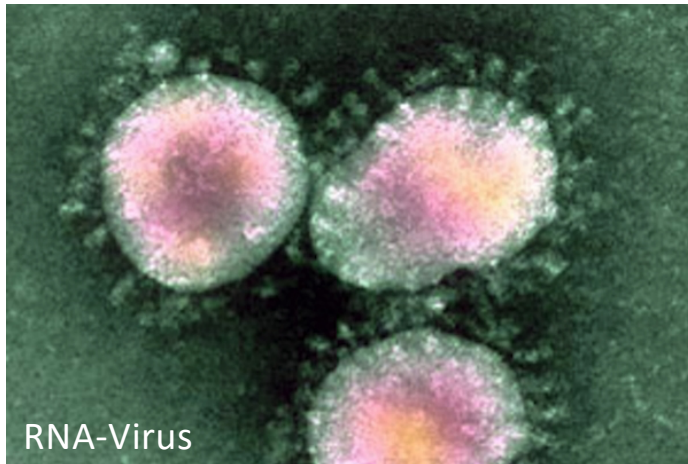
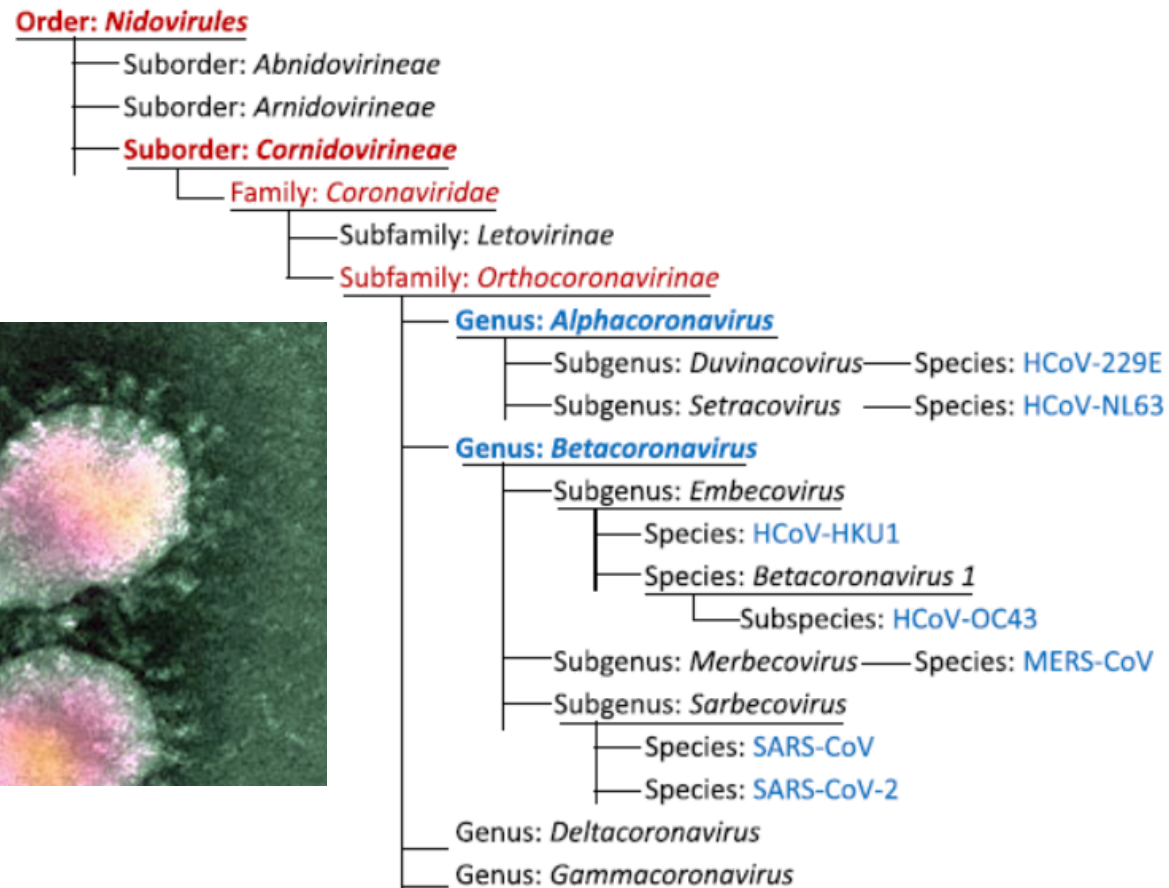


