 2012

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Listeriolysin : Ein Thiol-aktiviertes Perforin

Perforiert Cholesterol enthaltende Membranen

Stringentes pH Optimum (5.5)

Exklusive intraphagosomale Aktivität

Rascher Abbau im Zytosol (aufgrund der PEST Sequenz)

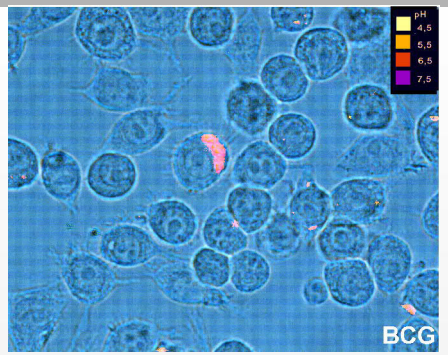
Keine Zytotoxizität

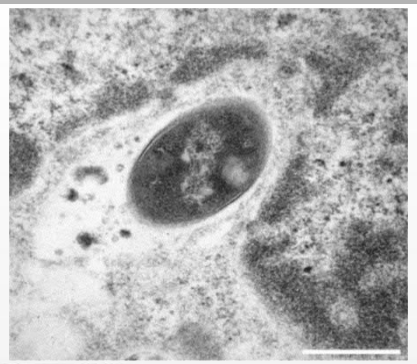
Apoptose > Nekrose

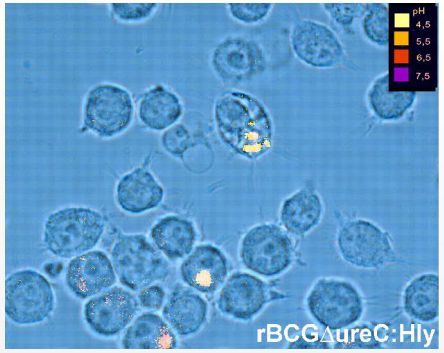
Weitere Informationen: A.L. Decatour & D.A. Portnoy, Science (2000), 290: 992;
M. Palmer, Toxicon (2001), 39: 1681;
N. Meyer-Morse et al., PLoS One (2010), 5: i8610

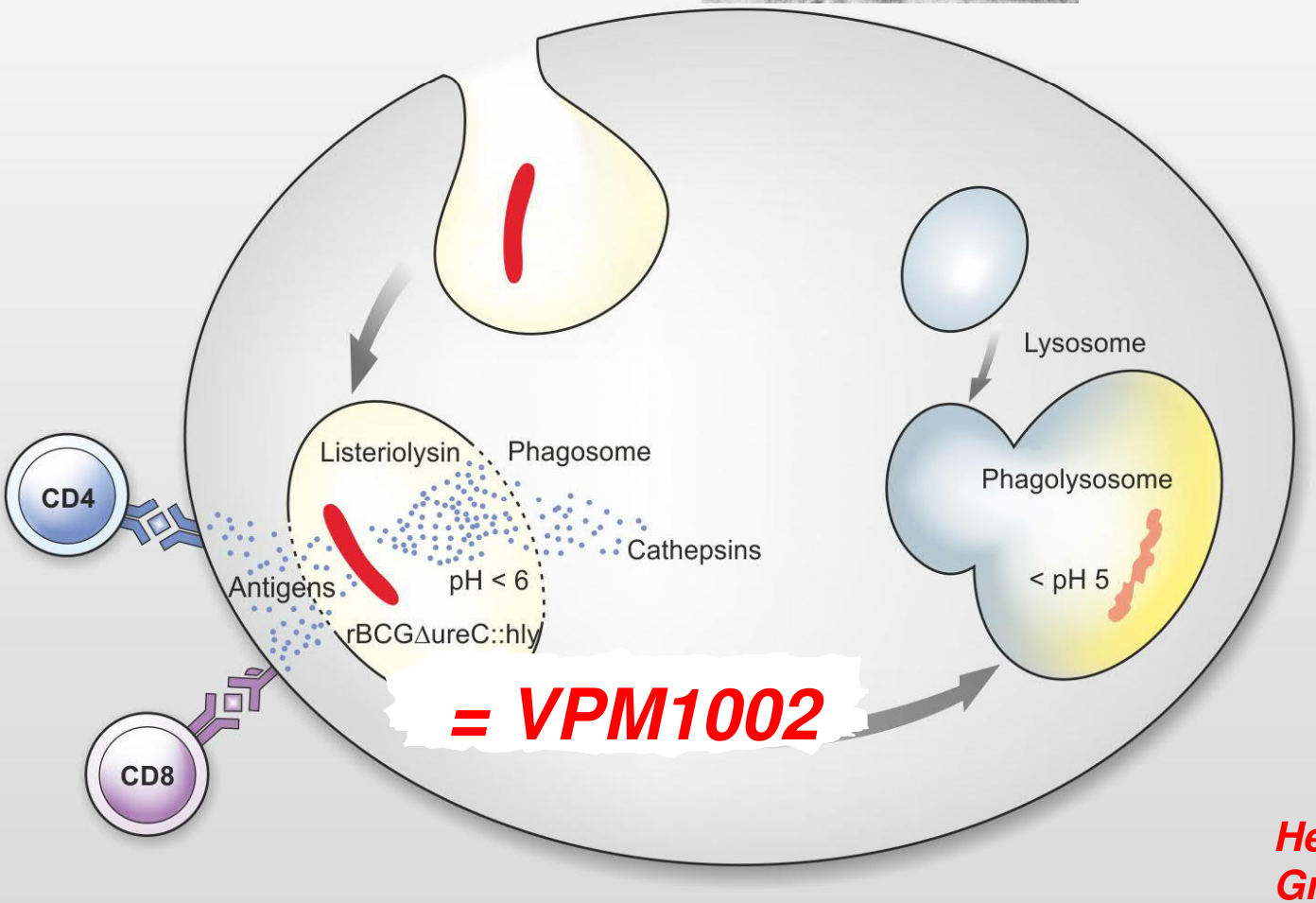
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT









