

Info-Box

Seit dem Frühjahr 2020 hält ein neues Virus die Welt in Atem; weltweit sind inzwischen mehr als 33 Millionen Infektionen mit dem neuen Coronavirus SARS-CoV-2 bestätigt, Tendenz noch immer steigend. Ein wirksamer, zugelassener Impfstoff oder eine Therapie gegen SARS-CoV-2 stehen noch nicht zur Verfügung, daran wird weltweit fieberhaft geforscht. Es müssen viele Etappen und Hürden bei der Entwicklung eines geeigneten Impfstoffs absolviert werden. Dieses Arbeitsblatt beschreibt verschiedene Strategien der Impfstoff-Entwicklung und die Reaktion des Immunsystems auf eine solche Impfung.

1. Aufbau von Viren



Viren sind sehr klein, im Nanometerbereich, deshalb sind sie nur im Elektronenmikroskop sichtbar (ein Nanometer ist ein Millionstel Millimeter). Viele Krankheiten wie Masern, Mumps, Ebola, Aids oder aktuell Covid-19 werden durch Viren verursacht. Viren sind relativ einfach aufgebaut und bestehen meistens nur aus ihrem Erbgut (DNA oder RNA), das in einer Proteinhülle (Capsid) eingeschlossen ist. Einige Viren

besitzen zusätzlich noch eine Hülle. Anders als Bakterien haben Viren keinen eigenen Stoffwechsel und können sich nicht selbstständig vermehren. Sie sind zur Vermehrung auf eine Wirtszelle angewiesen, die sie infizieren und in die sie ihre Erbinformation einschleusen. Die Viren "programmieren" die befallene Wirtszelle um, die dann das virale Erbgut exprimiert. Die entstehenden viralen Proteine werden zu funktionsfähigen Viren zusammengesetzt, die die infizierte Zelle verlassen und neue Wirtszellen infizieren.

2. Die Aufgaben des Immunsystems: Abwehr von Krankheitserregern

Unser Immunsystem verfügt über verschiedene Strategien, um Krankheitserreger (z. B. Viren oder Bakterien), die in unseren Körper eingedrungen sind, abzuwehren. Die Immunantwort findet parallel auf zellulärer und humoraler Ebene statt. Die humorale Abwehr erfolgt durch freie Moleküle (z.B. Antikörper), die im Blut zirkulieren. Eine wichtige Rolle spielen dabei weiße Blutkörperchen (Leukozyten). Diese Zellen sind auf die Abwehr von Fremdkörpern und Krankheitserregern spezialisiert und übernehmen Aufgaben der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr. Sobald Erreger die erste Barriere unserer Haut/Schleimhaut überwunden haben und als körperfremd erkannt worden sind, wird eine Reaktionskette gestartet, mit dem Ziel, die Erreger unschädlich zu machen. Die Abwehrreaktion ist zum Teil angeboren und unspezifisch und richtet sich gegen jede Art von Eindringlingen. Zur unspezifischen Abwehr gehören Fresszellen (Makrophagen und neutrophile Granulozyten); diese werden über chemische Botenstoffe angelockt und phagozytieren die Fremdstoffe, indem sie Zellausstülpungen bilden, mit denen sie die Fremdstoffe umschließen.