Anti-virale Immunität und Sars-Cov2 Impfstoffe

HH Peter

22.3.21 Museumsgesellschaft

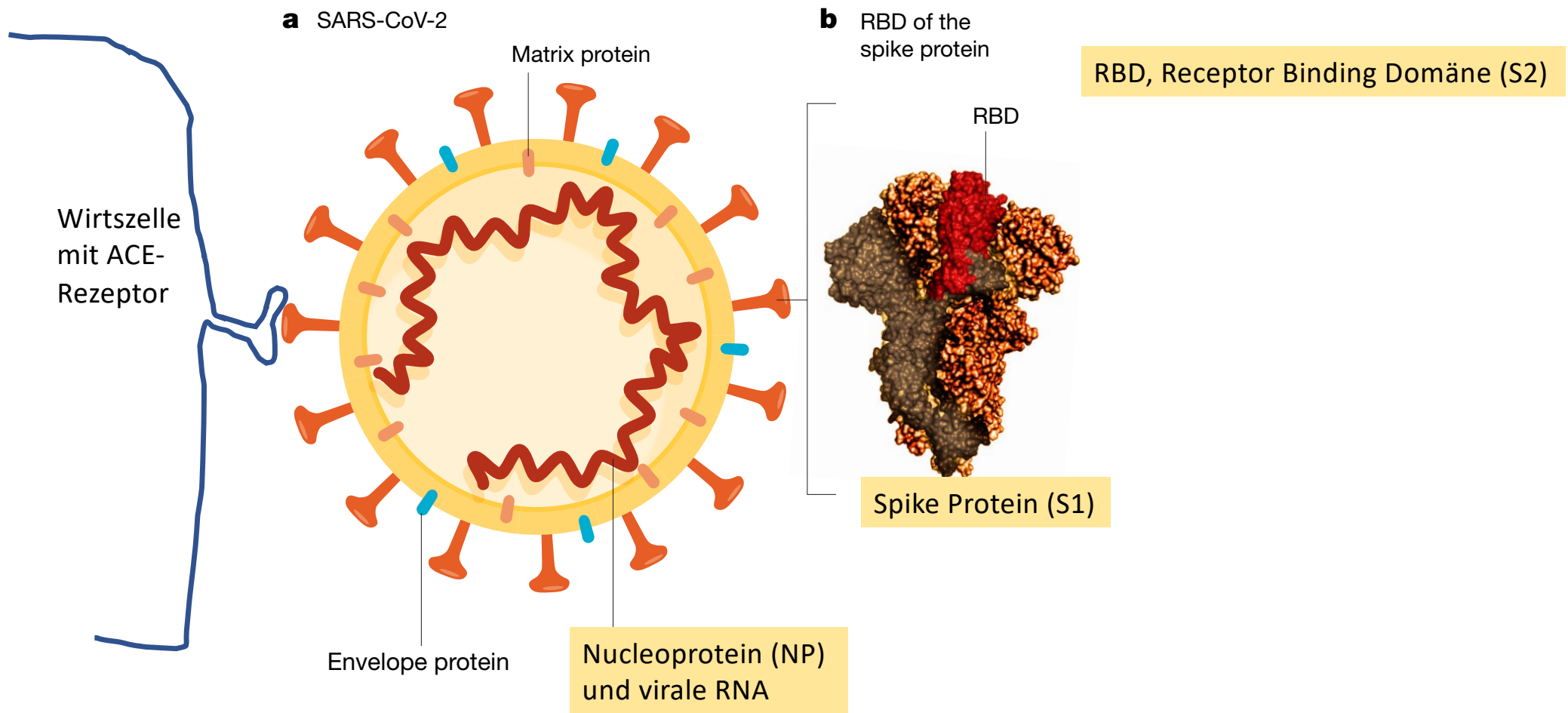
Klassifikation Humane Coronaviren



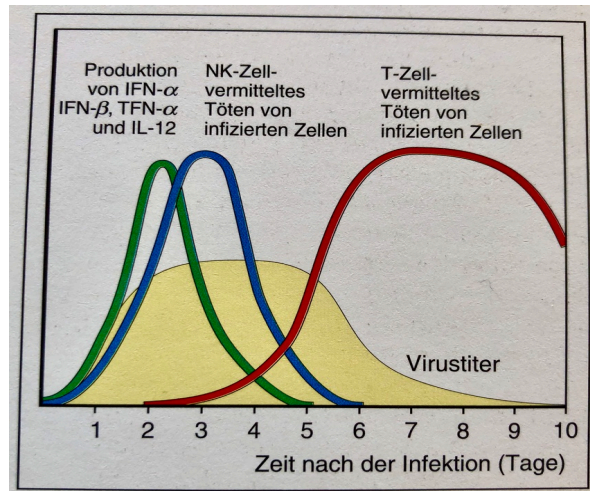
RNA-Virus

Immunogene Strukturen des Sars-Cov2 Virus

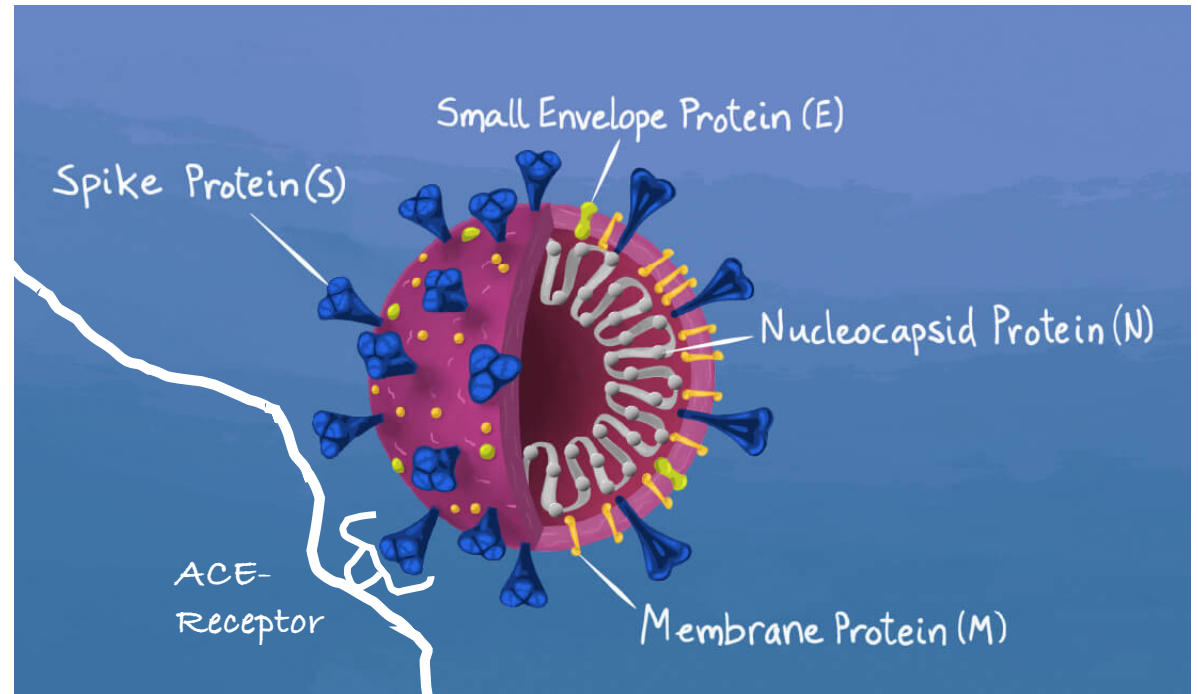
(Krammer F. Sars-CoV-2 Vaccines in development. Nature 586: 516-527, 2020)



Rolle von Typ 1 Interferonen (IFN- α , IFN- β) in der antiviralen Abwehr



1. IFN- α , IFN- β Sekretion -> machen Zellen resistent gegen Virusreplikation
2. Typ I-IFN aktivieren NK-Zellen zur Abtötung Virus-Infizierter Zellen
3. IFN steigern Oberflächen-Expression von MHC-I und MHC-II Molekülen samt den in ihnen gebundenen Virus-Peptiden

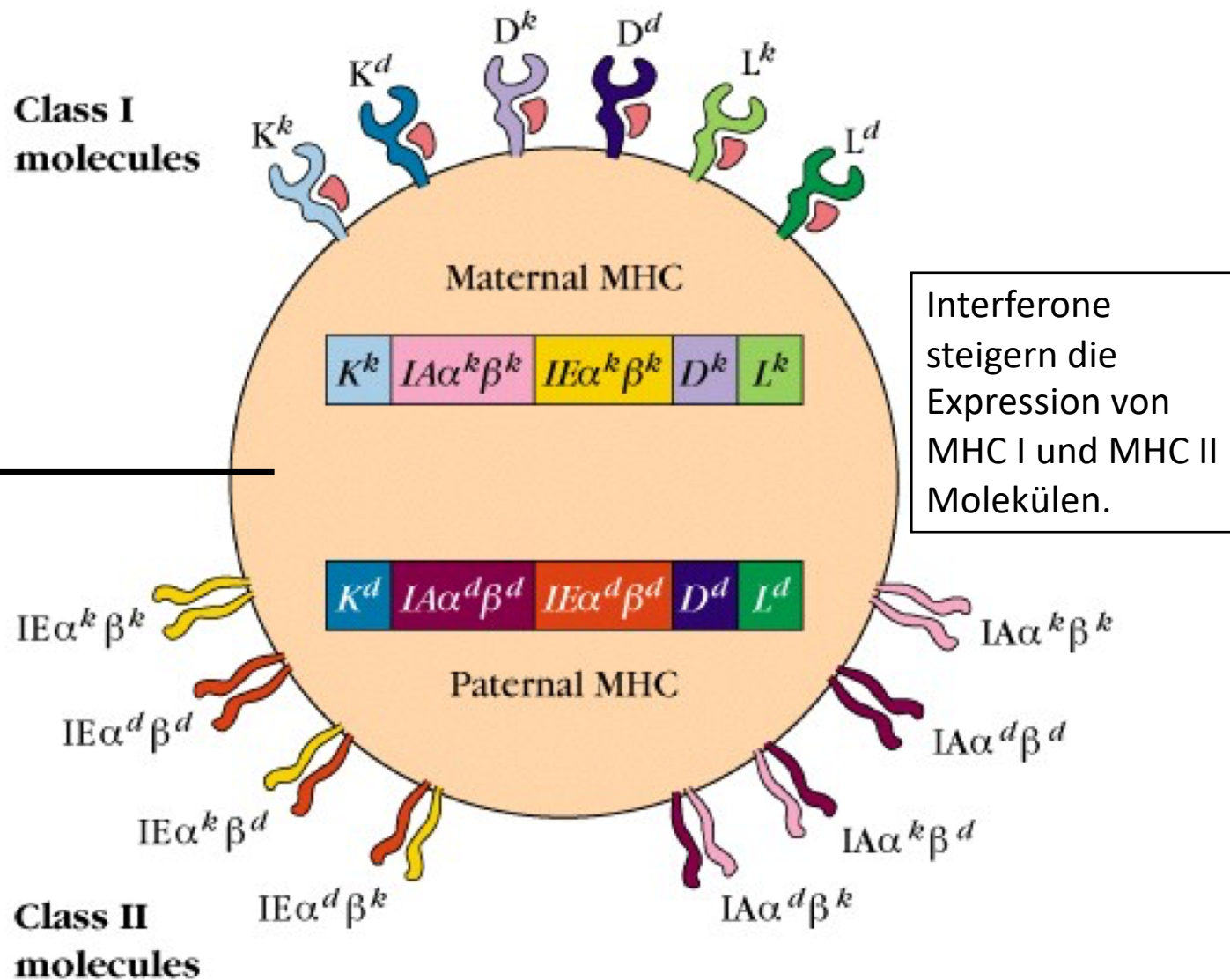


4. MHC I + Viruspeptide aktivieren CD8+T-Killer Zellen
5. MHC-II + Viruspeptide aktivieren CD4+T-Helfer Zellen und induzieren eine anti-virale Antikörper-Produktion in B-Zellen

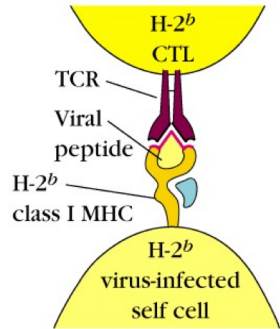
MHC Klasse I Moleküle (ca. 125)
Auf allen Körperzellen exprimiert
 außer den Keimzellen
 (Hoden, Ovarien)

MHC Klasse II Moleküle (ca. 150)
Nur auf Zellen des Immunsystems
exprimiert:

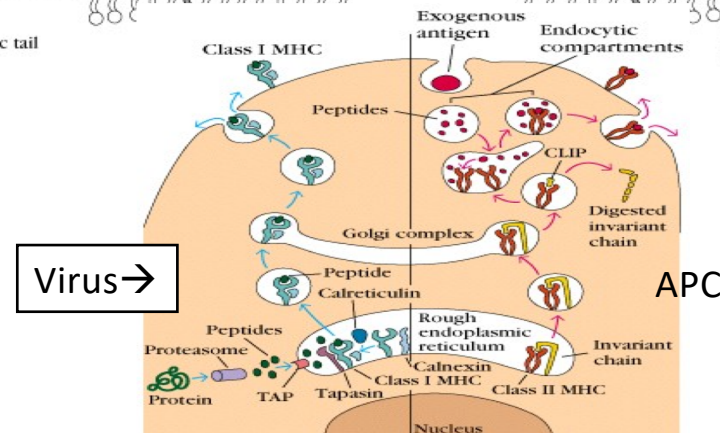
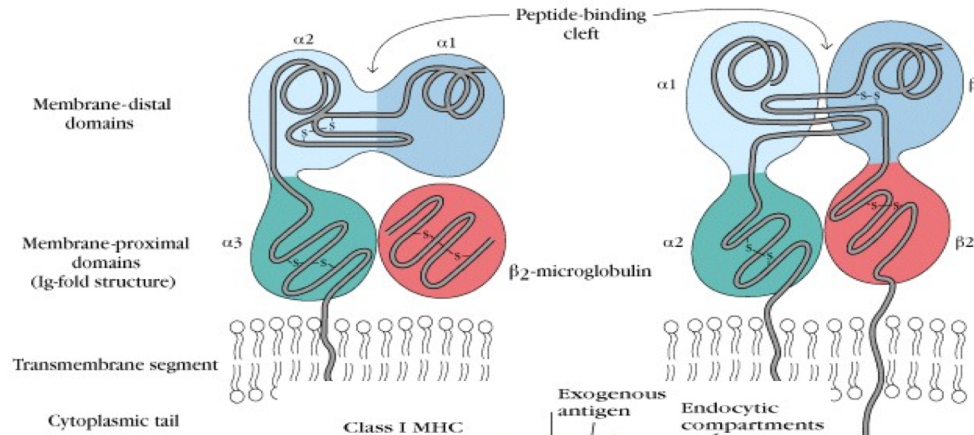
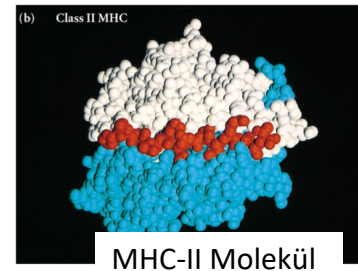
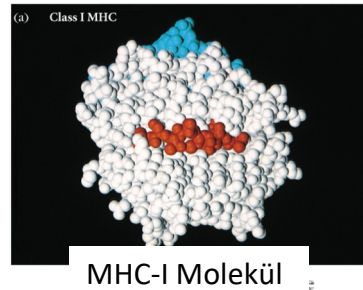
- Monozyten (++)
- Makrophagen (++)
- Granulozyten (+)
- Dendritische Zellen (++++)
- B-Lymphozyten (++)
- T-Lymphozyten (+)



CD8+ T-Killer



Peptid-spezifische
Abtötung von Virus
Infizierten Zellen



Endogener Weg. Exogener Weg

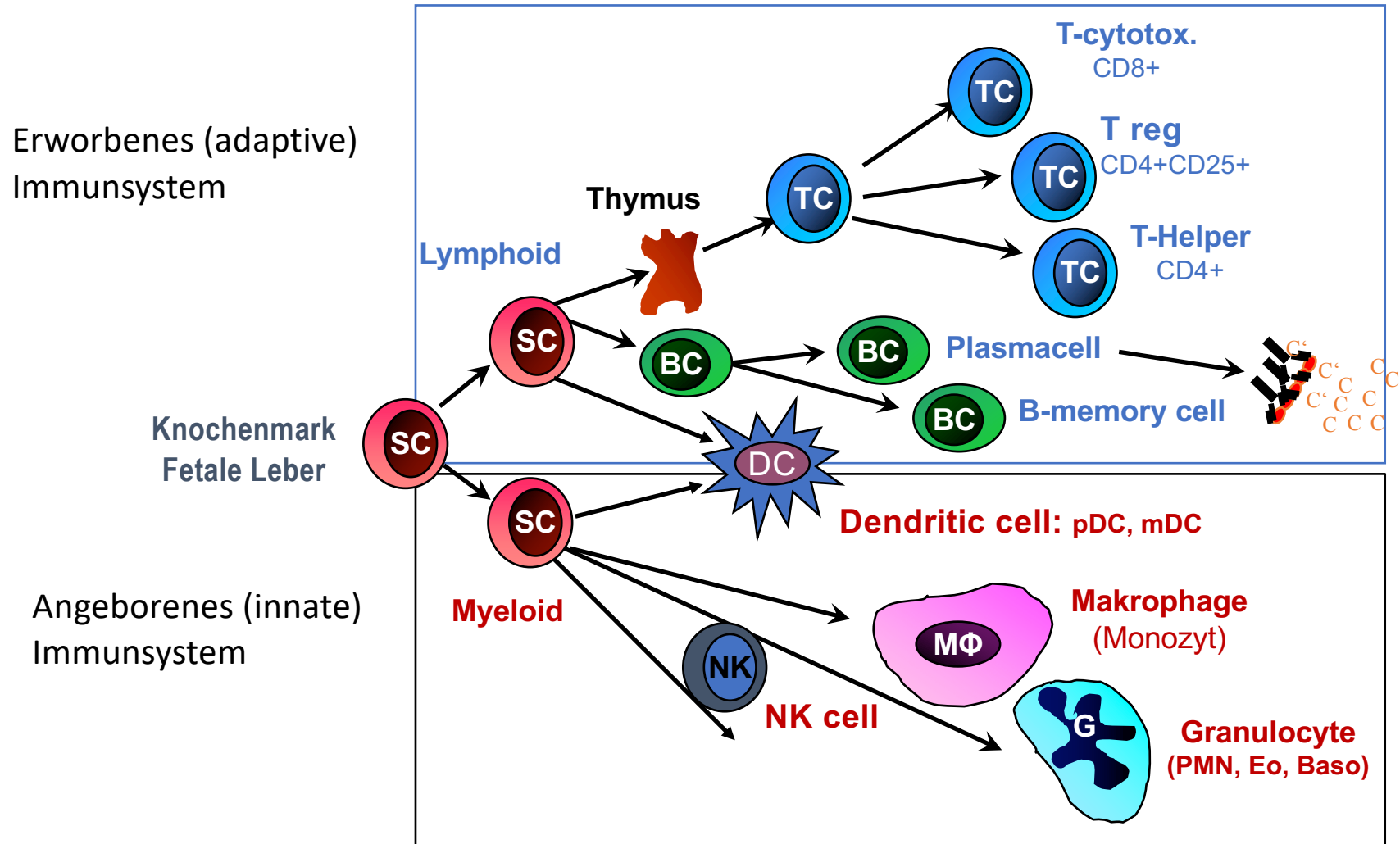
CD4+ T-Helfer

1. Aufnahme von Virus-Partikeln
über Phagozytose (exogener Weg)
in das Phagolysosom der Antigen
präsentierenden Zellen (APC):
Makrophagen, DC, B-Zellen.