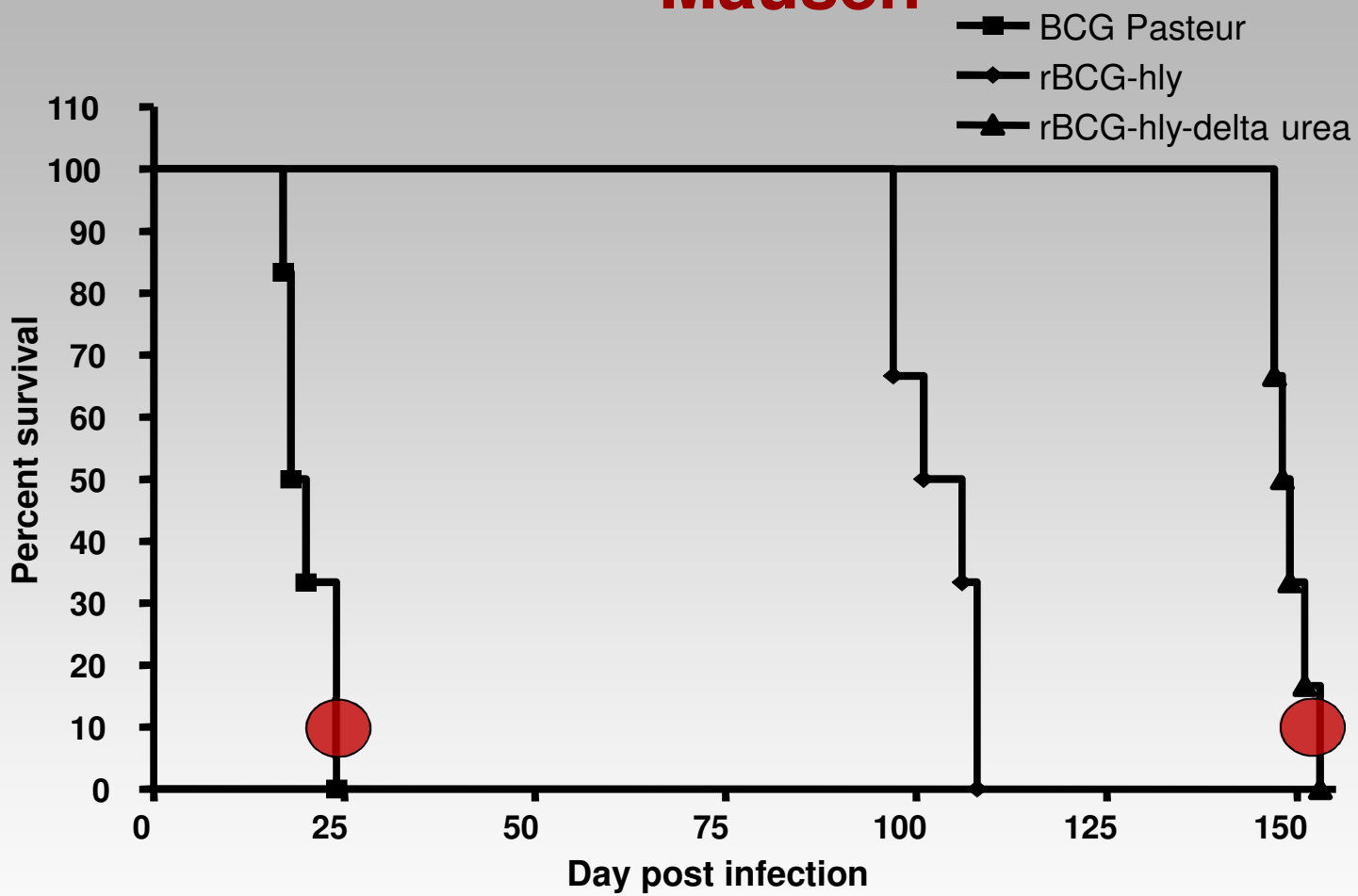
= VPM1002

Hess et al., PNAS, 1998
Grode et al., JCI, 2005

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Attenuierung des VPM1002- Impfstoffs in SCID Mäusen