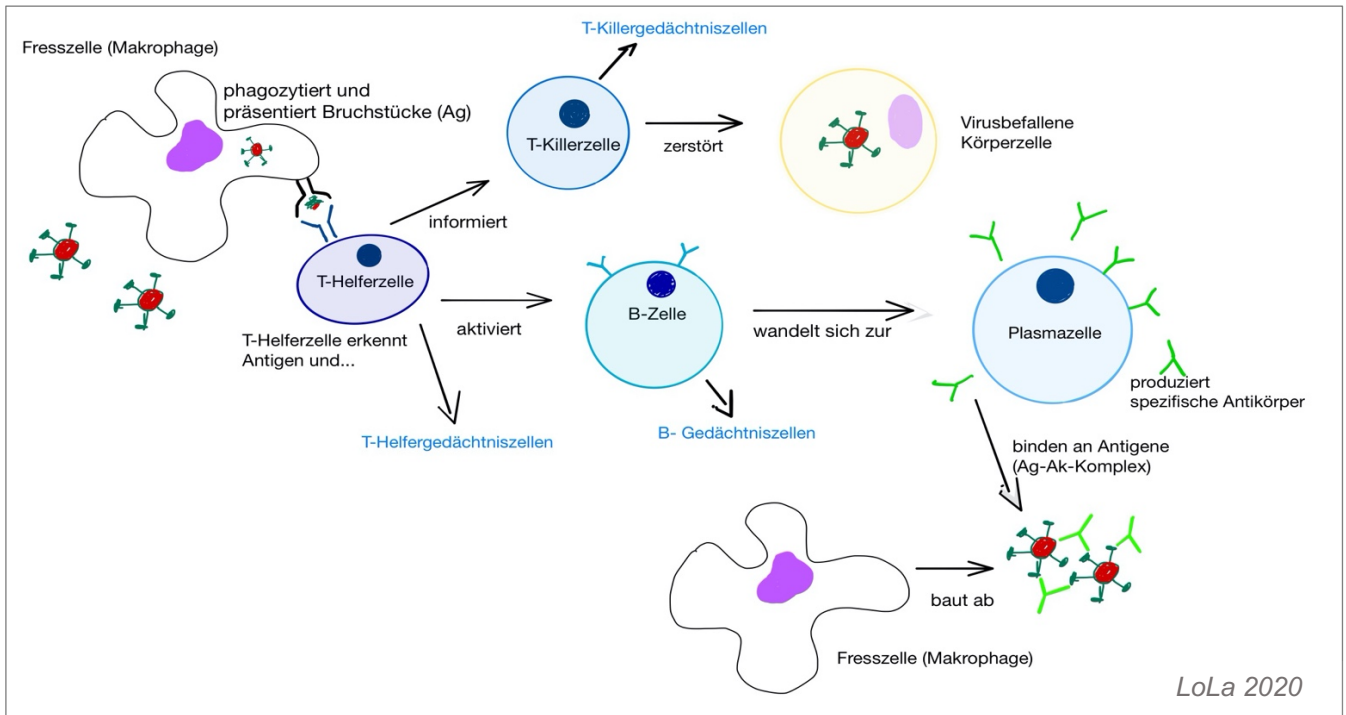


Abb. 1: Schema einer spezifischen Immunantwort (Ag=Antigen, Ak=Antikörper)

Daneben gibt es die spezifische, dem jeweiligen Erreger angepasste, erlernte Immunreaktion: Eine bestimmte Gruppe der Leukozyten, die Lymphozyten, spielen dabei eine wichtige Rolle. Lymphozyten werden aktiviert, indem Zellen der unspezifischen Abwehr Bruchstücke des eingedrungenen Erregers (des Antigens) auf ihrer Zelloberfläche präsentieren. Diese Antigenbruchstücke werden als Epitope bezeichnet. Bei der spezifischen Immunantwort arbeiten T-Zellen und B-Zellen eng zusammen (s. Abb. 1). T-Zellen sind vor allem bei der Regulierung und Steuerung der zellulären Immunantworten wichtig. T-Helferzellen können andere Immunzellen informieren und aktivieren. T-Killerzellen zerstören Virus-infizierte Körperzellen direkt, indem sie deren Zellmembranen durchlöchern, sodass die Zellen auslaufen. Eine aktivierte B-Zelle wandelt sich zur Plasmazelle und produziert daraufhin spezifische Antikörper, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip genau zur Struktur des präsentierten Antigens passen. Die freigesetzten Antikörper heften sich an entsprechende Antigene, es entsteht ein Antigen-Antikörper-Komplex, der von Fresszellen (Makrophagen) aufgenommen und abgebaut wird. Nach einer Infektion bleibt ein Teil der Zellen als B- bzw. T-Gedächtniszellen erhalten. Kommt der Körper erneut mit dem Erreger in Kontakt, sorgen die Gedächtniszellen für eine schnelle und effiziente Immunantwort.

Lange war nicht sicher, ob eine dauerhafte Immunität nach einer Infektion auch für das aktuelle Sars-CoV-2 erreicht wird. Nach einer durchgemachten Infektion waren bei einigen Patienten bereits nach kurzer Zeit keine Antikörper mehr im Blut nachweisbar. Bei den meisten Virusinfektionen nimmt im Anschluss an die Infektion die Zahl der Antikörper gegen den Erreger und die Zahl der betreffenden B-Zellen und T-Zellen ab. Die verbleibenden Gedächtniszellen werden aber trotzdem sofort bei einer erneuten Immunantwort tätig. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass auch für das Sars-CoV-2-Virus eine längerfristige T-Zell-basierte Immunität besteht.

