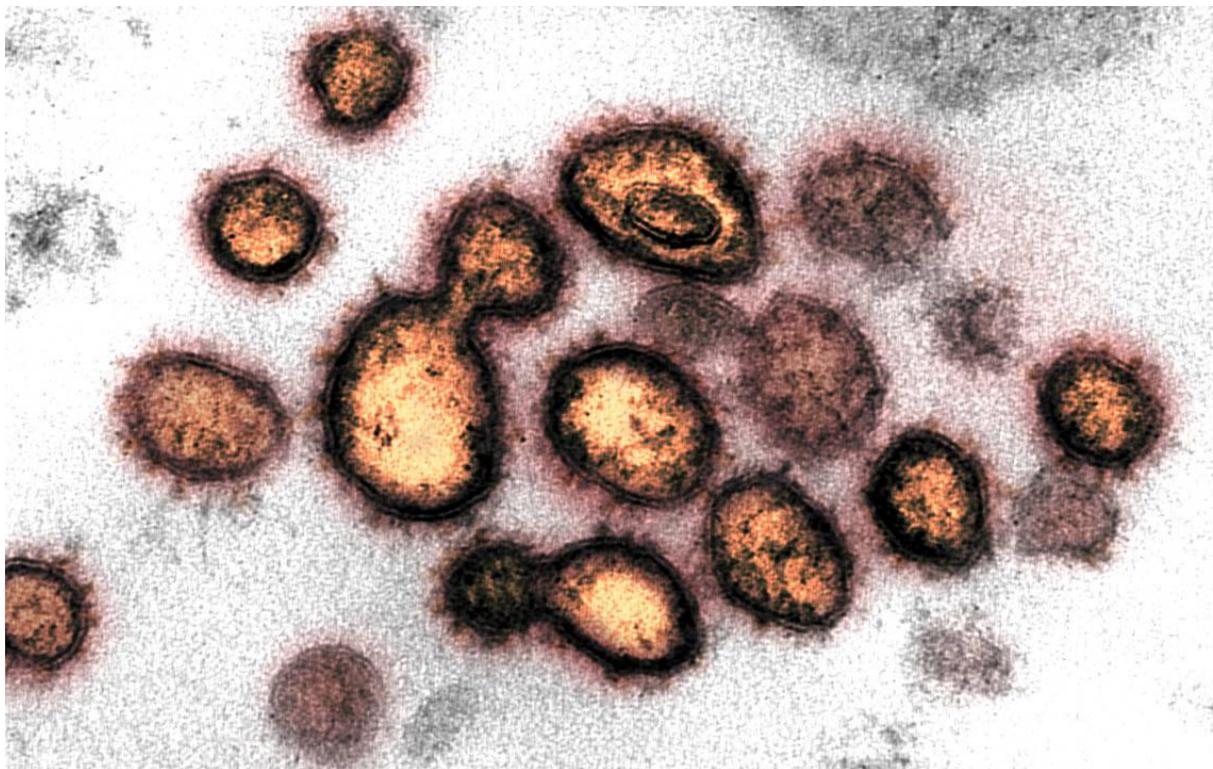


SARS-CoV-2-Impfstoffe – Teil 1: Ganzvirus-Impfstoffe als einfachste Form

Theo Dingermann

9-10 Minuten



Der Erreger selbst – in diesem Fall das Pandemievirus SARS-CoV-2 – bildet bei den Ganzvirus-Impfstoffen das Antigen. Zuvor wird ihm mit verschiedenen Methoden seine krankmachende Eigenschaft genommen. / Foto: NIAID

Es sind wahrscheinlich die besten Impfstoffe mit Blick auf die Immunantwort, doch bei der Sicherheit sieht es wieder ganz anders aus. Die Rede ist von SARS-CoV-2-Vakzinen mit ganzen Viren. Das Prinzip ist einfach: Man nimmt den Erreger, gegen den man schützen möchte, züchtet ihn in Kultur an und verwendet ihn dann in abgeschwächter Form, die keine Krankheitssymptome mehr auslöst, oder in inaktivierter Form.