Grode et al., J. Clin. Invest., 2005

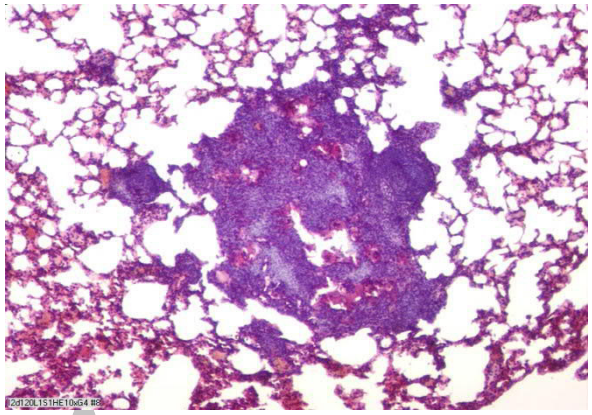
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

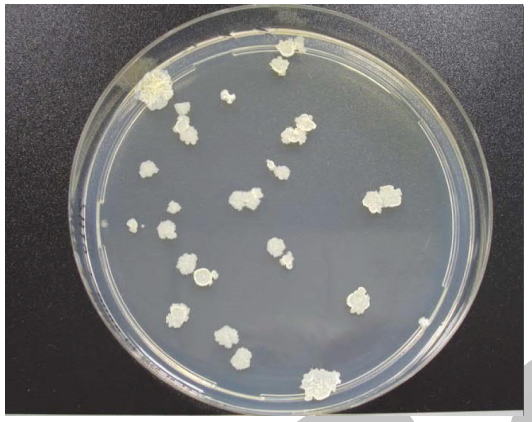
MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Impfeffektivität gegen TB

Erreger	Impfstoff	
	BCG	r-BCGΔureC:Hly
Laborstamm (H37Rv)	13-fache Reduktion	130-fache Reduktion
Klinisches Isolat (Peking Familie)	3-fache Reduktion	200-fache Reduktion*

- Von 1.000.000 auf 5.000 Organismen in der Lunge (99,5% Wachstumshemmung) Grode et al., J. Clin. Invest., 2005





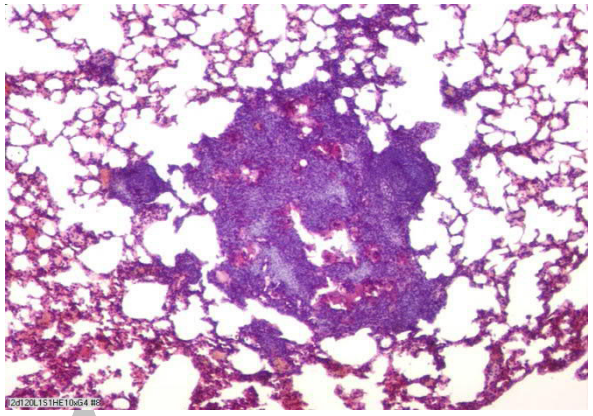
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie
MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

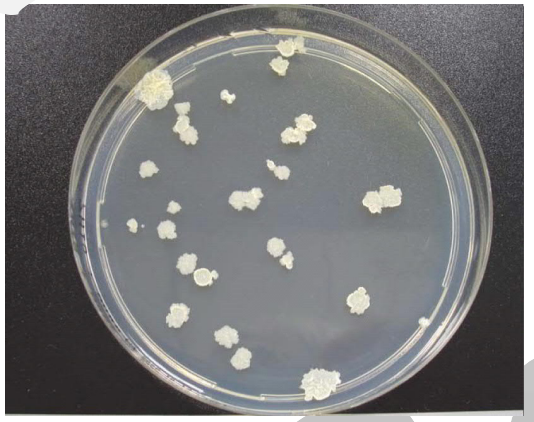
Impfeffektivität gegen TB

Erreger	Impfstoff	
	BCG	r-BCGΔureC:Hly
L…	13-fache	130-fache

Das ist vor der Infektion, was ist danach?