3. Wie kann eine Virusinfektion bekämpft bzw. verhindert werden?

Medikamente, die antiviral wirken, werden zur Therapie einer Virusinfektion eingesetzt. Diese Medikamente stören z.B. das Eindringen der Viren in die Wirtszelle oder verhindern die Vermehrung oder Produktion neuer Viren in den Zellen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Hilgenfeld an der Universität zu Lübeck entwickelt z.B. einen Wirkstoff, der sehr gezielt das wichtigste Enzym - die Hauptprotease - des SARS-CoV-2 inhibiert, wodurch die Virusvermehrung verhindert wird.

Bei neuen Viren wie bspw. SARS-CoV-2 setzt man testweise auch Medikamente ein, die ursprünglich gegen andere Viren entwickelt wurden und untersucht, ob diese bereits zugelassenen Medikamente auch bei dem neuen Virus wirken. Ist dies der Fall, erfolgt eine Erweiterung der Zulassung; dies ist deutlich schneller und preiswerter als eine vollständige Neuzulassung eines Medikaments (vgl. Abb. 2). Im Fall der aktuellen Covid-Pandemie (Corona virus induced disease) hat es eine solche erweiterte Zulassung bisher nur für den Wirkstoff Remdesivir gegeben; einen Wirkstoff, welcher die virale RNA-Polymerase hemmt und ursprünglich gegen Ebola entwickelt wurde. Im Fall von Ebola hat sich Remdesivir als Medikament nicht bewährt, scheint aber nun in laufenden Studien ein vielversprechender Kandidat gegen SARS-CoV-2 zu sein und hat aktuell in der Europäischen Union eine bedingte Zulassung gegen diesen Erreger erhalten.

Impfungen bieten zumeist einen guten Schutz vor ansteckenden Krankheitserregern. Dazu werden immunologisch wirksame Substanzen verabreicht mit dem Ziel, den Körper gegen diese Infektionskrankheit zu schützen. Während Medikamente erkrankten Personen verabreicht werden, wird eine Impfung an gesunden Personen vorgenommen, um diese vor der Krankheit zu schützen. Generell unterscheidet man passive und aktive Immunisierungen: Bei der **passiven Immunisierung** werden spezifisch wirkende Antikörper verabreicht; diese können auch aus dem Blut von bereits Genesenen gewonnen sein. Diese Antikörper heften sich an die Oberfläche des Erregers und neutralisieren ihn. Passive Immunisierungen erzielen einen sofortigen, aber zeitlich befristeten Schutz; eine dauerhafte Immunität erhält man durch die passive Immunisierung nicht. Es können jedoch auch bereits erkrankte Patienten behandelt werden, z. B. wird bei verletzten, nicht geimpften Personen eine passive Tetanusimmunisierung durchgeführt.

Bei einer **aktiven Immunisierung** wird das körpereigene Immunsystem zur Herstellung von Antikörpern und zur Bildung des immunologischen Gedächtnisses in Form von T- und B-Gedächtniszellen angeregt, also zum Aufbau einer spezifischen Immunantwort. Ziel ist der Aufbau eines langfristig wirksamen Schutzes gegen den ansteckenden Krankheitserreger. Hierzu werden inaktivierte, abgeschwächte Erreger oder Bruchstücke des Erregers verabreicht (siehe Abb. 3). Die Infektionskrankheit wird dadurch nicht ausgelöst, trotzdem aktivieren sie das spezifische und unspezifische Immunsystem, welches mit der Bildung von Antikörpern und Gedächtniszellen reagiert (siehe Abb. 1). Der Schutz beginnt allerdings erst nach ca. zwei Wochen und damit deutlich später als bei einer passiven Immunisierung. Bei einer Infektion mit dem "echten" Erreger erfolgt die Immunantwort dann schnell und effizient (vgl.

Gedächtniszellen in Abb. 1). Dieser Schutz ist langanhaltend, man spricht von Immunität gegen diesen spezifischen Erreger. Impfungen können effektiv gegen bakterielle oder virale Infektionen schützen; für gewöhnlich dauert allerdings die Impfstoffentwicklung, Testung, Zulassung und Produktion mehrere Jahre bis Jahrzehnte. Einige Impfungen schützen lebenslang, andere müssen in regelmäßigen Abständen aufgefrischt werden.

4. Impfstoffentwicklung:

Die Entwicklung von Impfstoffen lässt sich in folgende Schritte unterteilen und gilt in ähnlicher Weise auch für die Entwicklung von Medikamenten.