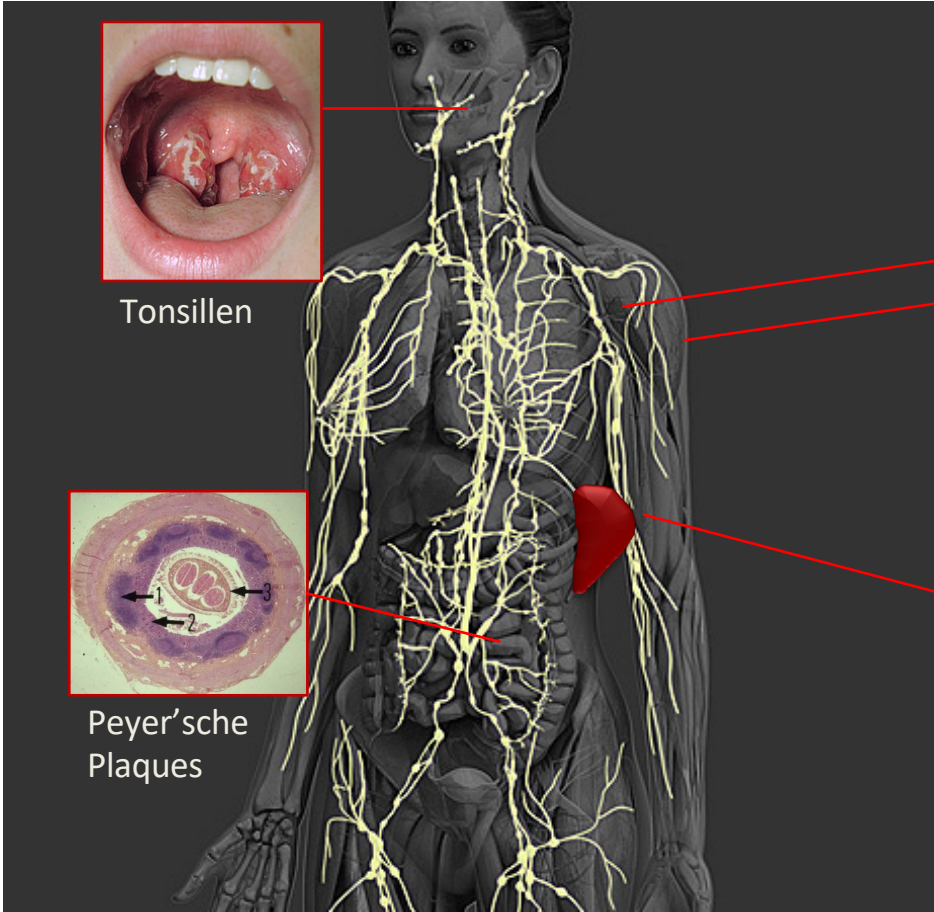
2. Präsentation von viralen
Peptiden in MHCII –Molekülen
an Viruspeptid spezifische
CD4+ T-Helfer Zellen.

3. Diese stimulieren B-Zellen zur
Ausreifung und spezifischen
Antikörperbildung, z.B. gegen
das Spike-Protein veranlassen.

Ontogenese der Abwehrzellen



Periphere, sekundäre Immunorgane

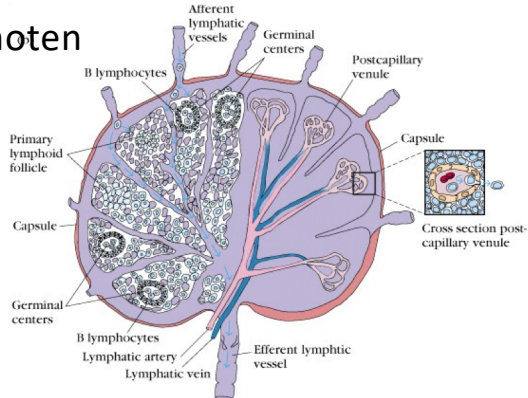


Tonsillen

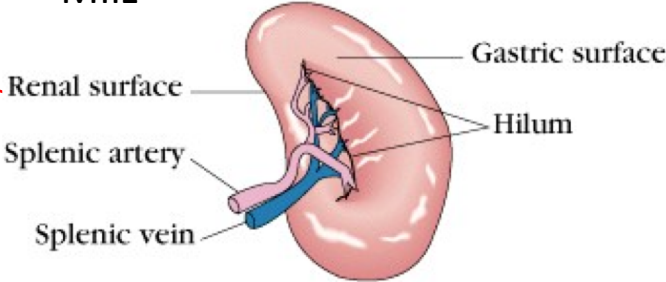


Peyer'sche Plaques

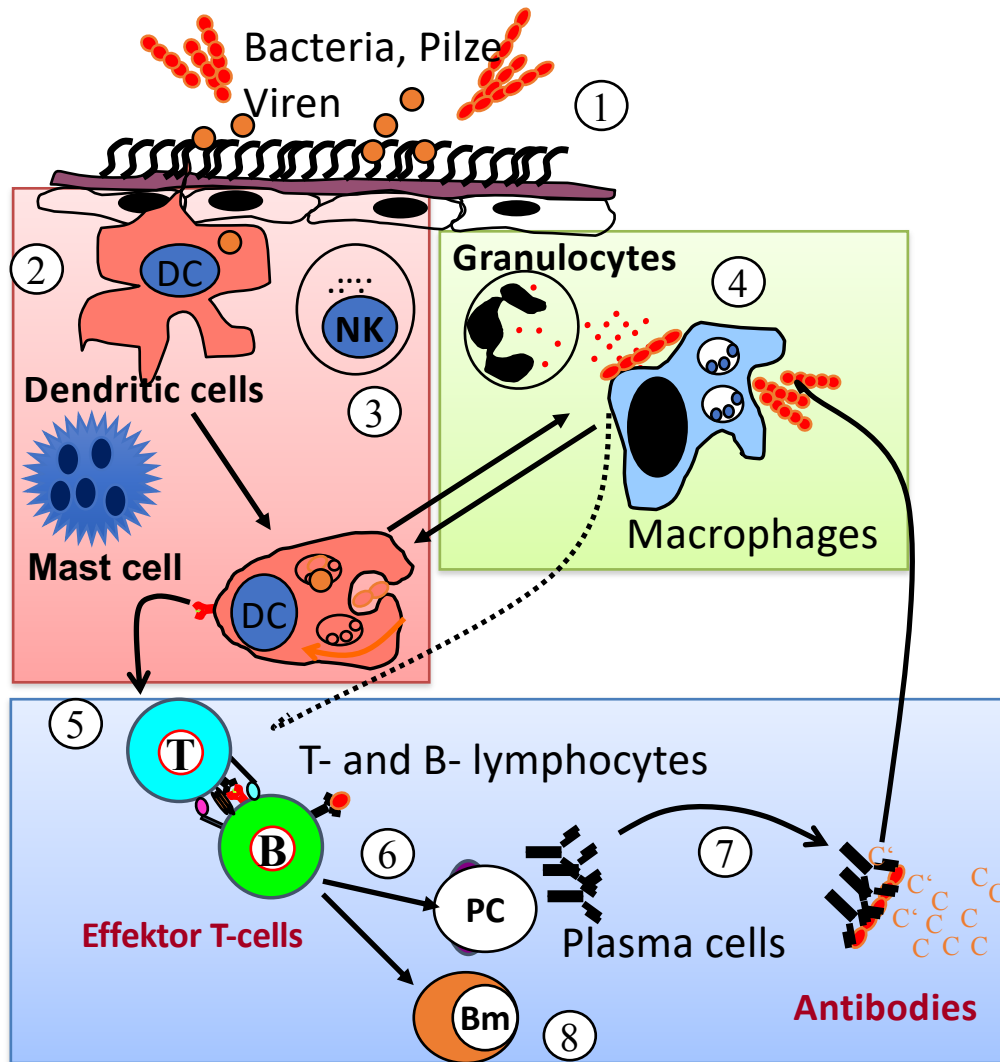
Lymphknoten



Milz



Funktionelle Organisation des Immunsystems



1. Grenzflächenbarrieren:
ca. 1500 AMPs

Angeborenes Immunsystem:

A. Frühwarnsystem durch Wächterzellen

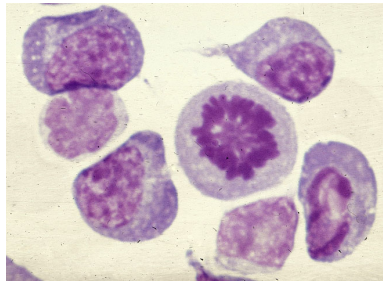
2. Dendritische Zellen u. Mastzellen
3. NK-Zellen