Auch das wurde kürzlich untersucht …



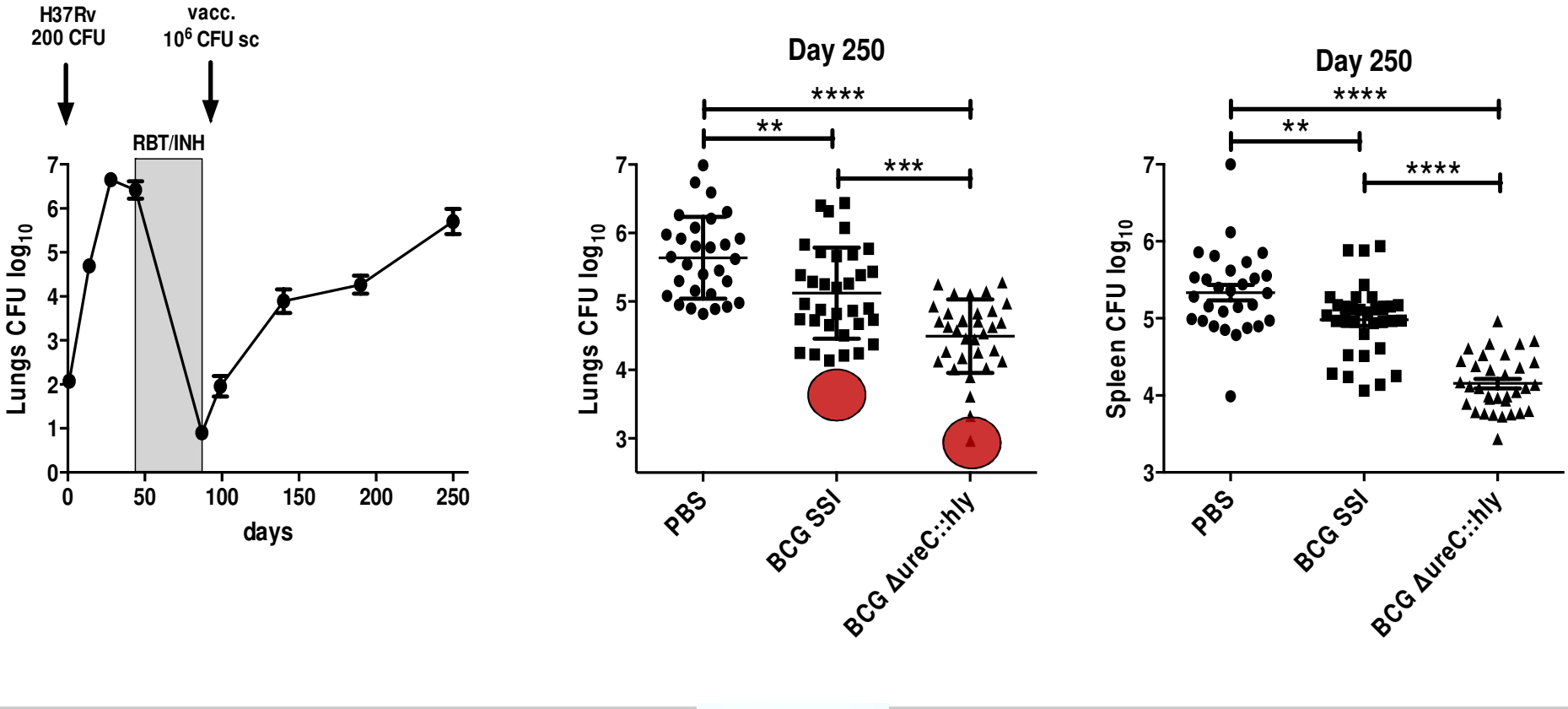


rBC…

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

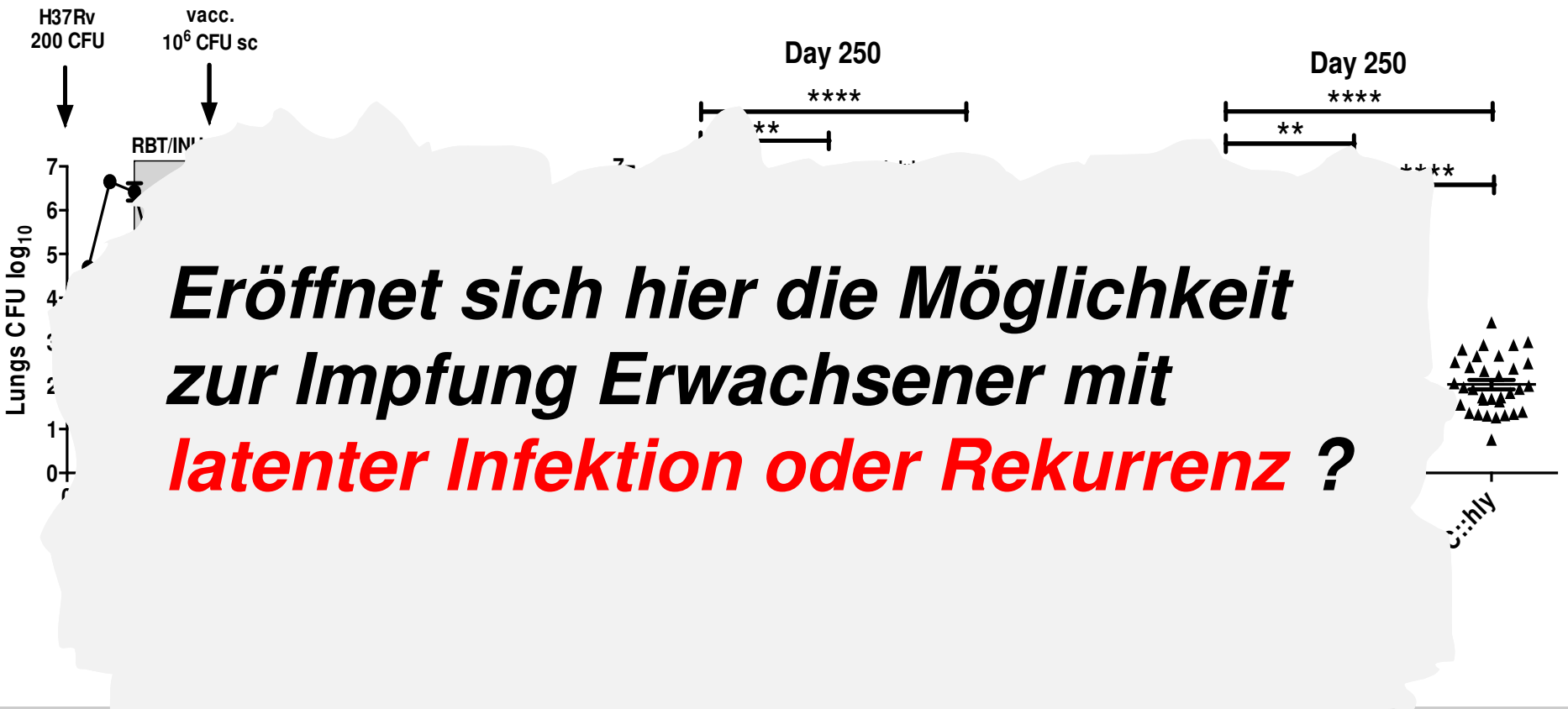
Post-Expositions-Impfung mit mit BCG ΔureC::Hly (VPM1002) schützt gegen TB