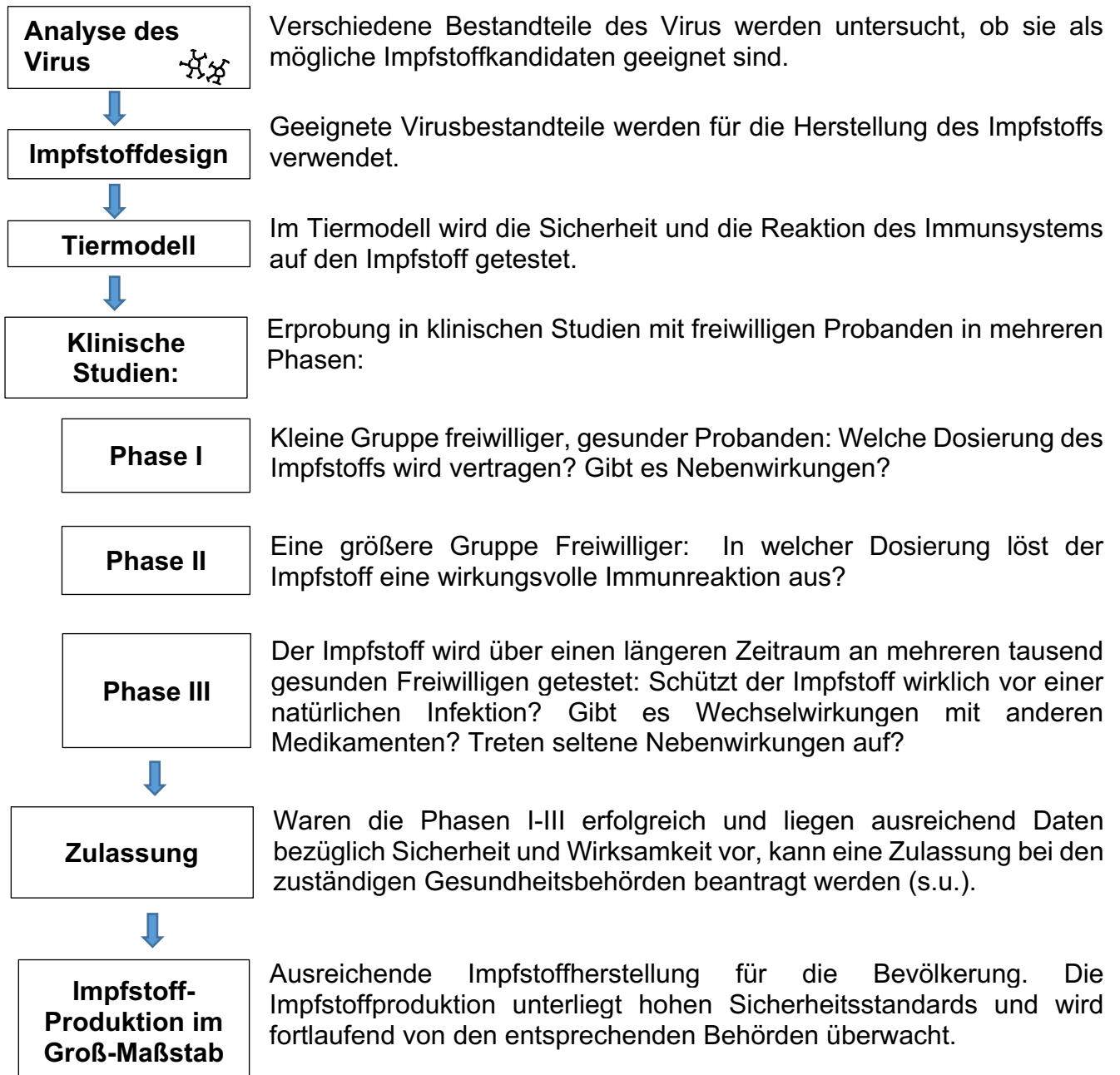


Abb. 2: Prozessschritte von der Entwicklung bis zur Zulassung neuer Impfstoffe /Arzneimittel

Nach geltendem Arzneimittelrecht erhält ein Impfstoff nur dann eine Zulassung, wenn nachgewiesen ist, dass er auch wirksam und verträglich ist (s.o.). Geprüft werden die wissenschaftlichen Belege auf EU-Ebene von der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA

(European Medicines Agency). In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel verantwortlich und überwacht ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. Das Robert Koch-Institut (RKI) ist die zentrale Einrichtung des Bundes im Bereich der Öffentlichen Gesundheit. Eine wissenschaftliche Kommission des RKI, die Ständige Impfkommission (STIKO), erarbeitet die jährlichen Impfeempfehlungen für die Bevölkerung.

5. Ansätze für mögliche Impfstoffkandidaten:

- **Virusbasierte Impfstoffe:** Viele Impfstoffe beruhen auf der Methode, abgeschwächte oder inaktivierte Viren zu verabreichen, die keine Krankheit verursachen aber das Immunsystem veranlassen, aktiv Antikörper zu produzieren (z. B. der schon lange eingesetzte Masern-Impfstoff).
- **Impfstoffe auf der Basis viraler Vektoren:** Vermehrungsfähige aber harmlose Impfviren oder nicht mehr vermehrungsfähige Viren dienen als Transportvehikel. Ihnen werden einzelne Gene des neuen Virus eingefügt. Gegen dieses Antigen (zumeist ein Oberflächenprotein des Virus) richtet sich die Immunantwort des Geimpften und soll dann lebenslang schützen. Nach diesem Prinzip funktioniert ein seit November 2019 zugelassener, gentechnisch hergestellter, abgeschwächter Vektor-Lebendimpfstoff gegen Ebola. Bei dem in Russland bereits zugelassenen Covid-Impfstoff handelt es sich ebenfalls um einen Vektorimpfstoff, um ein modifiziertes Adenovirus.
- **Impfstoffe auf der Basis von Erbmolekülen (Nukleinsäuren):** Verpackte Erbmoleküle d.h. DNA oder mRNA werden in den Körper bzw. in die Zellen eingeschleust und liefern die "Bauanleitung" zur Herstellung von Erregerbestandteilen. Der Körper „baut“ das fremde Virusprotein und es erfolgt eine Immunreaktion. Bis jetzt gibt es allerdings noch keinen zugelassenen Impfstoff, der auf mRNA basiert; aus aktuellem Anlass laufen zurzeit aber zahlreiche vielversprechende Projekte (s. Punkt 6). Bisher ist lediglich ein DNA-Impfstoff in der Tiermedizin zugelassen, gegen Vogelgrippe bei Hühnern.

Es gibt derzeit etwa 160 Studien zur Impfstoffentwicklung gegen SARS-CoV-2 (vfa.de, Aufstellung vom 29.06.20) mit verschiedenen Ansätzen in ganz unterschiedlichen Etappen der Impfstoffentwicklung. In der Fachwelt wird die von Russland verkündete Zulassung des ersten Corona- Impfstoffs Anfang August kritisch gesehen, da wichtige Sicherheitsprüfungen fehlten. Weltweit finden zurzeit (Stand Herbst 2020) große Phase-III-Studien zu Corona-Impfstoffen von Moderna, Pfizer und AstraZeneca mit zehntausenden Teilnehmenden statt

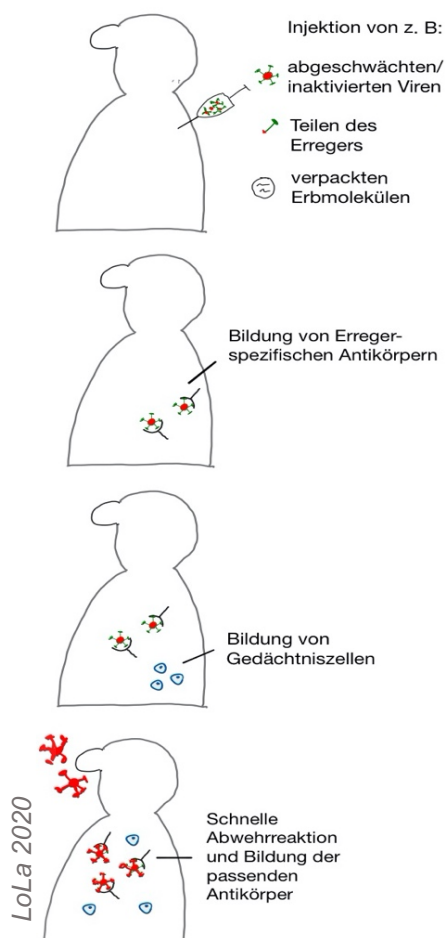
6. Impfstoffe auf Basis von mRNA

Besonderes Interesse besteht vor allem an der Entwicklung eines weltweit ersten mRNA-Impfstoffs. Bei der Impfstoffentwicklung auf RNA-Basis wird der "Bauplan" eines viralen Proteins, also die mRNA, z.B. für ein Oberflächenprotein wie das Spike-Protein von SARS-CoV-2, verwendet. Zur Stabilisierung der mRNA wird sie von Fetten (Lipiden) umhüllt. Diese Lipidnanopartikel (mRNA mit Fetthülle) werden injiziert. Die Lipidhülle fusioniert mit Zellmembranen und die mRNA wird auf diese Weise in die menschlichen Zellen transportiert.

Dort wird die mRNA von der körpereigenen Zellmaschinerie an den Ribosomen in das entsprechende Protein translatiert. Zellen, die dieses virale Protein hergestellt haben, präsentieren dieses, bzw. Bruchstücke davon, an bestimmten Membranproteinen nach außen. T-Helferzellen erkennen diese "fremden" Proteinbruchstücke die ihnen präsentiert werden und lösen eine Immunantwort aus (vgl. Abb. 1), in deren Folge schützende Antikörper und Gedächtniszellen gebildet werden, die im Fall einer natürlichen Infektion für eine schnelle Immunantwort sorgen.

Solche mRNA-Impfstoffe könnten bei erfolgreicher klinischer Testung und Zulassung in kurzer Zeit in großer Menge hergestellt werden; deutlich schneller als Virus-basierte Impfstoffe, die eine zeitaufwändige Anzucht der Viren erfordern. Interessant wäre das Prinzip auch für die Impfstoffherstellung gegen zukünftige Erreger. Wenn die Lipidnanopartikelinjektion sicher funktioniert und erfolgreich die spezifische Immunantwort hervorruft, hätte man ein vielversprechendes Werkzeug und wäre schneller in der Lage, geeignete mRNA Impfstoffe zu testen und zuzulassen. Die Tübinger Firma CureVac erhielt für ihren SARS-CoV-2 mRNA Impfstoff bereits Mitte Juni 2020 von der deutschen Zulassungsbehörde eine Zulassung zum Start einer klinischen Phase I (siehe oben, Abb. 2). Das Mainzer Biotechnologieunternehmen BioNTech untersucht ebenfalls einen mRNA-Impfstoff im genehmigten ersten Teil einer klinischen Prüfung.

7. Prinzip einer aktiven Immunisierung:



1. Bei einer Impfung werden abgeschwächte oder inaktivierte Erreger, gentechnisch hergestellte Teile des Erregers oder verpackte Erbmoleküle, z. B. mRNA oder DNA, (siehe Punkt 5) gespritzt.

2. Das Immunsystem reagiert mit der Bildung von passenden Erreger-spezifischen Antikörpern, um diesen zu bekämpfen.

3. Das Immunsystem bildet auch Gedächtniszellen (T-Gedächtniszellen und B-Gedächtniszellen), die sich die Struktur des Erregers „merken“ (s. Abb. 1).

4. Bei einer Infektion mit dem "echten" Erreger wird dieser sofort von den Gedächtniszellen erkannt und das Immunsystem kann schnell die passenden Antikörper bilden.

Abb. 3: Schemazeichnung: Aktive Immunisierung

Frage 1: Nennen Sie die Merkmale des Lebens und begründen Sie, warum Viren nicht dazu zählen, Viren also keine Lebewesen sind?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Frage 2: Bringen Sie folgende Aussagen zur Impfung in die richtige Reihenfolge:

Das Immunsystem bildet auch T-Gedächtniszellen und B-Gedächtniszellen.	
Das Immunsystem reagiert mit der Bildung von passenden Erreger-spezifischen Antikörpern.	
Bei einer Infektion mit dem "echten" Erreger wird dieser sofort von den Gedächtniszellen erkannt und das Immunsystem kann schnell die passenden Antikörper bilden	
Es werden abgeschwächte oder inaktivierte Erreger, gentechnisch hergestellte Teile des Erregers oder verpackte Erbmoleküle gespritzt.	

Frage 3: Warum kommt es bei einer passiven Immunisierung nicht zu einer dauerhaften Immunität?

.....

.....

.....

Frage 4: Verschiedene bereits zugelassene antivirale Medikamente werden auf ihre mögliche Wirksamkeit gegen das neue Virus untersucht. Welche Vorteile bietet die erweiterte Zulassung von bereits zugelassenen Medikamenten? Recherchieren Sie wofür das Mittel „Viagra“ ursprünglich entwickelt wurde und wofür es nun eingesetzt wird.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Frage 5: Welche Risiken ergeben sich, wenn ein neuer Impfstoff in einem beschleunigten Verfahren zugelassen wird? Welche Schritte bei der Impfstoffentwicklung könnte man aus Ihrer Sicht evtl. auslassen bzw. beschleunigen?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