B. Schnelle Eingreiftruppe mit Abbräumfunktion

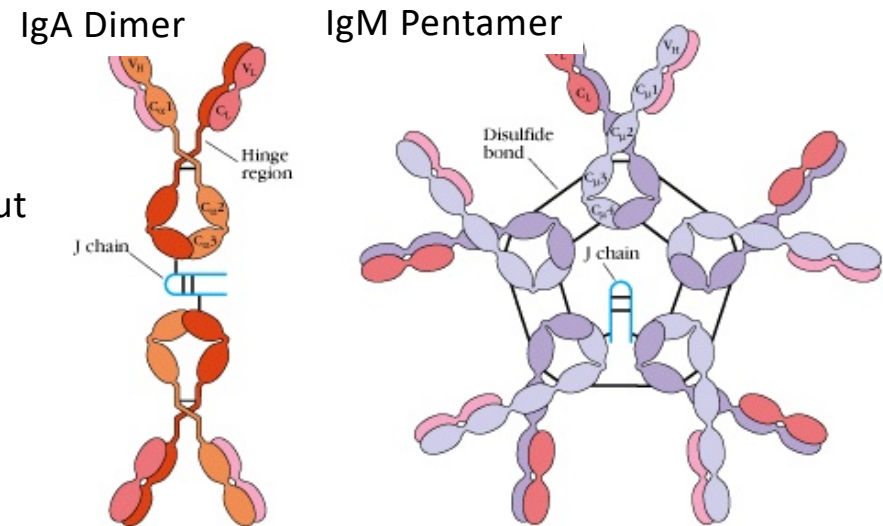
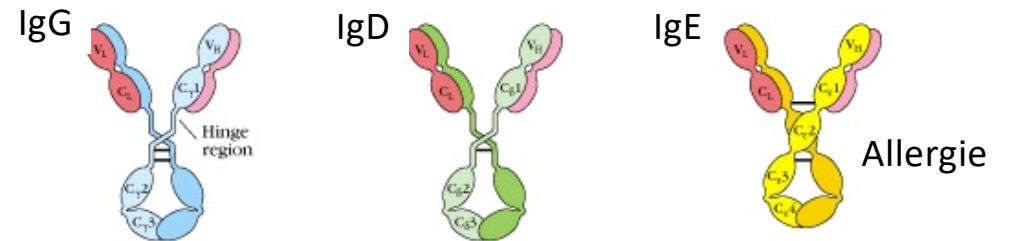
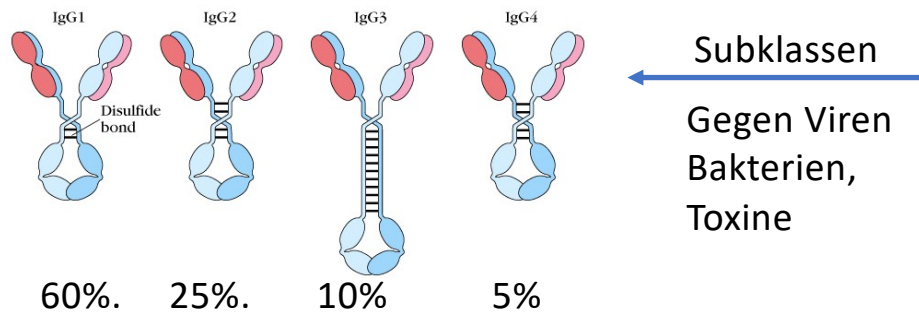
4. Granulozyten und Makrophagen

Adaptives Immunsystem

5. T-B-Zell-Interaktion
 6. B-Zell-Reifung
 7. Plasmazellen -> AK Bildung
 8. Gedächtnis B-Zellen
- > Abheilung nach 7-10 Tagen



B-Zellen und Plasmazellen produzieren Immunglobulin Klassen und repräsentieren die Antikörper-Immunität



Schleimhaut
Immunität

IgG	7.0-16.0 g/l	< 5.0 g/l
IgG1	5.2-8.5 g/l	
IgG2	2.5-4.0 g/l	
IgG3	0.5-1.6 g/l	
IgG4	0.2-0.5 g/l	
IgA	0.7-4.5 g/l	< 0.7 g/l
IgM	0.4-2.3 g/l	< 0.4 g/l
IgE	0.0001g/l (10-100 IU/ml)	
IgD	0.03 g/l	

Risiken für ungünstige COVID-Verläufe

Beeinflussung durch Lebens- Umstände und Vorkrankheiten

- Alter >65
- Übergewicht
- Nieren-/Leberkrankheiten
- Diabetes
- Herz/Lungen-Vorkrankheiten
- Allergien
- Einige Immunsuppressiva
- Neigung zu Autoimmunität-> Thrombosen, Late COVID Syndrom, Fatigue

Einflüsse durch Immunsystem und Virus-Mutanten

- Störungen der Interferon-Antwort
- Störungen der NK-und CD8+ T-Killerzell Antwort
- Bildung von Autoantikörper gegen Interferon Typ I
- Antikörper-Bildungsstörungen (PID)
- Verhältnis von Antikörpern gegen Spike zu Nukleoprotein
- Virus-Protein-Mutanten im Bereich von RBD (B1.1.7, B1.351 „E484K“) -> höhere Infektionsrate

Schwächung der anti-viralen Immunantwort begünstigen einen aggressiven Verlauf der COVID-19

1. Auf Ebene der Typ I-Interferone:

- Inborn errors of type I IFN immunity in life-threatening Covid-19

Q. Zhang *et al.*, *Science* 10.1126/science.abd4570 (2020)

- Autoantibodies against type I IFNs in life-threatening Covid-19

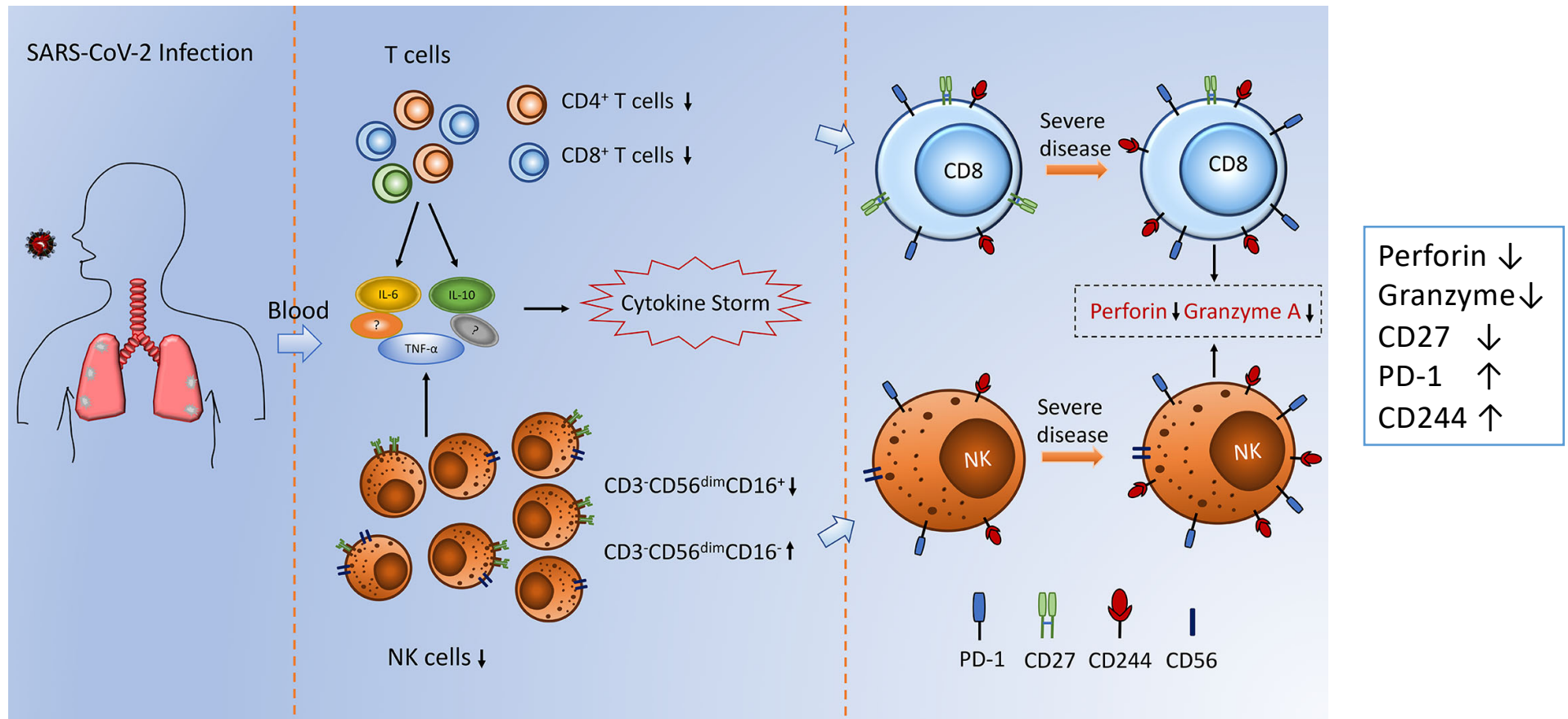
P. Bastard *et al.*, *Science* 10.1126/science.abd4585 (2020).