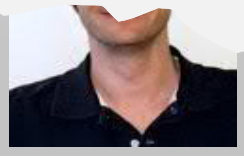
M. Gengenbacher, 2016

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

Post-Expositions-Impfung mit mit r-BCG ΔureC::Hly (VPM1002) schützt gegen TB



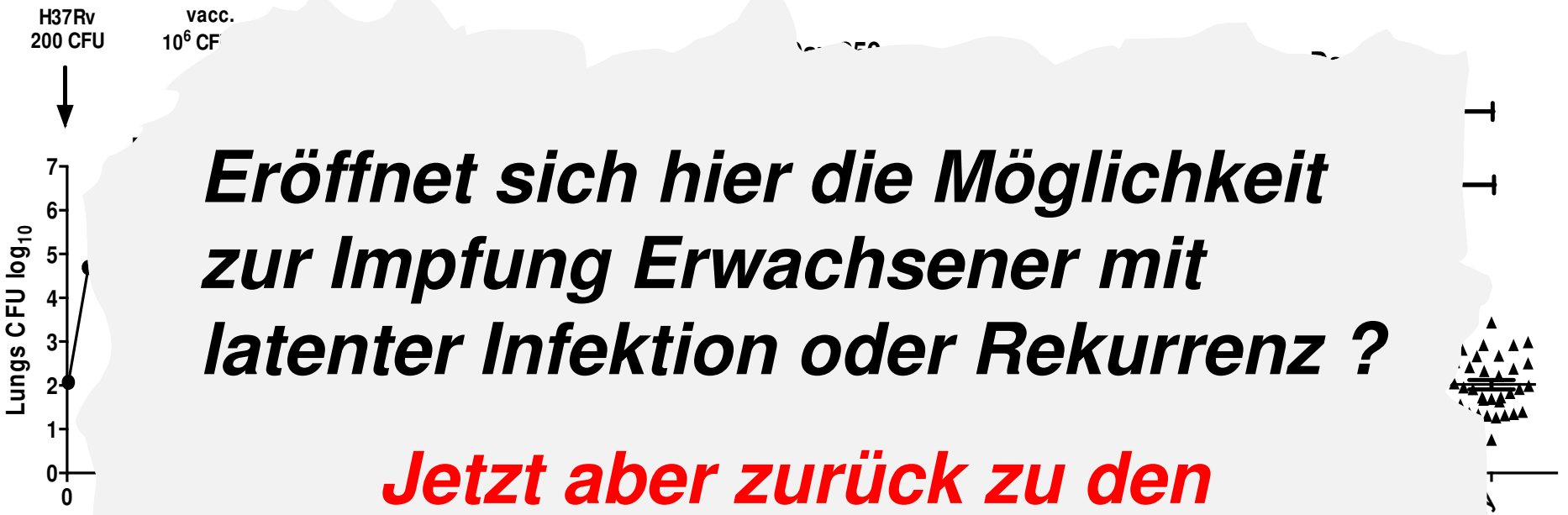
Eröffnet sich hier die Möglichkeit zur Impfung Erwachsener mit latenter Infektion oder Rekurrenz ?