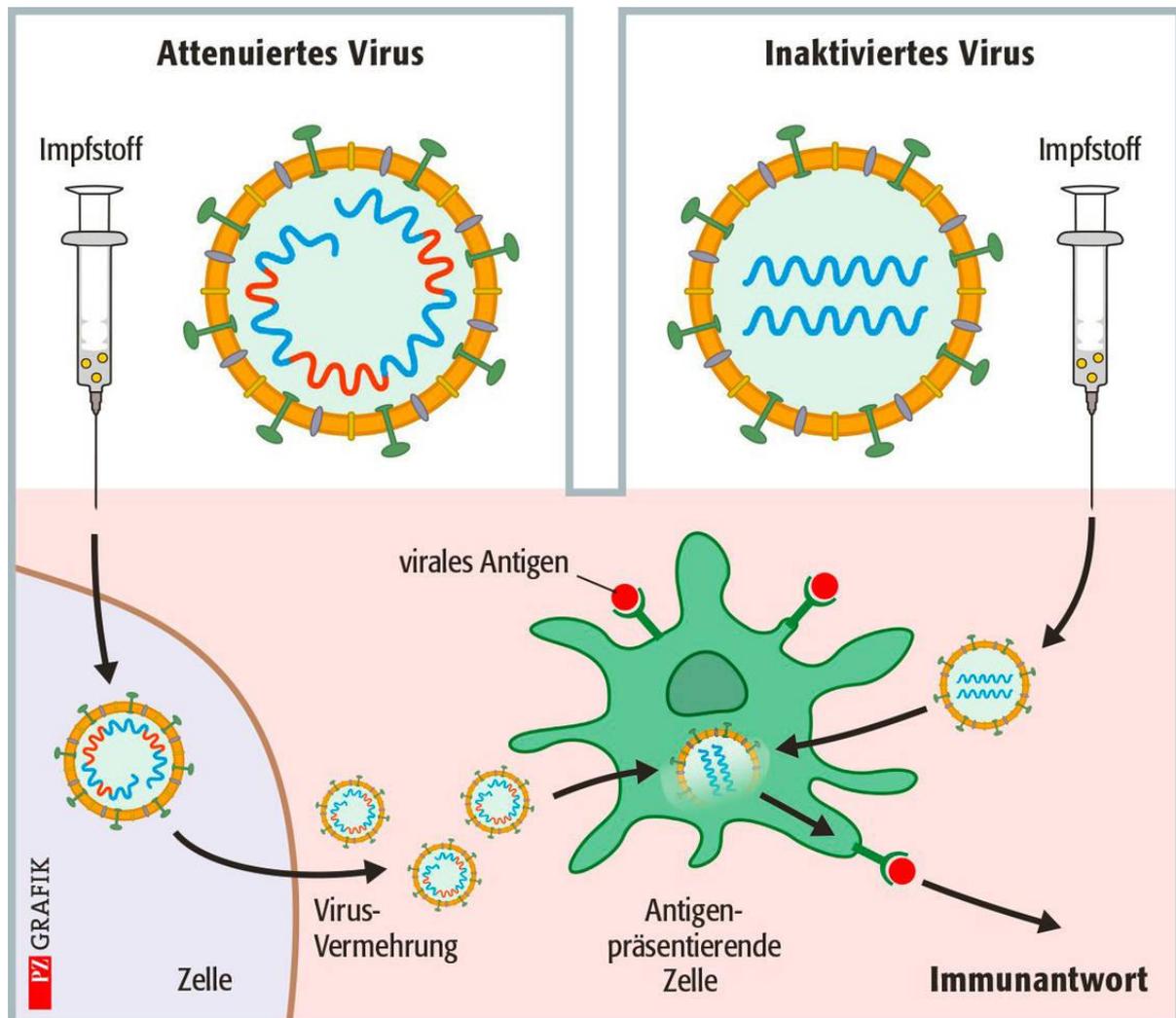
Diese ganzen Viren sind die klassischen Impfantigene. Hier liegen die Wurzeln der Impfstoffentwicklung. Edward Jenner, der Mann, der das Impfen erfand, verwendete im Jahr 1796 in einem riskanten Versuch harmlose Kuhpocken, um den Jungen James Phipps vor den gefährlichen Menschenpocken zu schützen. Wie man weiß, ging alles gut. Aber heute wird mehr Wert auf Sicherheit gelegt.

Vor- und Nachteile von Lebendimpfstoffen

Auch gegen das SARS-Coronavirus-2 wird an Vakzinen mit aktiven, aber abgeschwächten Viren gearbeitet. Lebendimpfstoffe besitzen zwei herausragende Vorteile. Zum einen werden die Antigene durch die Replikation des Virus über einen recht langen Zeitraum dem Immunsystem präsentiert. Eine solche intensive Expositionsdauer weist kein anderer Impfstofftyp auf. Das führt nachvollziehbar zu einer sehr guten Immunantwort. Zum anderen wird durch eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff neben einer B-Zell-Antwort und der Induktion von T-Helferzellen auch die Entwicklung zytotoxischer T-Zellen induziert. Das passiert immer dann, wenn potenzielle Antigene in dem Impforganismus synthetisiert werden. Das ist natürlich der Fall, wenn sich ein Virus über einen bestimmten Zeitraum vermehren kann. Denn dazu müssen ja alle viralen Komponenten neu gebildet werden. Diese Komponenten werden im Gegenzug dem Immunsystem wieder als Antigene angeboten. Die Präsentation erfolgt über den MHC-I-Komplex, der von allen Zellen gebildet werden kann. Und die Konsequenz einer Antigenpräsentation über den MHC-I-Komplex ist die Bildung von zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen.

Bei den insgesamt 123 Impfstoff-Kandidaten gegen SARS-CoV-2, die sich laut Weltgesundheitsorganisation zuzeit in der Entwicklung befinden, sind Lebendimpfstoffe aber die Minderheit. Nur zwei Konsortien, Codagenix zusammen mit dem Serum Institute of India und die Firma Indian Immunologicals Ltd zusammen mit der Griffith University arbeiten momentan an SARS-CoV-2-Lebendimpfstoffen. Derartige Impfstoffe wären in der Lage, den Menschen ganz regulär

zu infizieren und sich nach der Infektion im Organismus des Impflings auch zu vermehren. Normalerweise wäre das mit der Krankheit verbunden, die das Virus verursacht. Das muss bei einer Impfung natürlich ausgeschlossen sein.



Die Prinzipien der Ganzvirus-Impfstoffe: Bei den attenuierten Lebendimpfstoffen stellen genmodifizierte lebende SARS-Coronaviren-2 das Impfantigen dar. Diese wurden genetisch so modifiziert, dass sie sich nur noch schlecht im Körper des Geimpften vermehren können und somit keine Krankheitssymptome mehr auslösen. Bei inaktivierten Virusimpfstoffen sind chemikalisch oder physikalisch inaktivierte, aber nicht zerstörte Viren im Impfstoff enthalten. In beiden Fällen werden die Viren im Körper des Geimpften von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen, fragmentiert und Teile davon (Antigene) anderen Zellen des Immunsystems präsentiert. Das führt schließlich zu der gewünschten Immunantwort. / Foto: Stephan Spitzer

Aus diesem Grund werden in der Gruppe der Lebendimpfstoffe

sogenannte attenuierte Viren als Impfantigene eingesetzt. Diese Viren sind streng genommen Mutanten des ursprünglichen Virus, die zwar noch replizieren und sich vermehren können, aber keine relevanten Krankheitssymptome mehr auslösen. Zu den heute eingesetzten Impfstoffen, die attenuierte Viren enthalten, gehören die Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffe, der Varizella- und der Gelbfieberimpfstoff.

Klassisch wurden attenuierte Viren zur Verwendung in Lebendimpfstoffen durch wiederholtes Passagieren in für die Viren suboptimalen Zellen unter suboptimalen Bedingungen selektioniert. Gesucht wurde dann nach Viren, die während dieser Periode ihre krankmachenden Eigenschaften verloren hatten. Sie sollten jedoch weiterhin eine Abwehrreaktion im Körper der Geimpften auslösen. Und natürlich sollten die abgeschwächten Erreger auch vermehrungsfähig bleiben.

Heute würde man die Viren gentechnisch modifizieren, vorausgesetzt man kennt die Gene, die für die Pathomechanismen verantwortlich sind. Für SARS-CoV-2 sind diese Mechanismen jedoch unbekannt. Aus diesem Grund haben beide Konsortien einen Ansatz gewählt, der darauf abzielt, das virale Genom für die menschliche Biochemie so zu modifizieren, dass die Herstellung der viralen Proteine nur noch suboptimal möglich ist. Das versucht man dadurch zu erreichen, dass die evolutionär optimierten Codons für die einzelnen Aminosäuren durch weniger favorisierte Codons ausgetauscht werden. Dadurch sollten insgesamt weniger Proteine und weniger Viruspartikel entstehen.

Ob dies ausreicht, um das Virus so zu schwächen, dass es Covid-19 nicht mehr verursachen kann, bleibt abzuwarten. In jedem Fall müssen die Viren umfassend auf ihre biologische Sicherheit getestet werden. Und das braucht viel Zeit, sodass zeitnah nicht mit Impfstoffen dieses Typs gerechnet werden kann. Die Kandidaten befinden sich derzeit noch in der Präklinik.

Inaktivierte Virusimpfstoffe

Inaktivierte Impfstoffe sind in der Pipeline mit neun Kandidaten schon etwas stärker vertreten. Dieser Impfstofftyp enthält keine replikationsfähigen Viren. Vielmehr wurden die Erreger durch chemische oder physikalische Methoden komplett inaktiviert. Es ist wichtig, dass die Inaktivierung tatsächlich vollständig ist. Darauf wird umfassend geprüft und nur nach bestandener Überprüfung wird der Impfstoff chargenspezifisch freigegeben.

Da inaktivierte Viren die Fähigkeit verloren haben, eine Zelle aktiv zu infizieren, um sich dort dann auch zu vermehren, können diese Virusartefakte nur durch Antigenpräsentierende Zellen aufgenommen werden. Diese präsentieren dann Fragmente der Virusproteine über MHC-II-Moleküle dem Immunsystem, sodass neben Antikörpern nur $CD4^+$ -Helfer-T-Zellen gebildet werden. Eine $CD8^+$ -T-Zellantwort bleibt bei einer Impfung mit inaktivierten Viren aus.

Das Verfahren ist einfach und Anlagen zur Herstellung inaktivierter Viren gibt es auf der ganzen Welt. Prinzipiell sind auch die Erfahrungen mit diesem Impfstofftyp sehr gut. Ob dies allerdings auch für inaktivierte SARS-CoV-2-Vakzine zutrifft, kann noch nicht klar beantwortet werden. Denn die Entwicklung einer solchen Vakzine gegen das SARS-Virus, das in den Jahren 2002 und 2003 SARS hervorrief, hielt einige Überraschungen bereit. Man beobachtete mit diesen Vakzinen, die nie zugelassen wurden, in Tierversuchen ein Phänomen, das als Antikörper-abhängige Immunverstärkung bezeichnet wird. Wahrscheinlich verursachen Immunkomplexe aus dem Virus und nicht neutralisierenden Antikörpern, die über den Fc-gamma-Rezeptor in Makrophagen aufgenommen werden, eine gefährliche Immunverstärkung. Außerdem trat eine Imbalance der Immunantwort durch Th2-Polarisierung auf, wodurch es zu verstärkter respiratorischer Krankheit kam.

Momentan gibt es keine Anzeichen, dass diese Phänomene auch bei inaktivierten SARS-CoV-2-Vakzinen auftreten. Das zeigen

zumindest Tierstudien der Firma Sinovac Biotech, bereits im April veröffentlicht wurden. Neben diesem Kandidaten befinden sich noch drei weitere inaktivierte SARS-CoV-2-Impfstoffe in klinischer Prüfung.

Selten wurde intensiver an einem Impfstoff gearbeitet als an einer Vakzine gegen SARS-CoV-2. Mehr als 100 Impfstoffkandidaten befinden sich bereits in der Entwicklung. Dabei werden unterschiedliche Ansätze verwendet – von klassisch bis hochmodern. Diese stellt die PZ jetzt in einer Artikelserie vor. Dieser Artikel ist der erste Teil der Serie. [Teil 2 beschreibt Vektorimpfstoffe.](#)

Das könnte Sie auch interessieren