2. Auf Ebene der NK-Zellen und CD8+ Killer T-Zellen

- Rasche Erschöpfung von NK- und CD8+Killer T-Zellen: Indikatoren für schlechte Prognose

Li M, Guo W, Dong Y et al *Front. Immunol.* 11:580237. doi: 10.3389/fimmu.2020.580237

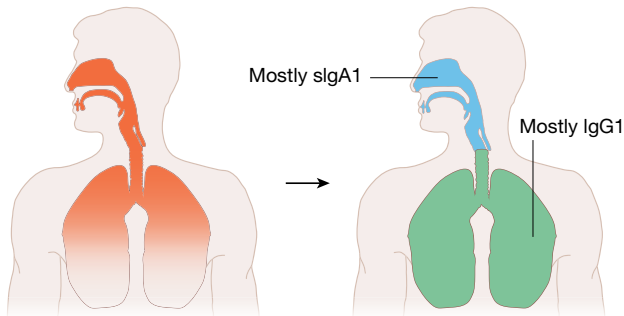
Rasche Erschöpfung von NK und CD8 Killer T-Zellen als Indikatoren einer Covid-19 Progression mit schlechter Prognose



Li M, Guo W, Dong Y et al Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8+ T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease. *Front. Immunol.* 11:580237. doi: 10.3389/fimmu.2020.580237

Antikörperbildung nach Sars-CoV2 Exposition

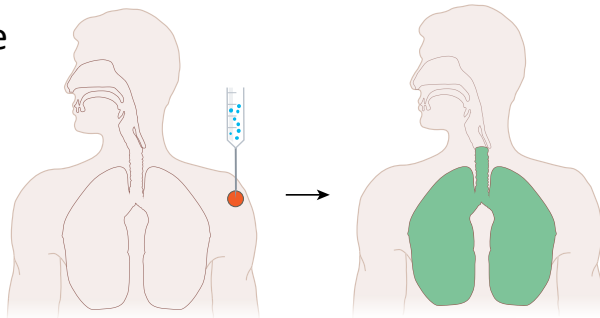
Natürliche Infektion



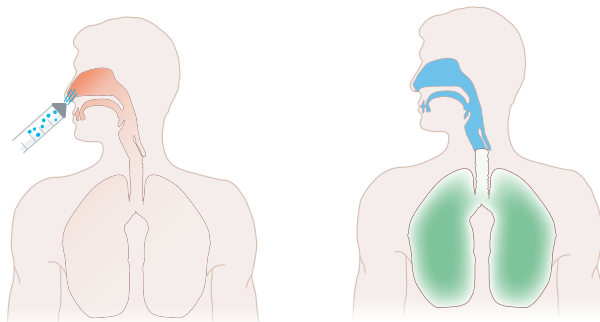
➤ IgA Antikörper vermitteln die Schleimhaut-Immunität (IgA1 im oberen Atemwegstrakt, IgA2 im Darm)

➤ IgG und IgM Antikörper repräsentieren die Immunität im Gewebe

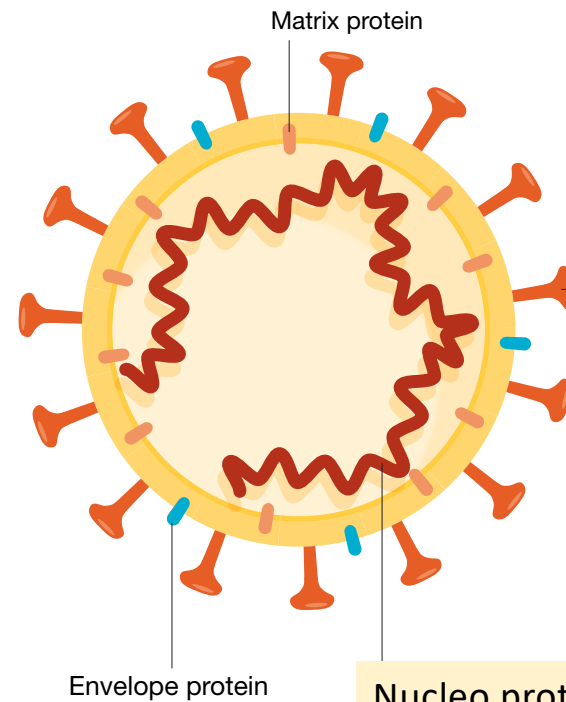
Intramuskuläre Impfung



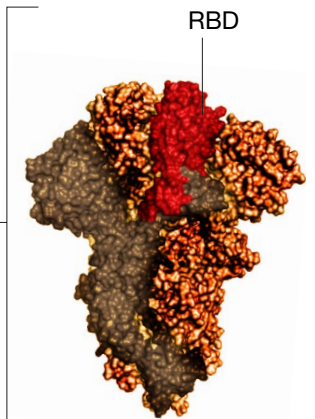
Intranasale Impfung



a SARS-CoV-2



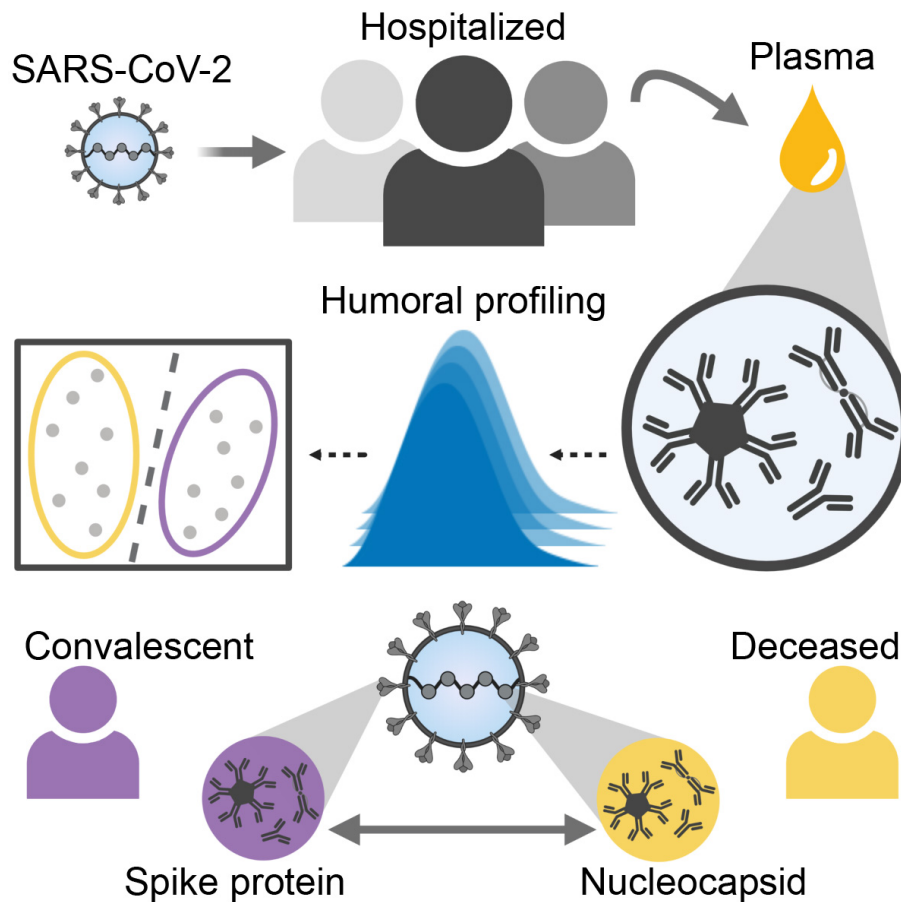
b RBD of the spike protein



Spike proteine

Segregation der Covid-Verläufe mit Antikörper-Antworten

Atyeo C et al Distinct early serological signatures track with Sars-Cov2 survival. doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020



Günstig:
IgG1 anti S
IgA1 anti S
IgM anti S

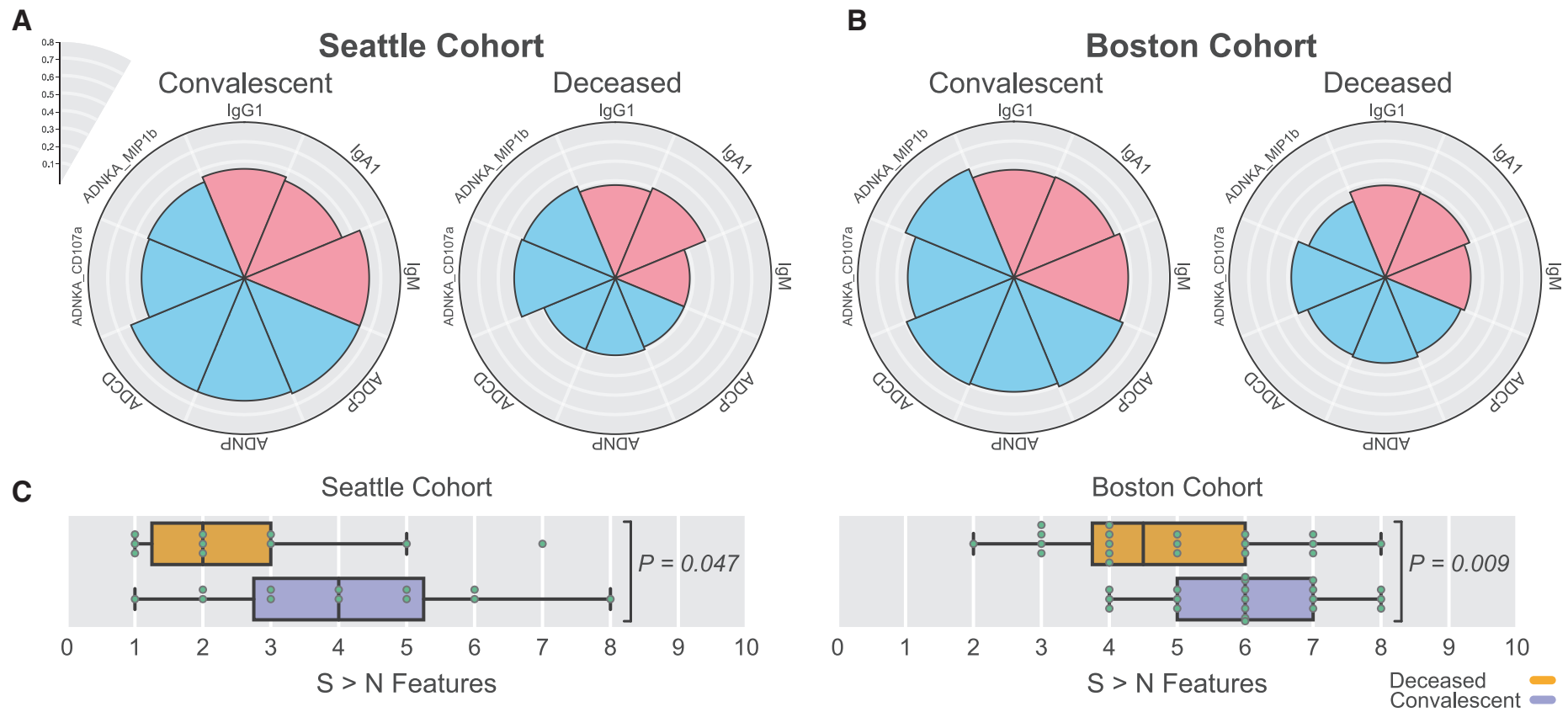
Antikörper gegen das Spikeprotein (S) und die Rezeptor Bindungsdomäne (RBD) sind **neutralisierend**, da das Virus nicht mehr an den zellständigen ACE Rezeptor andocken kann.

Erhöhte Anti-S-Titer der IgG1, IgA1 und IgM Klassen finden sich vermehrt bei Überlebenden.

Antikörper gegen das Nukleoprotein (NP) finden sich mehr bei Patienten mit schlechter Prognose.

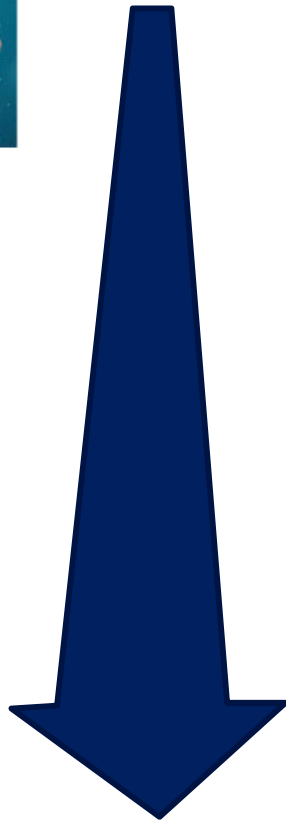
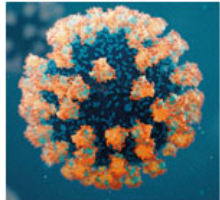
Ungünstig:
IgG1 anti NP
IgA1 anti NP
IgM anti NP
Anti-NP ADCP/ADNP
Anti-S NK- activation

Verhältnis von Spike- zu Nucleoprotein- Antikörpern ist signifikant höher bei Überlebenden



(Atyeo C et al <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020>)

Von der Entdeckung bis zur Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen für SARS-CoV-2



- **31.12.2019:** China informiert die WHO über das Auftreten von Fällen von 'Viraler Pneumonie unbekannter Ursache' in Wuhan
- **12.01.2020:** Veröffentlichung der genetischen Sequenz des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2
- **16.03.2020:** Erste klinische Prüfung im Menschen beginnen

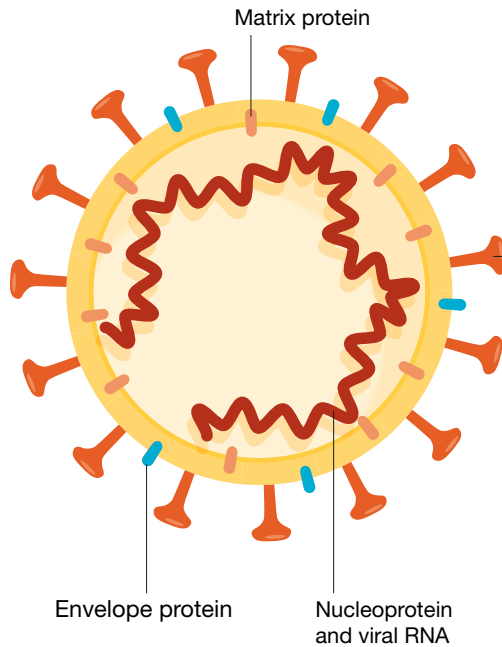
- **Ab 01.10.2020** Rolling Review der ersten Impfstoffe beginnt bei der EMA

- 26.10.2020** über 240 Impfstoffe für SARS-CoV-2 in der Entwicklung (ref LSHTM vaccine tracker)

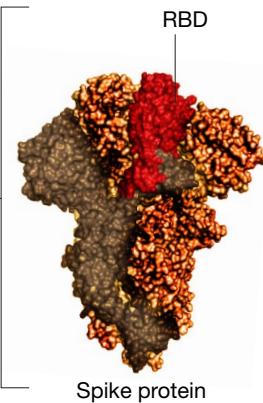
Source: WHO, LSHTM (https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/)

Impfstoff-Varianten (Krammer F. Sars-CoV-2 Vaccines in development. Nature 586: 516-527, 2020)

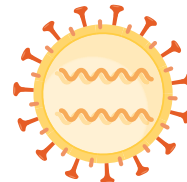
a SARS-CoV-2



b RBD of the spike protein

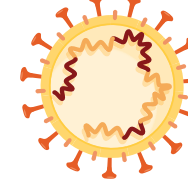


c Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated



3 Wuhan, Sinovac

d Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture



e Recombinant spike-protein-based vaccines

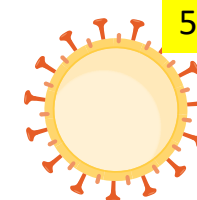


4 Novavax, Longcom

f Recombinant RBD-based vaccines

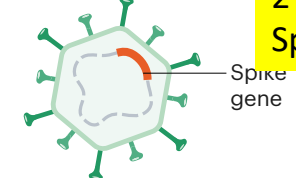


g VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



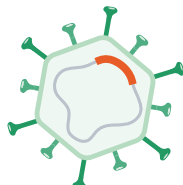
5 Glaxo

h Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within

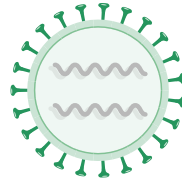


2 Astra, CanSino, Sputnik, Janssen

i Replication-competent vector vaccines can propagate to some extent in the cells of the vaccinated individual and express the spike protein within them



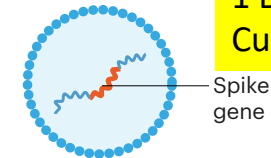
j Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated



k DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter



l RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs



1 Biontec, Moderna CureVac

Beispiel COVID-19 Impfstoffe mit möglicher Relevanz für EU



Firmen	Impfstofftyp	Dosen, Route Impfintervall	Phase der Entwicklung	Stand Zulassungs- verfahren
BioNTech/ Pfizer/Fosun	mRNA eingeschlossen in Lipid-Nanopartikel	2 Dosen, i.m. 0, 21 Tage	Phase 3	Rolling Review ab 05. 10.2020
Moderna/ Lonza/NIH	mRNA eingeschlossen in Lipid-Nanopartikel	2 Dosen, i.m. 0, 28 Tage	Phase 3	Rolling Review ab 16.11.2020
Curevac	mRNA eingeschlossen in Lipid-Nanopartikel	2 Dosen, i.m. 0, 28 Tage	Phase 1/2	Im rolling review Verfahren
Oxford/ AstraZeneca	Vektor-basiert (ChAdOx1) nicht replizierend	(1-)2 Dosen i.m. 0, 28 Tage	Phase 3	Rolling Review ab 01.10.2020
J&J/Janssen	Vektor-basiert (hAd26) nicht replizierend	1-2 Dosen, i.m. 0, 56 Tage	Phase 3	Zugelassen 3/21
Novavax	Rekombinant hergestelltes Protein, adjuvantiert	2 Dosen, i.m. 0, 21 Tage	Phase 3	
Sanofi Pasteur/GSK	Rekombinant hergestelltes Protein, adjuvantiert	2 Dosen, i.m. 0, 28 Tage	Phase 1/2	Eingestellt

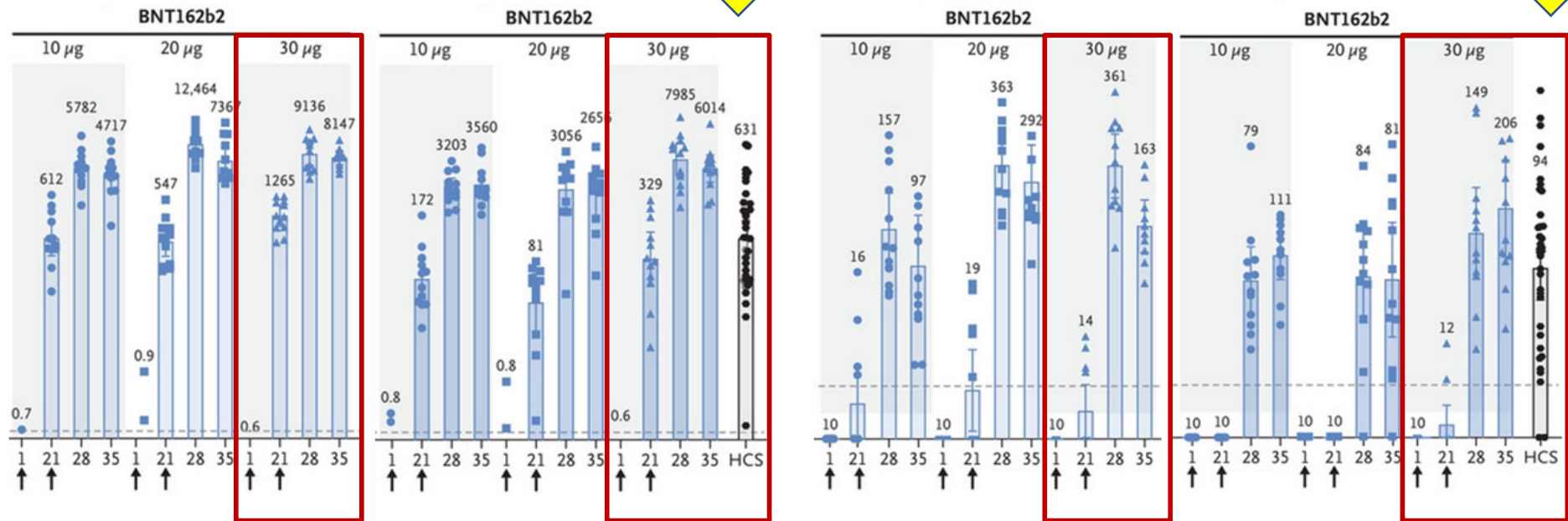
BioNTech/Pfizer: Immunogenität



S1-Binding IgG
 18-55 Jahre 65-85 Jahre



Neutralisierende Antikörper (NT 50%)
 18-55 Jahre 65-85 Jahre



Hohe neutralisierende Antikörpertiter im Vergleich zu Rekonvaleszentenseren 7 Tage nach der 2. Impfung auch bei Älteren; TH1 gerichtete Immunantwort

Nebenwirkungen des BioNtec Impfstoffes

Lokal

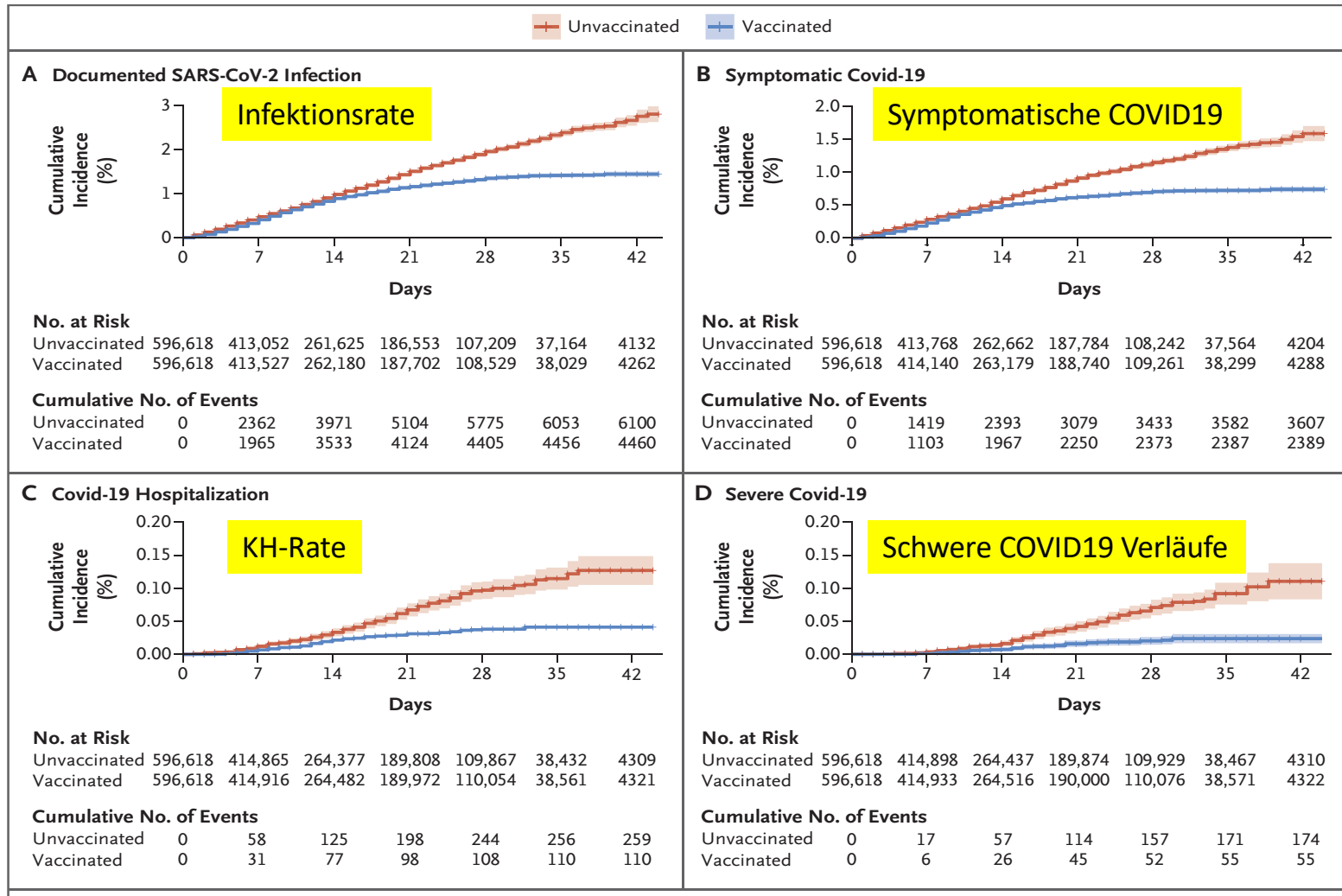
- Schmerzen und Rötungen an Einstichstelle (50-90%)
- Häufiger bei jüngeren Probanden (<55J)
- Klingen nach wenigen Tagen wieder ab

Allgemein

- Abgeschlagenheit (40-70%)
- Schüttelfrost, Fieber (10-20%)
- Kopfschmerzen (10-20%)
- Eher bei Jüngeren
- Am stärksten am 2.-3.Tag

BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting.

N Dagan , N.Barda et al NEJM Feb 24, 2021



Danke für Ihre Aufmerksamkeit