M. Gengenbacher, 2016

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

Post-Expositions-Impfung mit mit r-BCG ΔureC::Hly (VPM1002) schützt gegen TB

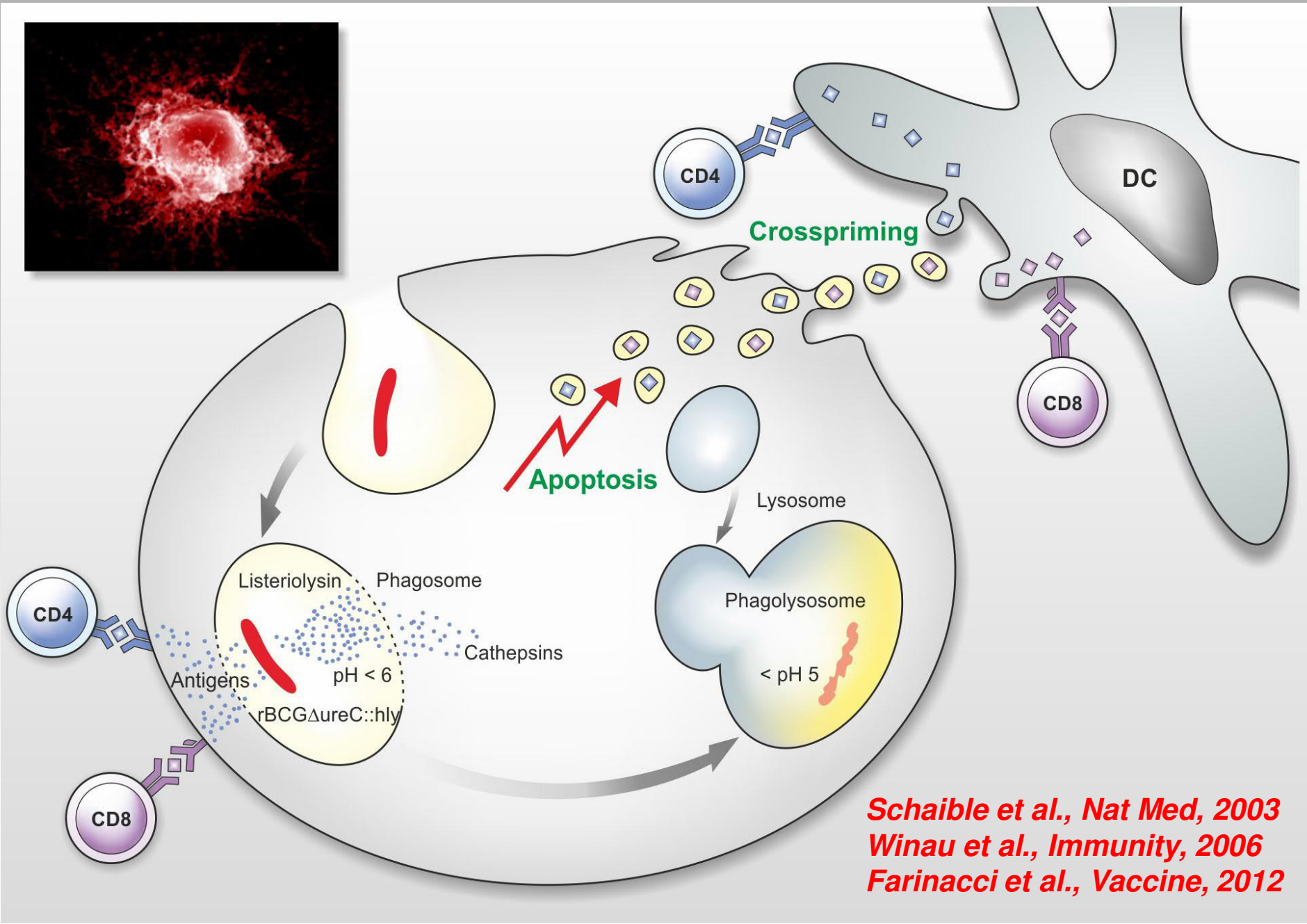


Eröffnet sich hier die Möglichkeit zur Impfung Erwachsener mit latenter Infektion oder Rekurrenz ?

Jetzt aber zurück zu den In-Vitro Experimenten ...

M. Gengenbacher, 2016

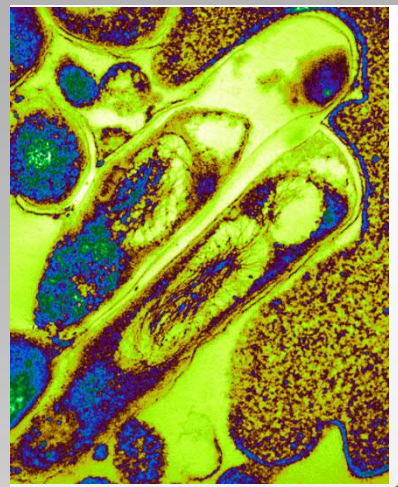
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie



Schaible et al., Nat Med, 2003
Winau et al., Immunity, 2006
Farinacci et al., Vaccine, 2012

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



IL-1β
IL-18
Inflammation

CD4
DC
Crosspriming
CD8

Apoptosis
AIM-2 activation
Inflammasome
dsDNA
Lysosome

Listeriolysin
Phagosome
Cathepsins
Antigens
pH < 6
rBCGΔureC::hly
STING
LC-3 II
Phagolysosome
Autolysosome
< pH 5

