

SARS-CoV-2-Impfstoffe – Teil 4: Protein-basierte Impfstoffe und VLP

Theo Dingermann

8-9 Minuten



Die größte Gruppe der Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 sind Protein-Impfstoffe. Sie enthalten meist das Spike-Protein des Virus als Antigen. / Foto: Shutterstock/pedalist

Protein-basierte Impfstoffe, die also als Impfantigen aufgereinigte virale Proteine enthalten, sind sehr sicher. Durch den hohen Reinheitsgrad der Proteine ist ausgeschlossen, dass genetisches Material des Virus in den Impfstoffen enthalten ist. Zum Teil werden nur Teilproteine als Impfantigene verwendet. Dieser Ansatz wird gerade sehr intensiv im Rahmen der Impfstoffentwicklung gegen das Pandemievirus SARS-CoV-2 verfolgt. Denn die Rezeptorbindedomäne (RBD) des Spike(S)-Proteins des

Coronavirus drängt sich in diesem Zusammenhang förmlich auf.

Es leuchtet ein, dass eine Immunantwort gegen diese Komponente von SARS-CoV-2 interessant sein sollte. Denn die RBD des S-Proteins bildet den eigentlichen Schlüssel, mit dessen Hilfe sich das Virus Zugang zu einer Zelle verschafft. Wird dieser kleine Teilbereich des Virus von einem Antikörper abgedeckt, hat das Virus seine Infektiosität eingebüßt.

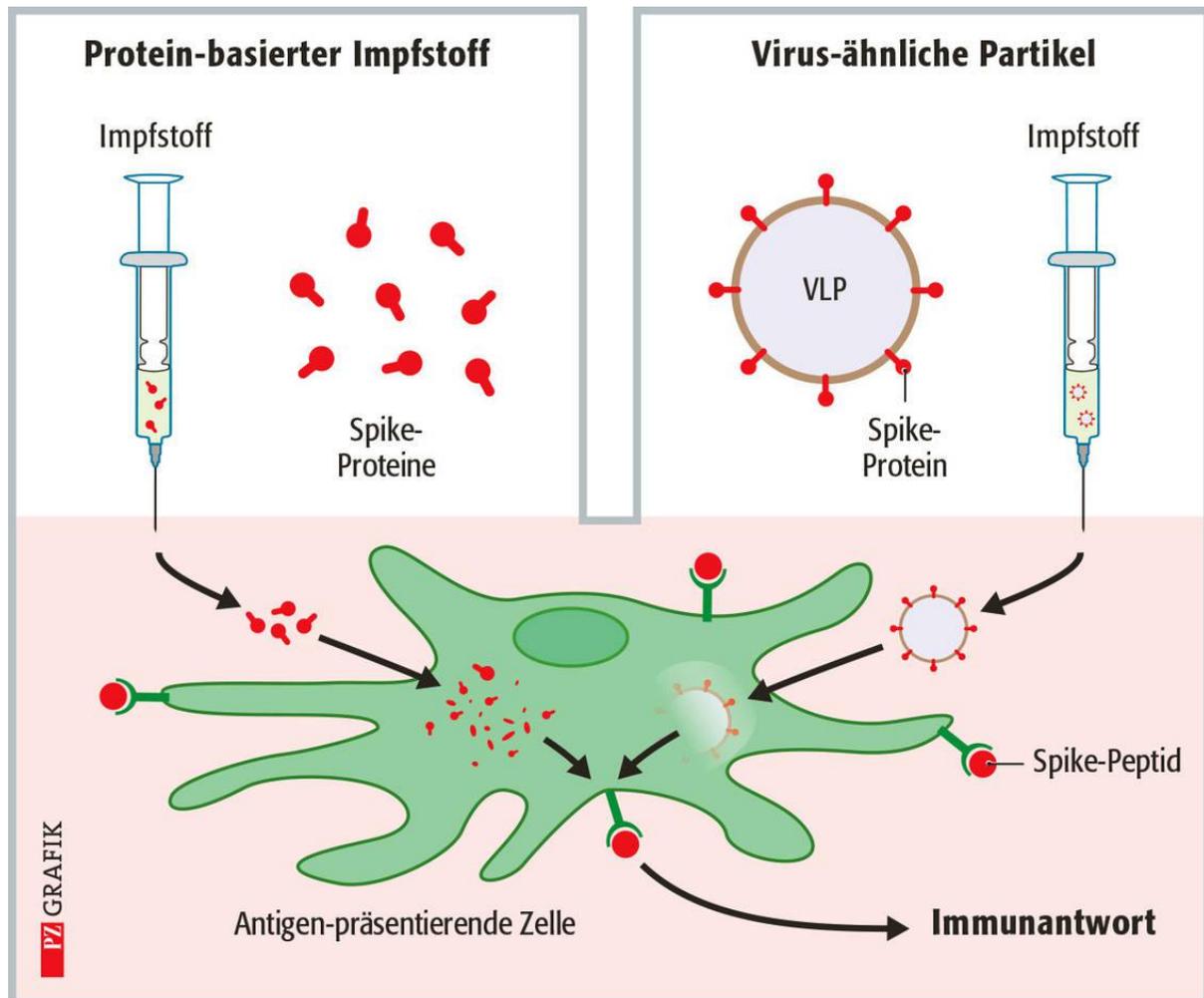
Wegen der großen Plausibilität dieses Impfstoffkonzepts überrascht es nicht, dass es die technologische Basis von mehr als 50 SARS-CoV-2-Impfstoffkandidaten bildet. Drei der Kandidaten werden laut [Angaben der Weltgesundheitsorganisation \(WHO\)](#) derzeit bereits klinisch getestet. So untersucht das US-Unternehmen Novavax [einen Kandidaten mit rekombinantem Spike-Protein und dem Adjuvans Matrix-M™](#). Außerdem befindet sich noch ein Kandidat des Unternehmens Clover Biopharmaceuticals mit einem rekombinanten trimerischen S-Protein in unadjuvantierter und adjuvantierter Form in einer Phase-I-Studie. Das chinesische Unternehmen Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical prüft zusammen mit der Chinese Academy of Sciences eine adjuvantierte Vakzine mit einem RBD-Dimer.

Die Influenza-Vakzine: Ein typischer Protein-basierter Impfstoff

Typische Vertreter der Protein-basierten Vakzinen sind Grippeimpfstoffe: Sie enthalten die beiden Influenzavirus-Oberflächenproteine Neuraminidase und Hämagglutinin. Diese werden in der Regel aus den in Hühnereiern angezüchteten Viren konventionell biochemisch aufgereinigt. Das ist aufwendig und erfordert hohe Sicherheitsstandards, da als Ausgangsmaterial große Mengen an infektiösem Virus dienen.

Bei den potenziellen Pandemie-Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 ist die Herstellungsweise anders: Hier werden geeignete Zellen gentechnisch mit dem Gen für das virale Protein ausgestattet, die

in Kultur dann das Impfantigen in großer Menge produzieren. Dies muss dann wieder isoliert und aufgereinigt werden.



Prinzip von Protein- und VLP-Impfstoffen: In Protein-Impfstoffen sind Proteine des Erregers, gegen den die Impfung schützen soll, das Impfantigen. Die Proteine, im Fall von SARS-CoV-2 ist dies hauptsächlich das Spike-Protein, werden in spezielle Zellen des Immunsystems, den Antigen-präsentierenden Zellen, aufgenommen und dort aufgespalten. Spaltprodukte werden dem Immunsystem präsentiert, was eine Immunantwort auslöst. In VLP-Impfstoffen sind virusähnliche Partikel enthalten. Dies sind leere Lipidhüllen mit Strukturproteinen des Erregers, gegen den eine Immunreaktion ausgelöst werden soll. / Foto: Stephan Spitzer

Die hochaufgereinigten Proteine sind meist nicht ausreichend immunogen. Deshalb enthalten viele Vertreter dieses Impfstofftyps Adjuvanzen (Wirkverstärker), was prinzipiell unproblematisch ist. Allerdings werden adjuvantierte Impfstoffe von vielen Menschen als unangenehm empfunden. Das liegt in der Natur der Adjuvanzen, deren Aufgabe es ist, eine leichte, lokale Entzündung zu

provozieren. Dadurch werden Komponenten des unspezifischen Immunsystems in die Nähe der eigentlichen Impfantigene gelockt und so die Impfreaktion verstärkt. Dies geht häufig einher mit einer lokalen Reaktion und mit einem von vielen Geimpften empfundenen grippalen Gefühl.

Weiterentwicklung der Protein-Impfstoffe: VLP

Eine Weiterentwicklung der Protein-Impfstoffe sind Vakzinen mit sogenannten virusähnlichen Partikeln (VLP). Diese bestehen aus viralen Struktur-Proteinen, die eine inhärente Eigenschaft zur Selbstorganisation besitzen und die sich spontan zu kleinen Bläschen zusammenlagern, die zumindest in Teilen die Morphologie des Erregers nachahmen. Im Gegensatz zu aktiven Viren sind VLP jedoch nicht infektiös und unfähig sich zu vermehren, da sie kein genetisches Material im Innern enthalten (siehe Grafik).

VLP präsentieren antigene Epitope in der korrekten Konformation auf ihrer Oberfläche in einer geordneten und hochgradig repetitiven Weise. Durch die redundanten Elemente auf den Partikeloberflächen werden B-Zell-Rezeptoren effektiv vernetzt, was zur Aktivierung der B-Zellen führt. VLP stimulieren sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunantwort. Somit kombinieren sie die Eigenschaften von Antigenen und Adjuvantien. Zudem werden sie wegen ihrer partikulären Morphologie von professionellen Antigen-präsentierenden Zellen, insbesondere dendritischen Zellen, effizient aufgenommen und in den Zellen prozessiert. Über MHC-Klasse-II-Moleküle werden die Antigene dem Immunsystem präsentiert, wodurch unter anderem die Reifung von CD4⁺-T-Helferzellen induziert wird. Ein Wirkverstärker ist bei diesen VLP-Vakzinen nicht notwendig.

Dies alles sind Eigenschaften, die VLP-basierten Impfstoffen in den kommenden Jahren ein erhebliches Potenzial attestieren. Unter den Kandidatenprojekten zur Entwicklung von SARS-CoV-2-

Impfstoffen finden sich laut [WHO](#) derzeit elf Vertreter, die auf VLP basieren, in der Präklinik.

Das Konzept der VLP ist nicht neu. Alle vier auf dem Markt befindlichen rekombinanten Impfstoffe gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das humane Papillomavirus (HPV) basieren auf hochgereinigten VLP. Der HBV-Impfstoff gilt als einer der ersten großen Erfolge für diese Impfstoffklasse. Er ist schon seit 1986 verfügbar. Zudem war das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) das erste Impfantigen, das gentechnisch hergestellt wurde.

Typisch ist, dass die Antigene, die sich zu VLP zusammenlagern, gentechnisch in verschiedenen Expressionssystemen hergestellt werden, darunter Säugetier-, Insekten-, Hefe-, Bakterien- und sogar Pflanzenzellen. Denn noch während der Synthese bilden sich die geordneten Strukturen, die entweder nicht umhüllt oder umhüllt sein können. Im Allgemeinen besteht ein umhülltes VLP aus Matrixproteinen, die mit einer vom Expressionswirt stammenden Lipidmembran umgeben ist, wobei Glykoproteine in die Lipidschicht eingebettet sind.

Das gentechnische Methodenspektrum erlaubt es zudem, chimäre VLP herzustellen. Diese enthalten Fusionsproteine als Impfstoffantigene. Oder die Impfantigene bestehen aus chemischen Konjugaten mit viralen Strukturproteinen.

Fazit: VLP-haltige SARS-CoV-2-Impfstoffe werden mit Sicherheit das Impfstoffspektrum gegen das neue Coronavirus bereichern. Das Konzept ist plausibel und durch die HBV- und HPV-Impfstoffe bestens erprobt. Von den bei der WHO aufgelisteten Impfstoffkandidaten dieses Typs befindet sich zwar noch keiner in der klinischen Phase. Aber das wird sich in absehbarer Zeit ändern. Das könnte Sie auch interessieren