CD4
CD8

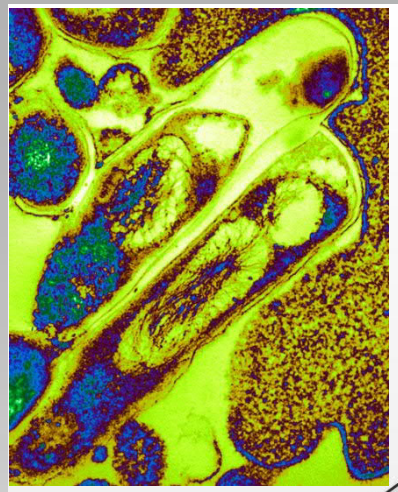
Autophagosome

Autophagy / Xenophagy
Antigen presentation

Saiga et al., JID, 2015

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



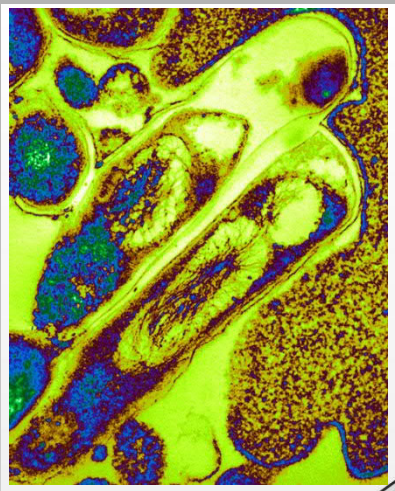
IL-1β
IL-18
Inflammation

Th1
Th17
CD4
DC
Crosspriming
CD8
Apoptosis
AIM-2 activation
Inflammasome
dsDNA
Lysosome
Listeriolysin
Phagosome
CD4
Cathepsins
Antigens
pH < 6
rBCGΔureC::hly
STING
Phagolysosome
Autolysosome
< pH 5
LC-3 II
CD8
Autophagosome
Autophagy / Xenophagy
Antigen presentation

Saiga et al., JID, 2015
Desel et al., JID, 2011

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



IL-1β
IL-18
Inflammation

T_{CM} T_{FH} Th_1 Th_{17} CD4

DC

Crosspriming

CD8

Apoptosis

AIM-2 activation
Inflammasome

dsDNA

STING

Lysosome

Listeriolysin Phagosome

Cathepsins

Antigens pH < 6

rBCGΔureC::hly

CD4

CD8

LC-3 II

Phagolysosome
Autolysosome
< pH 5

Autophagosome

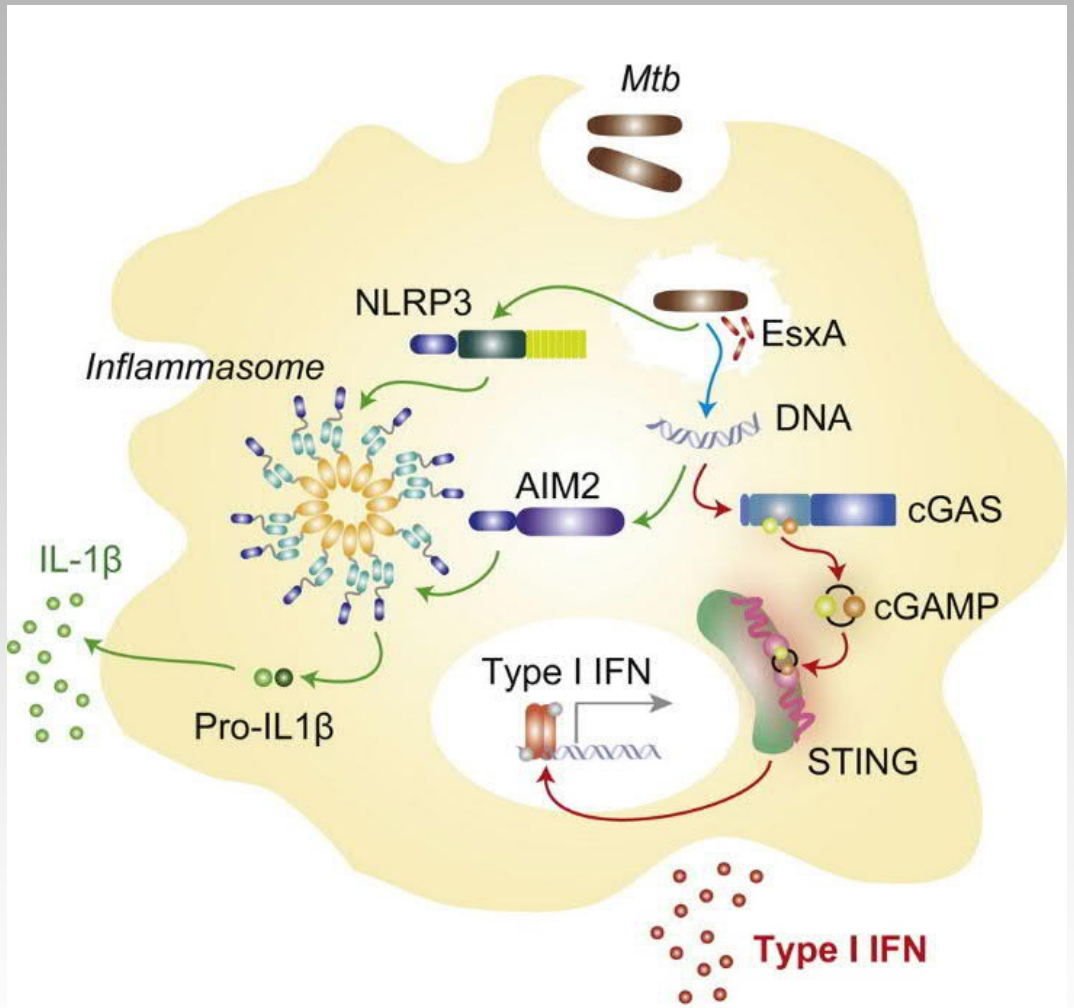
Autophagy / Xenophagy
Antigen presentation

Saiga et al., JID, 2015
Desel et al., JID, 2011
Vogelzang et al., JID, 2014

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

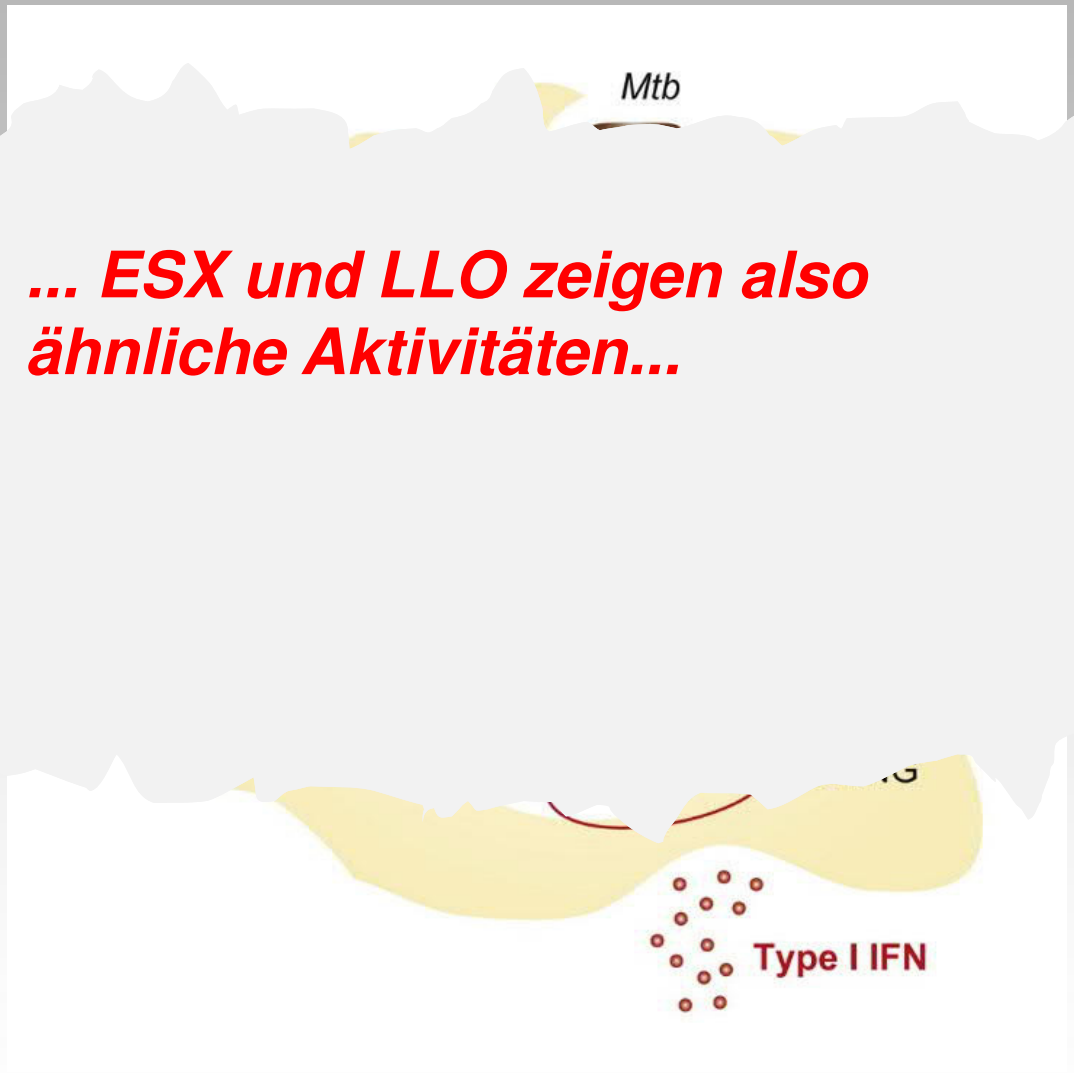
Konsequenzen der ESX Aktivität



R. Wassermann et al., Cell Host Microbe, 2015

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie

Konsequenzen der ESX Aktivität



R. Wassermann et al., Cell Host Microbe, 2015

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie
MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Konsequenzen der ESX Aktivität

... ESX und LLO zeigen also ähnliche Aktivitäten ...

… aber LLO ist sicherer (stringentes pH Optimum; PEST Sequenz für einen raschen Abbau)

R. Wassermann et al., Cell Host Microbe, 2015

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie