



# Impfstoffe gegen COVID-19

**Dr. Steffen Rabe**

Kinder- und Jugendarzt  
München

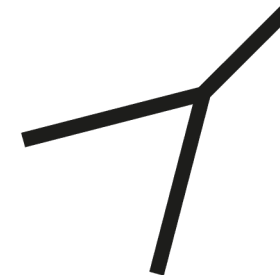
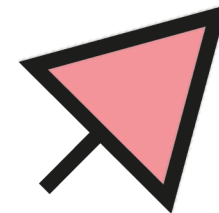


# Unser Immunsystem

(sehr, sehr stark vereinfacht...)



- Grundlage der Abwehr von Krankheitserregern: **Antigen/Antikörper-Reaktion**
  - **Antigen** ist der Krankheitserreger/seine Giftstoffe; in der Regel Polysaccharide und/oder Proteine
  - **Antikörper** sind vom Immunsystem gebildete Abwehrmoleküle, die spezifisch (Schlüssel/Schloss-Prinzip) an das jeweilige Antigen binden und dessen Vernichtung einleiten



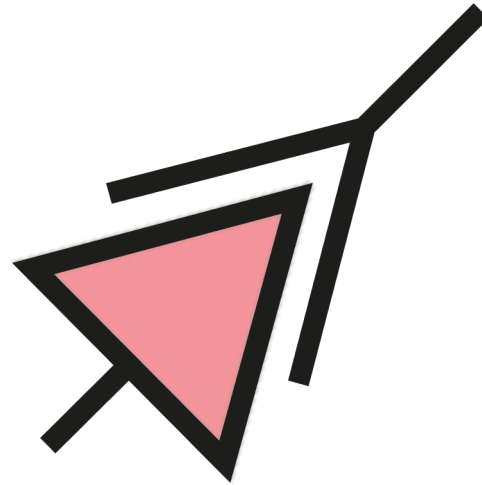


# Unser Immunsystem

(sehr, sehr stark vereinfacht...)



- Grundlage der Abwehr von Krankheitserregern: **Antigen/Antikörper-Reaktion**



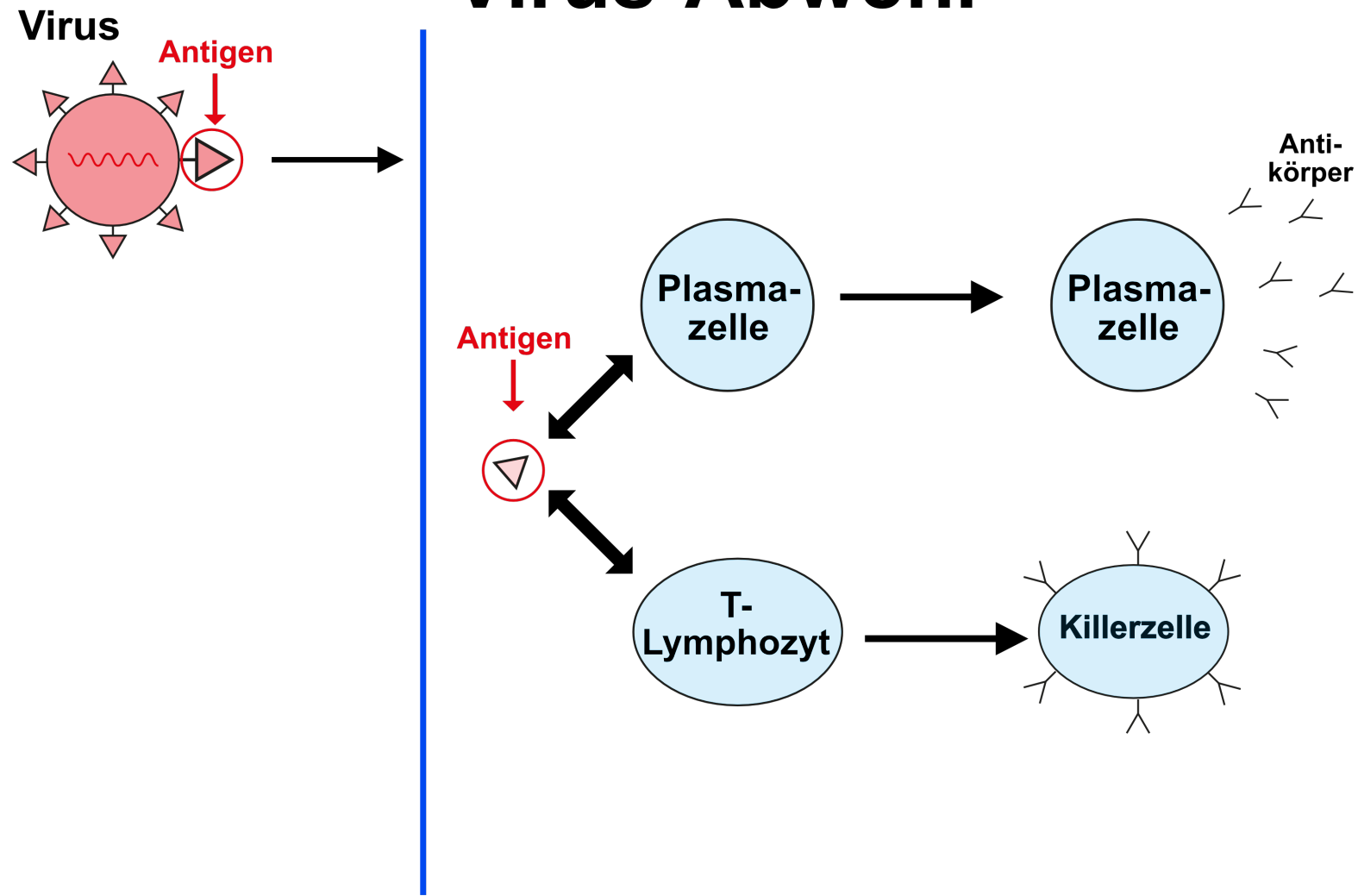
- Die entstehenden „**Immunkomplexe**“ werden vom Immunsystem zerstört



# Unser Immunsystem (sehr, sehr stark vereinfacht...)



## Virus-Abwehr







# Was sind Impfungen?

(sehr, sehr stark vereinfacht...)



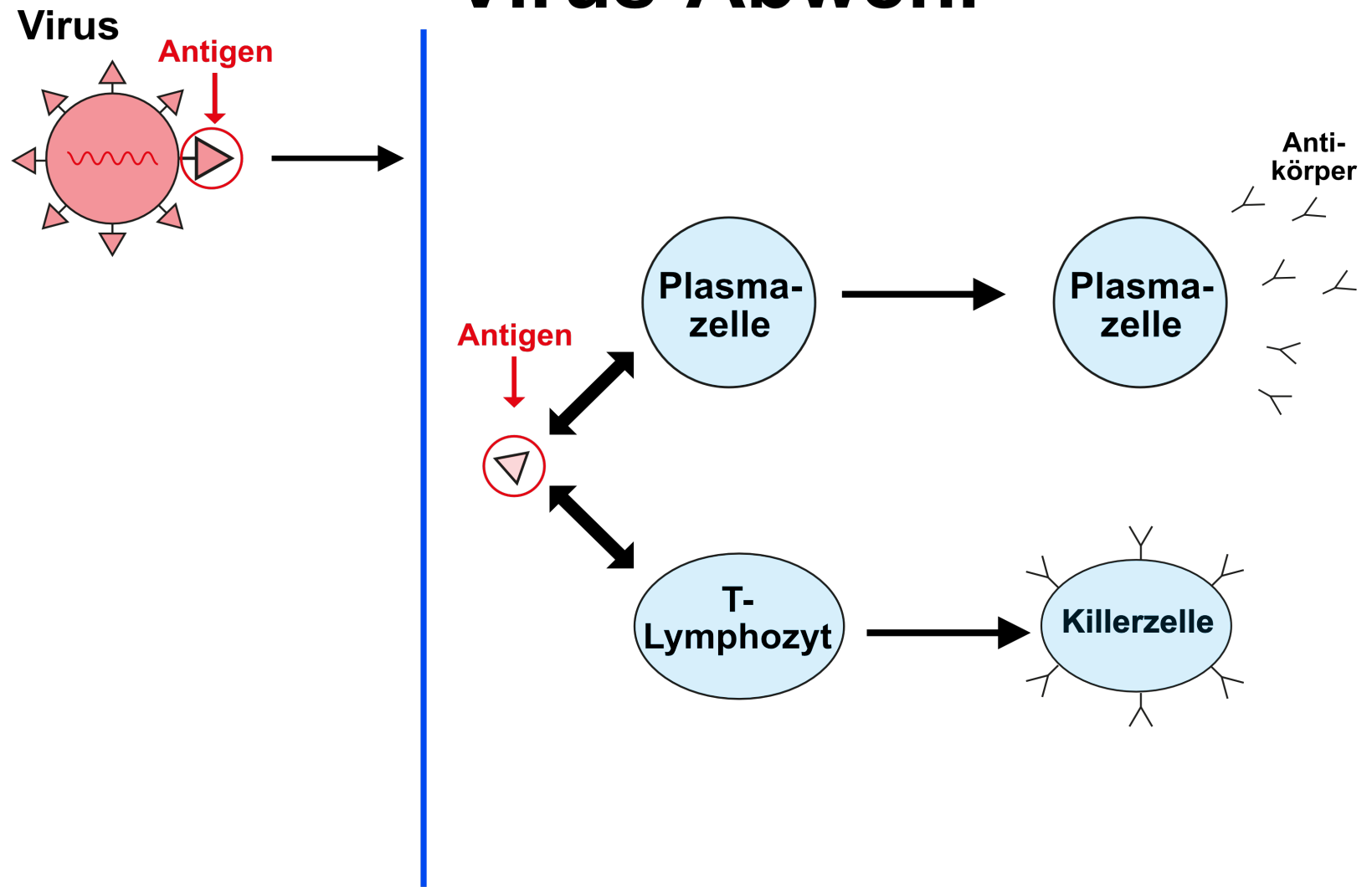
- Das Verabreichen immunologisch wirksamer Substanzen, mit dem Ziel, den Körper gegen ansteckende Krankheitserreger/ihre Giftstoffe zu schützen
- Wir unterscheiden
  - **passive Impfungen:** Verabreichen fertiger, von anderen Menschen gebildeter **Antikörper** für den zeitlich begrenzten Sofortschutz
  - **aktive Impfungen:** Verabreichen der **Antigene**, so dass der Körper selber einen langfristigen, aber verzögerten Schutz aufbaut



# Was sind Impfungen?

## Konventionelle Virus-Impfungen

# Virus-Abwehr

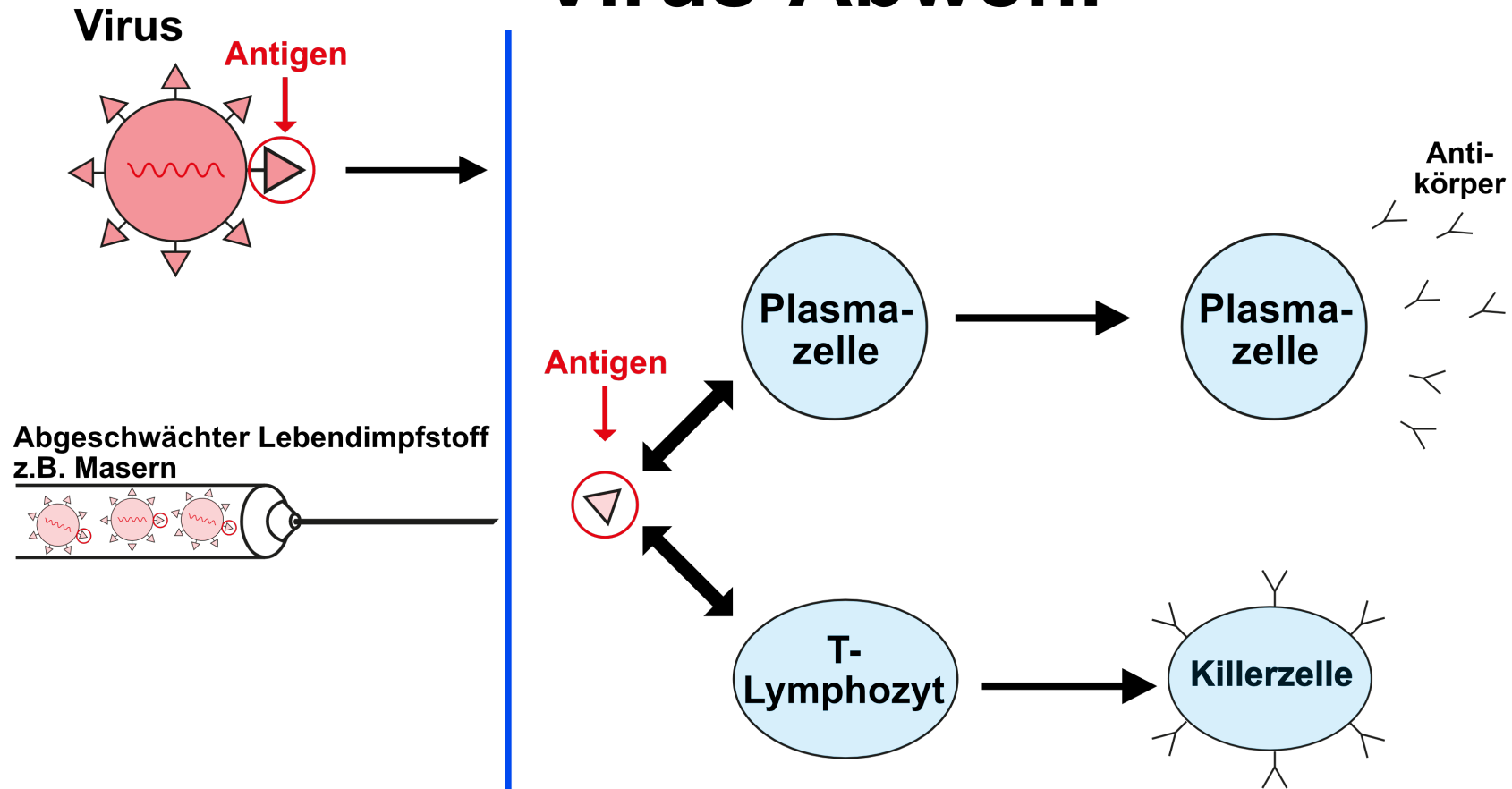




# Was sind Impfungen?

## Konventionelle Virus-Impfungen

# Virus-Abwehr

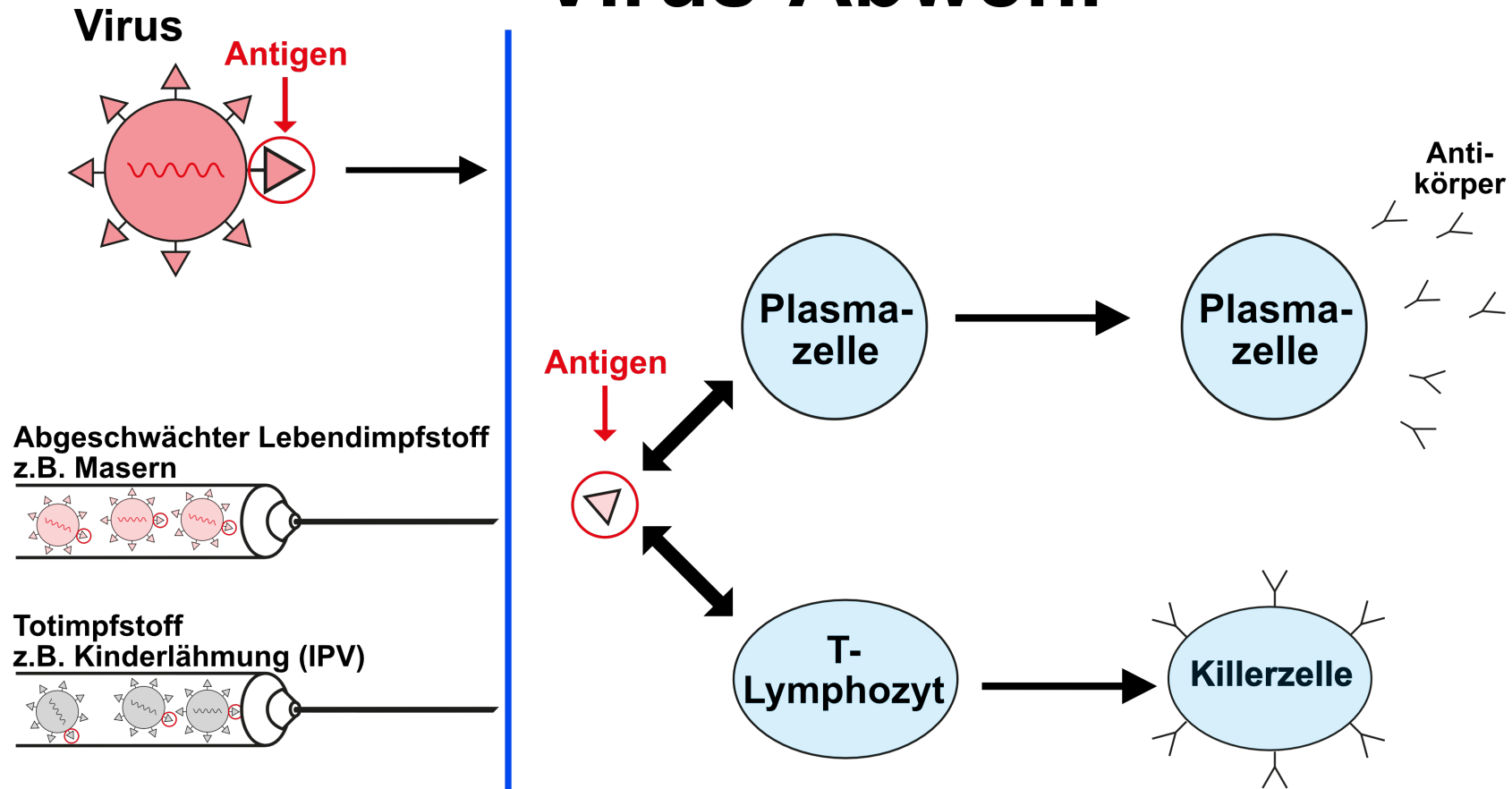




# Was sind Impfungen?

## Konventionelle Virus-Impfungen

# Virus-Abwehr

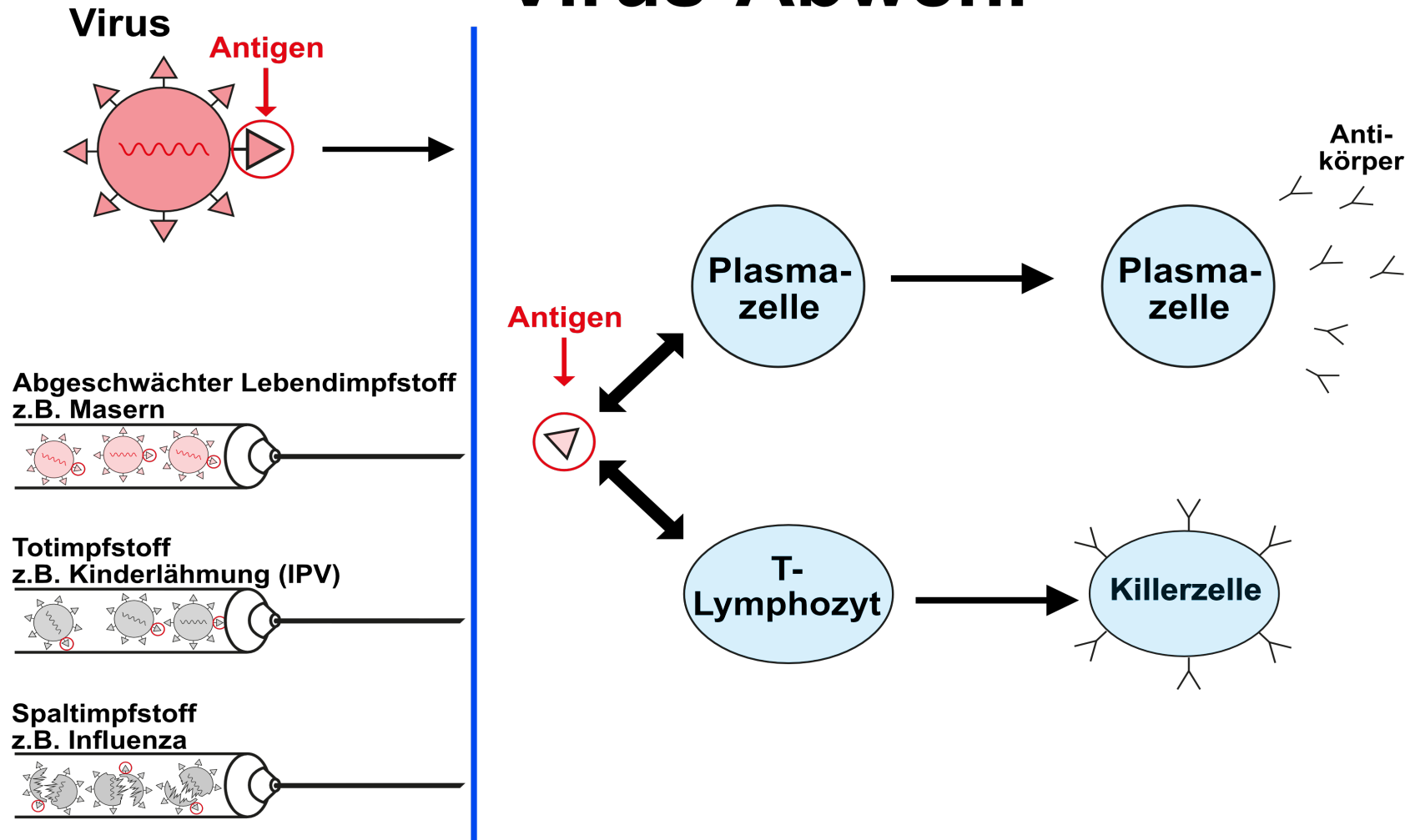




# Was sind Impfungen?

## Konventionelle Virus-Impfungen

# Virus-Abwehr





## Exkurs: Die Proteinbiosynthese (sehr, sehr stark vereinfacht...)



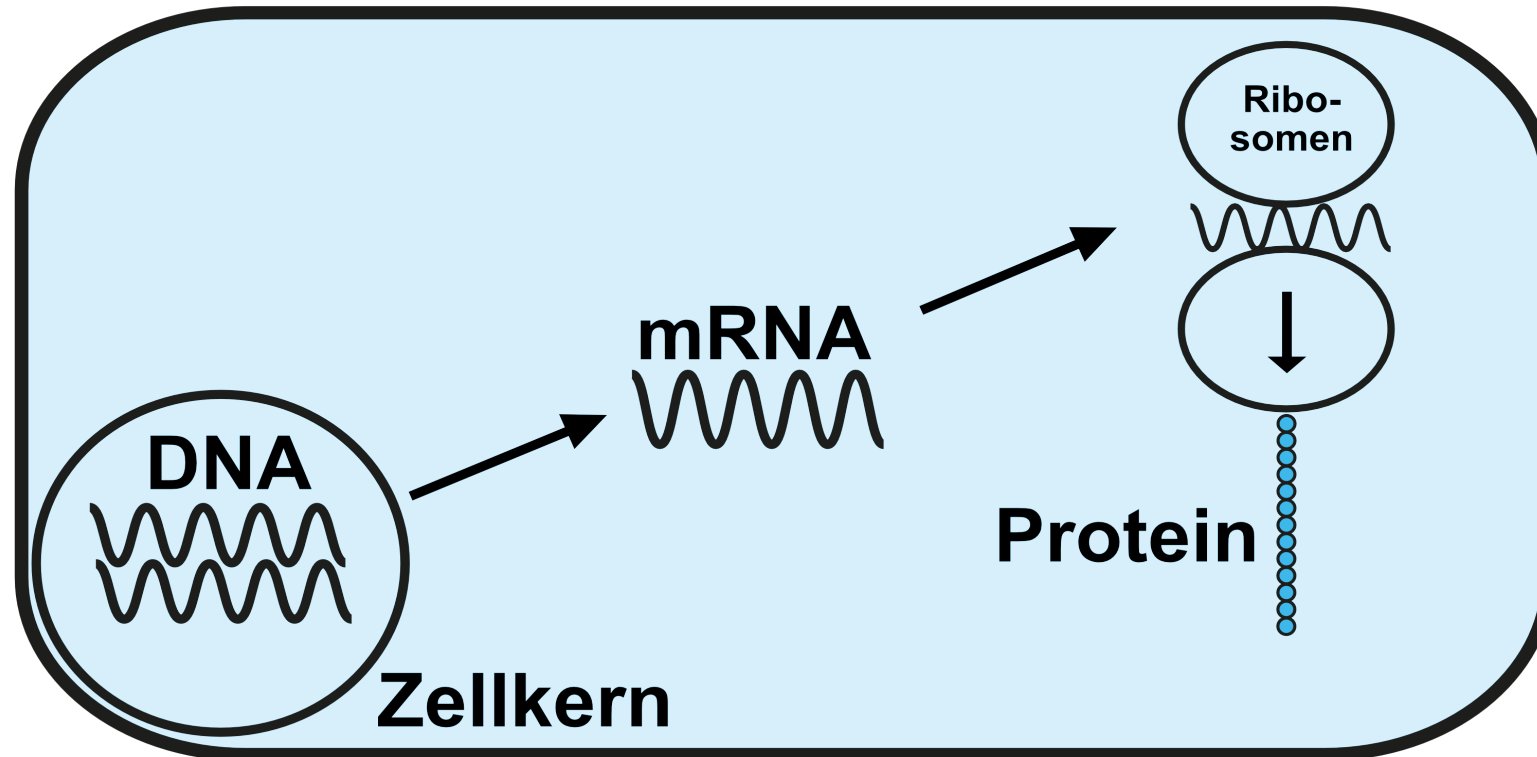
- Proteine und ihre Verbindungen sind Grundlage aller Körperstrukturen und –funktionen
- Der Bauplan für ihre Herstellung („Synthese“) liegt beim Menschen im Kern der Körperzellen, in der **DNA**
- Die Proteinbiosynthese findet außerhalb des Kerns statt
- Die Erbinformation wird daher auf **mRNA** übertragen und zu den Ribosomen transportiert, die die Proteine zusammenbauen



# Exkurs: Die Proteinbiosynthese (sehr, sehr stark vereinfacht...)



## Proteinbiosynthese Körperzelle





## Exkurs: Die Proteinbiosynthese (sehr, sehr stark vereinfacht...)



- Reihenfolge („zentrales Dogma der Proteinbiosynthese“):
  - **DNA > mRNA > Protein**
- nicht wirklich dogmatisch: „**reverse Transkriptase**“
  - Enzym, v.a. bei RNA-Viren (HIV), **grundsätzlich auch in einigen menschlichen Zellarten** (embryonale Zellen, Keimzellen, Krebszellen, ...) nachweisbar
  - ermöglicht „Zurückschreiben“ von RNA in die DNA

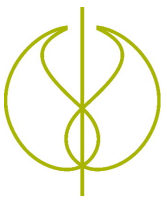




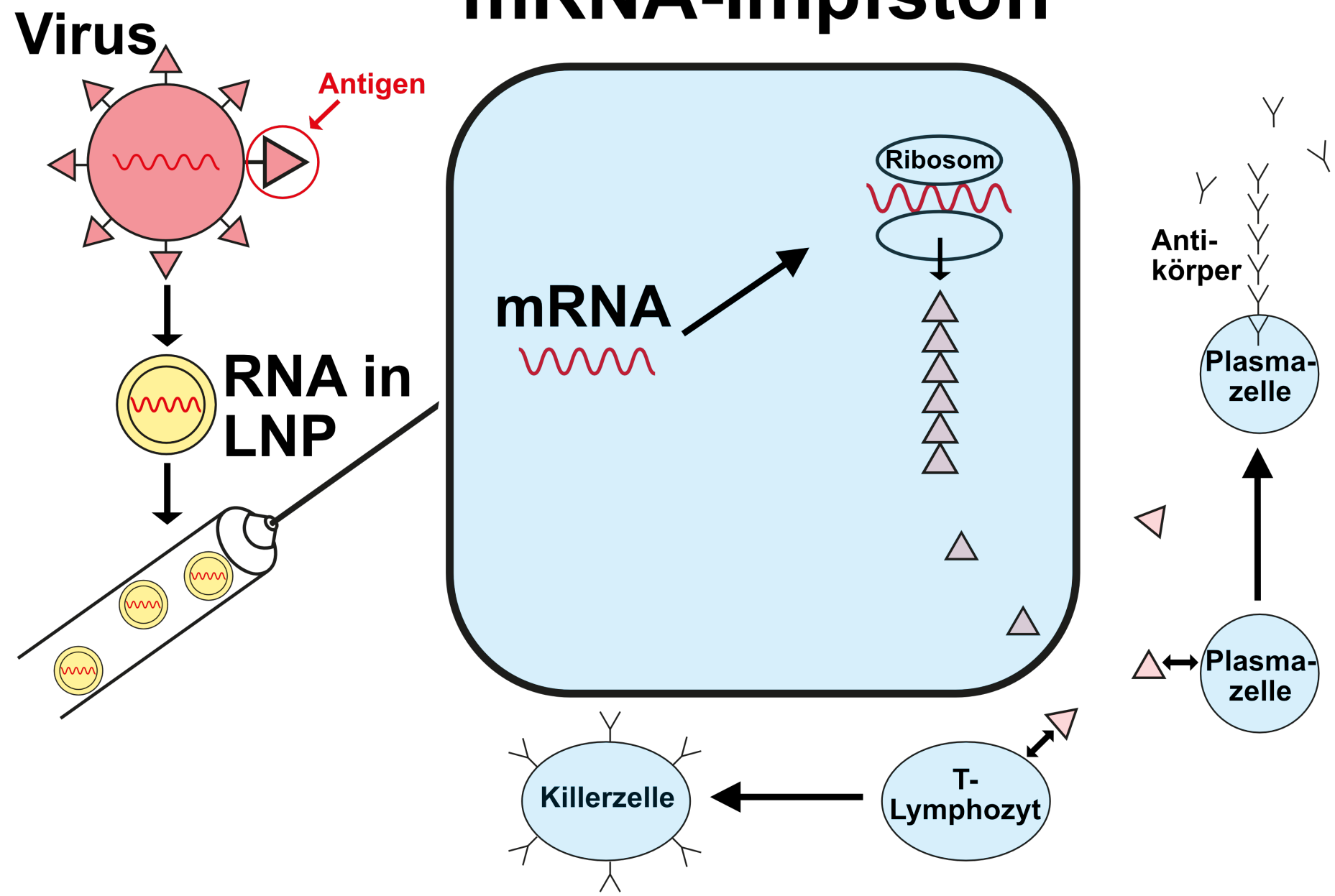
# mRNA-Impfstoffe



- Verimpft wird nicht das Antigen selber, sondern dessen Bauplan als mRNA
- Der Körper selber übernimmt dann
  - die Produktion des Antigens
  - die Produktion der spezifischen Antikörper



# mRNA-Impfstoff





# mRNA-Impfstoffe

## Vorteile



- Herstellung wesentlich einfacher (Vergleich Bauzeichnung/Hausbau)
- Herstellung günstiger, schneller und in größeren Mengen möglich
- Kein Verwenden von Zellkulturen/lebenden Krankheitserregern
- Kein Verabreichen vermehrungsfähiger Krankheitserreger
- Kein Verabreichen von **DNA** (cave: reverse Transkriptase)
- mRNA ist außerhalb der Zellen nur sehr kurzlebig
- Grundsätzlich *boosterfähig* bei Nachlassen der Impfwirkung



# mRNA-Impfstoffe

## Mögliche Probleme



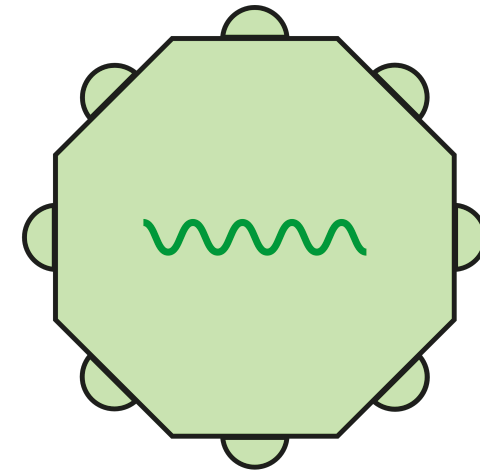
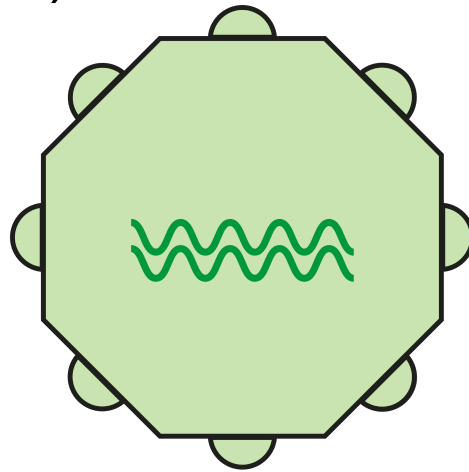
- Instabilität erfordert Adjuvantien, z.B. Liponanopartikel LNPs; Sicherheit? Allergie (PEG)?
- Übertragbarkeit Tierversuch/Mensch scheint schlechter als bei konventionellen Impfstoffen
- Wirkdauer offenbar begrenzt und abhängig von Applikation
- Bisherige reguläre Zulassungsstudien (z.B. Tollwutimpfstoff von CureVac 2017) zeigten **massive Nebenwirkungen**, schwere, auch systemische Entzündungsprozesse, Autoimmunphänomene, Veränderung der Blutgerinnung, Ödeme, ...



# Exkurs: Viren



- Viren bestehen im Wesentlichen aus einer Hülle und der Erbinformation (DNA oder RNA)



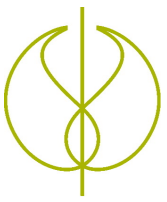
- Sie nutzen schon immer die Proteinsynthese der Infizierten zur eigenen Vervielfältigung



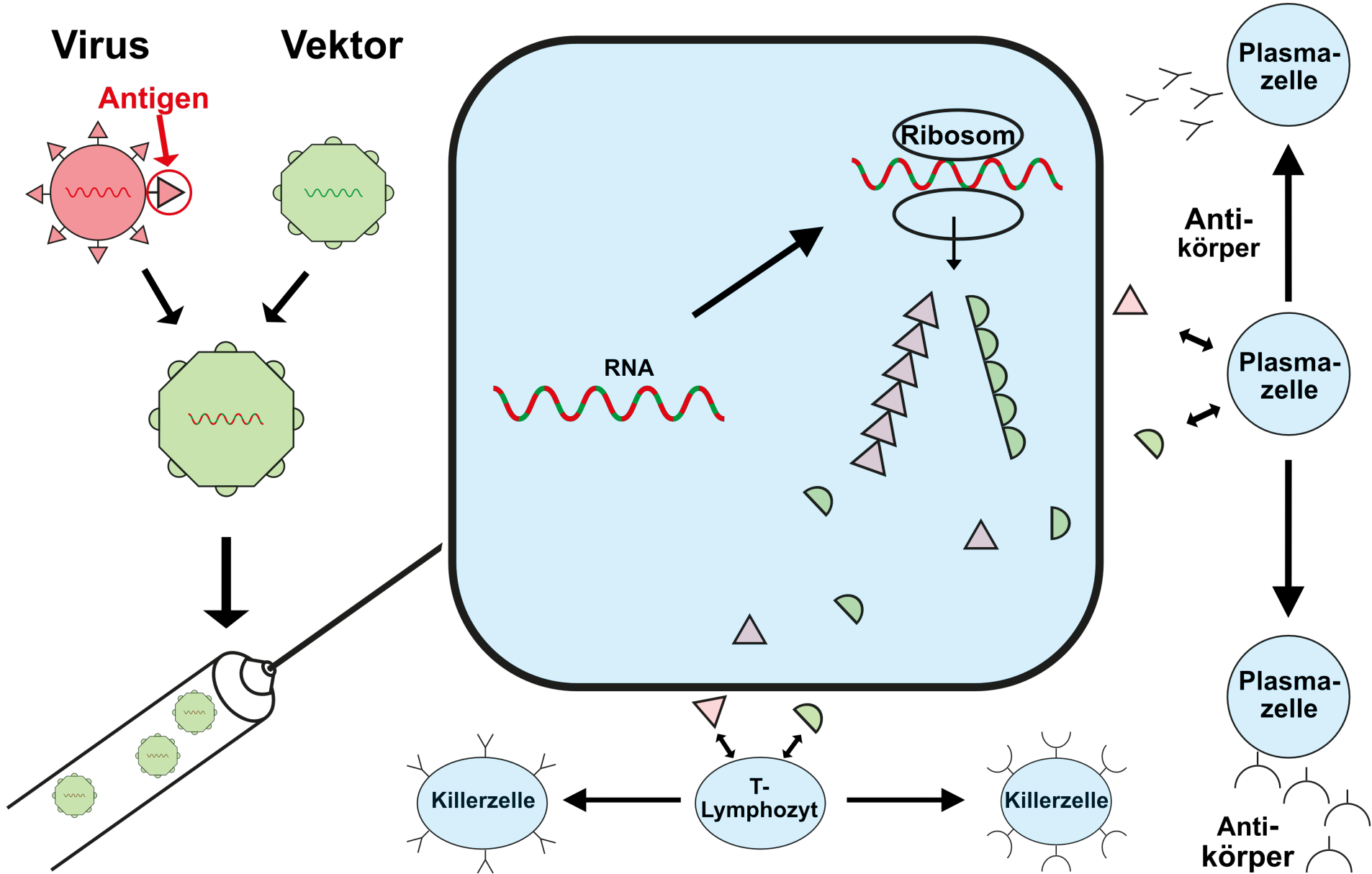
# Virus-Vektor-Impfstoffe



- Auch hier wird das Ziel-Antigen, gegen das eine Immunität gewünscht wird, vom Körper des Geimpften selbst gebildet.
- Der Bauplan für das Antigen wird bei VVI gentechnisch in die Erbinformation eines anderen Virus eingebaut, das dann verimpft wird.
- Der Geimpfte baut dann eine Immunität auf
  - gegen diese eingebauten Ziel-Antigene
  - gegen die Antigene der „Virus-Fähre“.



# Virus-Vektor-Impfstoff (RNA)





# Virus-Vektor-Impfstoffe

## Vorteile



- Die hochkomplizierte und potentiell nebenwirkungsträchtige „Verpackung“ der mRNA (LNP) entfällt..





# Virus-Vektor-Impfstoffe

## Mögliche Probleme



- **Erstes Hauptproblem** ist die **entstehende/vorbestehende Immunität gegen den Vektor**
  - Bekannte Viren scheiden wegen der vorbestehenden Immunität aus
  - Nicht bekannte Viren bergen nicht bekannte Risiken (Zunahme der HIV-Infektionen nach Impfung mit einem Anti-HIV-VVI durch vorbestehende Immunität gegen den Vektor)
  - Vorbestehende Immunität ist international stark unterschiedlich – internationale Vermarktung eines Impfstoffs praktisch unmöglich
  - *Boosterimpfungen* bei VVI grundsätzlich problematisch/fraglich



# Virus-Vektor-Impfstoffe

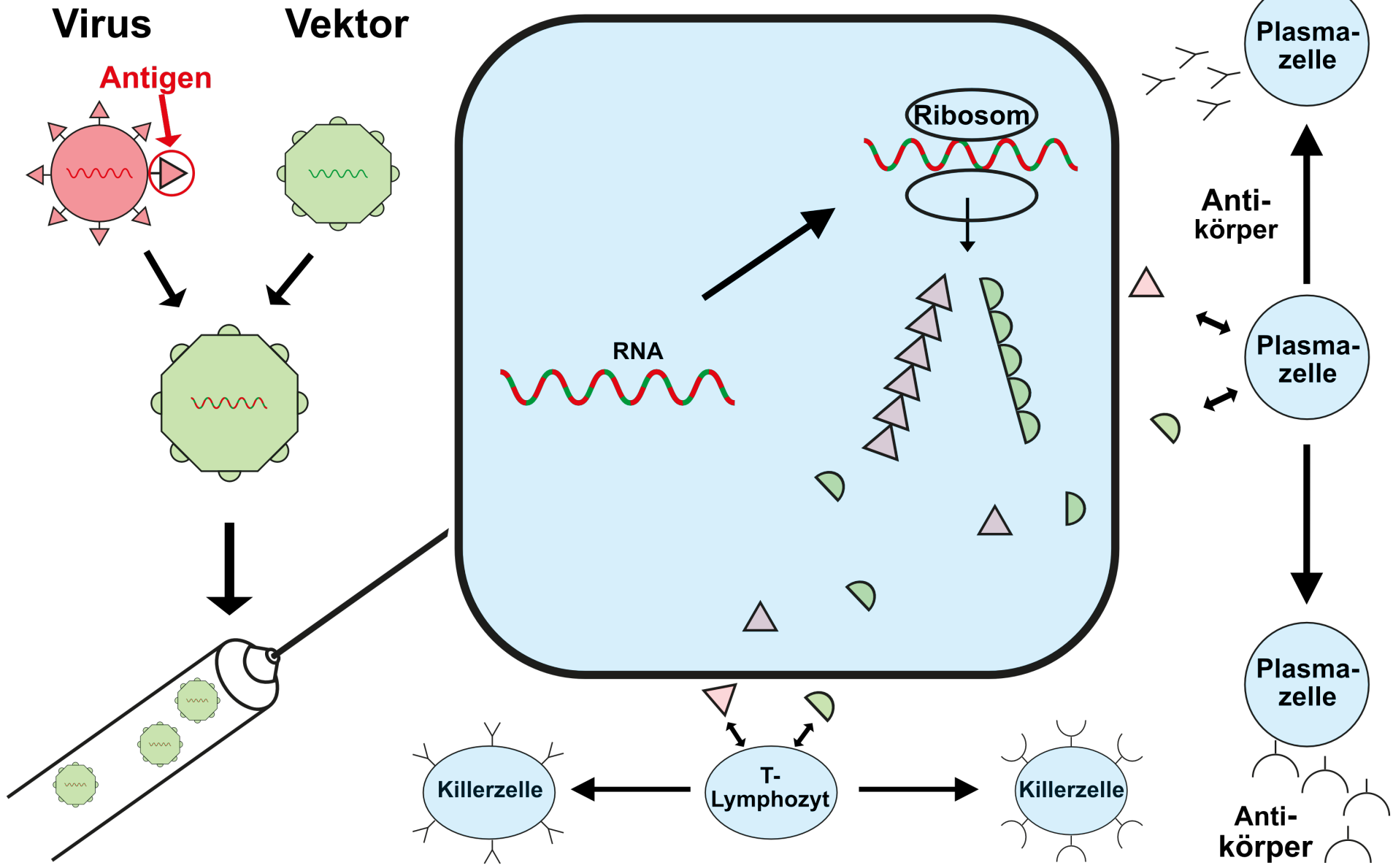
## Mögliche Probleme

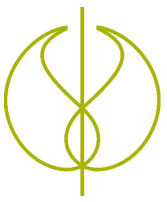


- **Zweites Hauptproblem: „Insertionsmutagenese“**
  - Werden DNA-Viren als Vektoren verwendet, kann deren DNA grundsätzlich in die des Menschen eingebaut werden
  - Bei RNA-Viren unwahrscheinlich, aber nicht grundsätzlich unmöglich
- Sonstiges
  - Es werden **genetisch veränderte infektiöse Erreger** verimpft
  - Auch der virale Vektor kann durch eine Veränderung seiner Erbinformation (wieder) zum Krankheitserreger werden (“Mutation“)

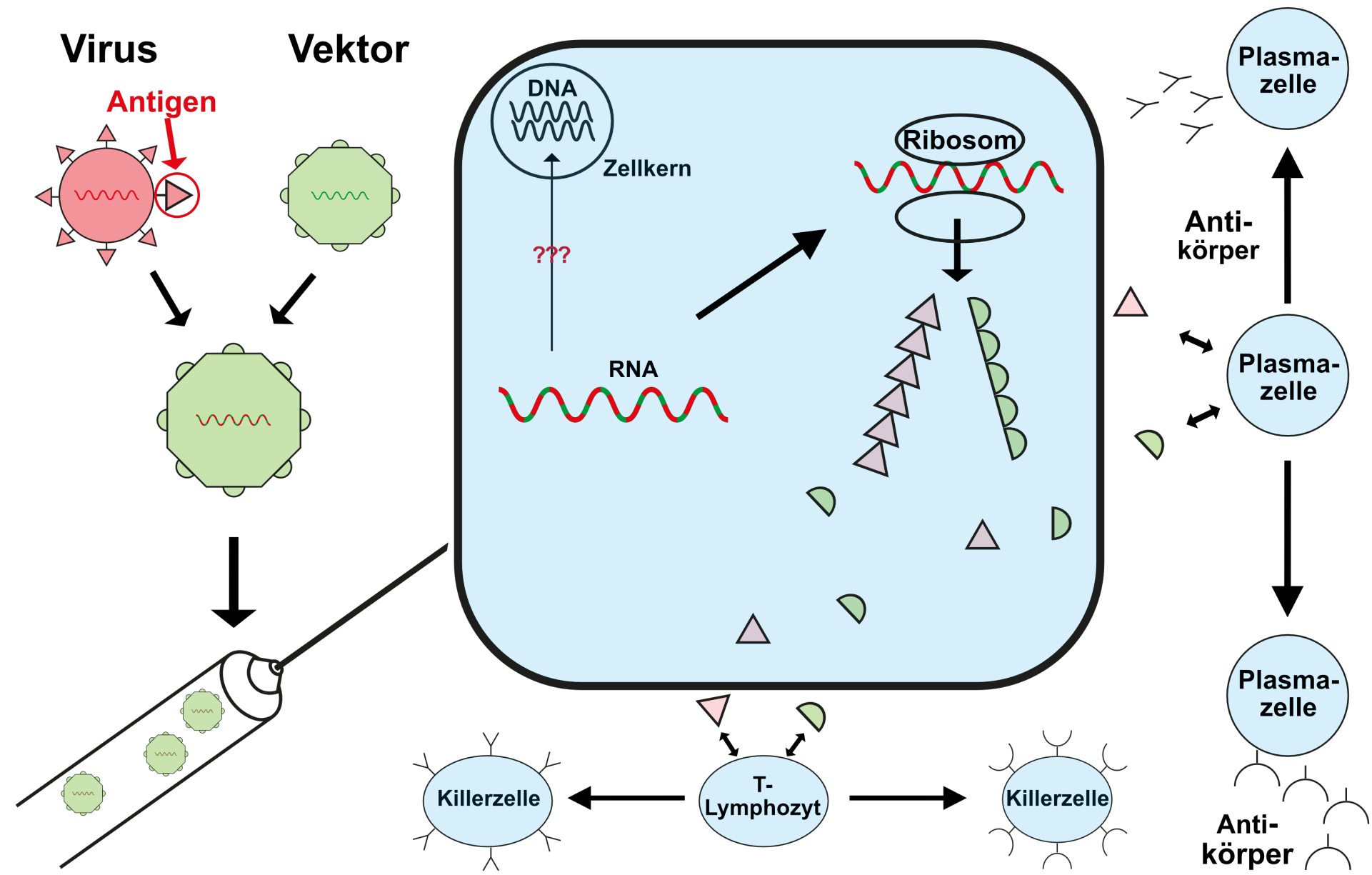


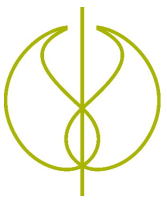
# Virus-Vektor-Impfstoff (RNA)



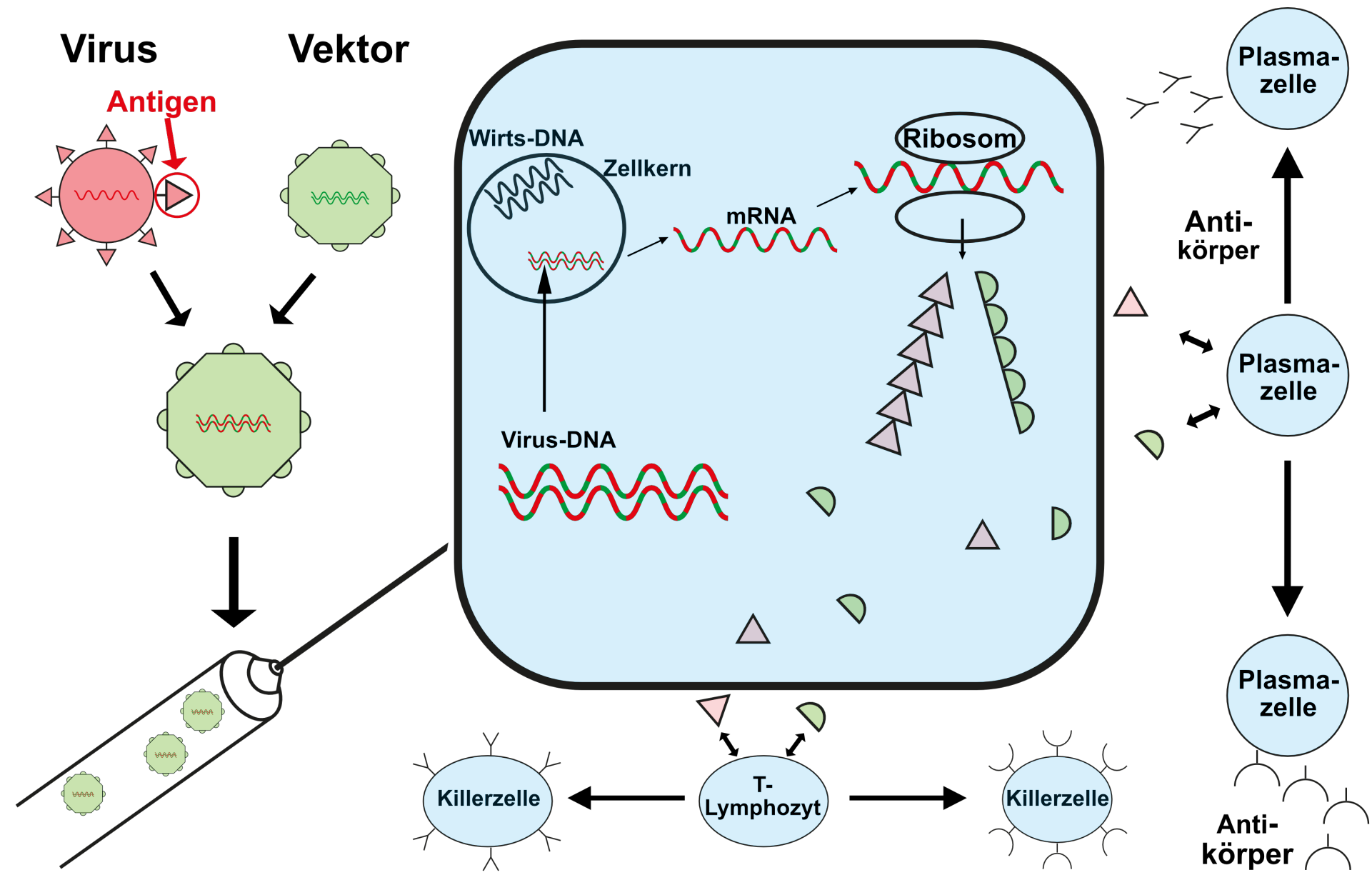


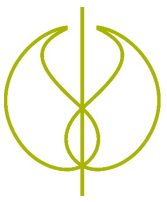
# Virus-Vektor-Impfstoff RNA



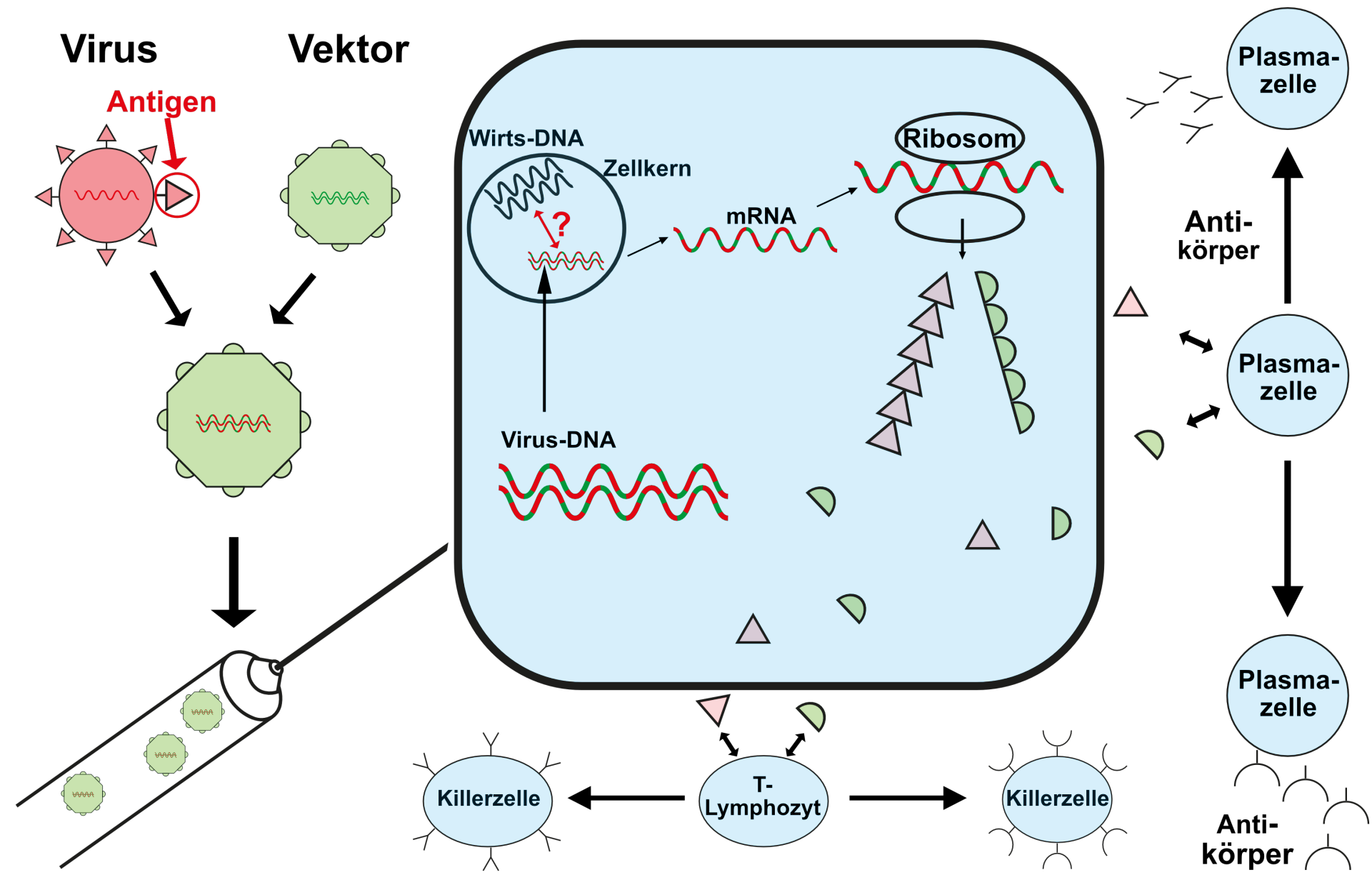


# Virus-Vektor-Impfstoff DNA





# Virus-Vektor-Impfstoff DNA

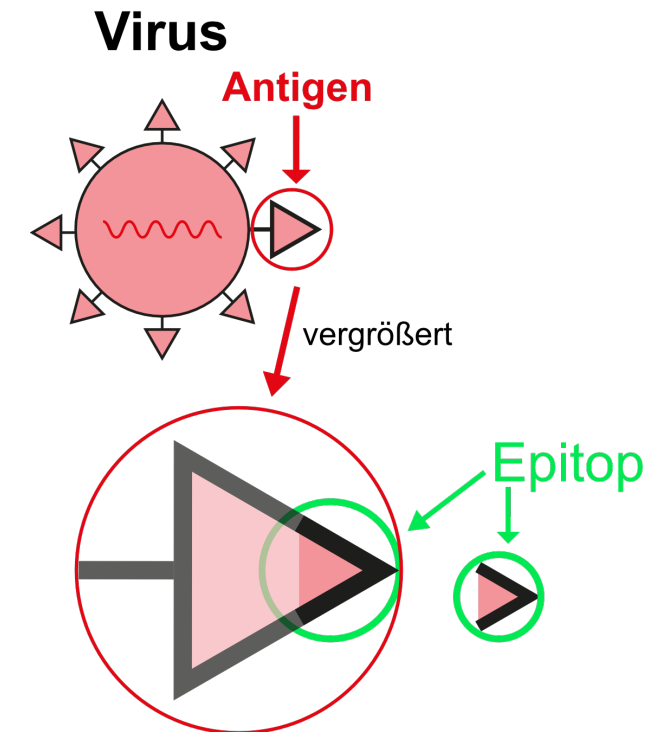


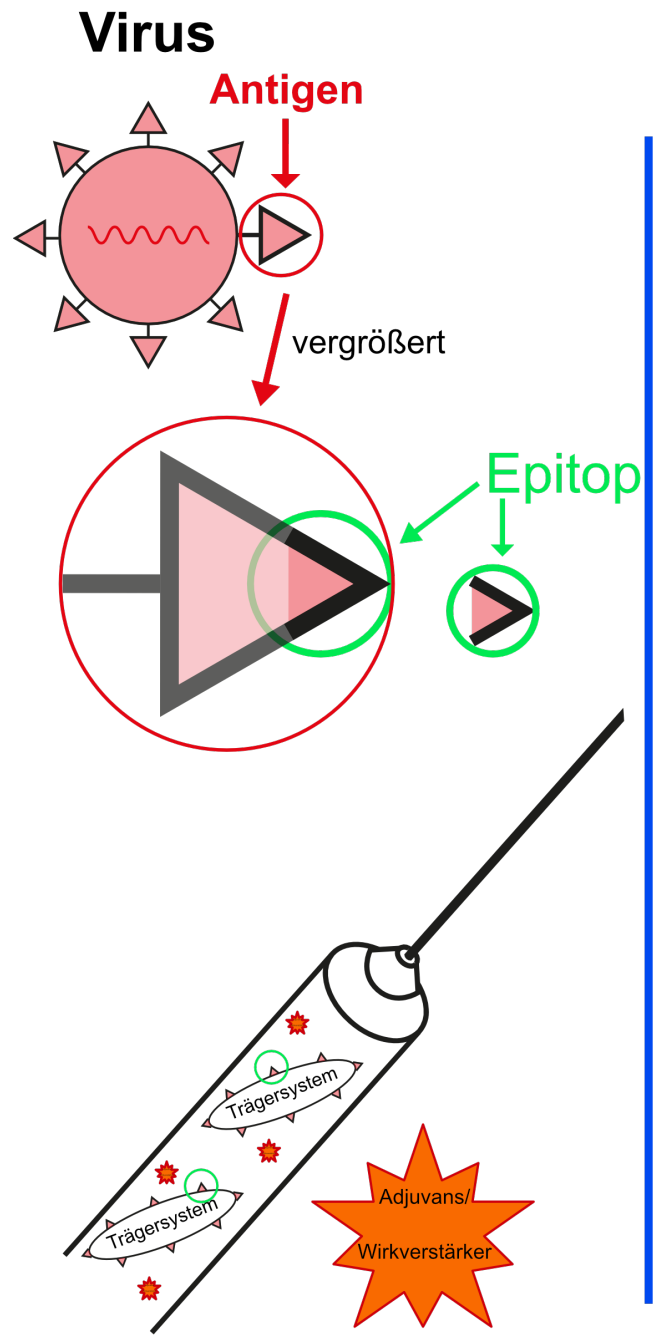
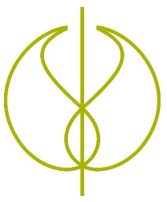


# Peptid-Impfstoffe

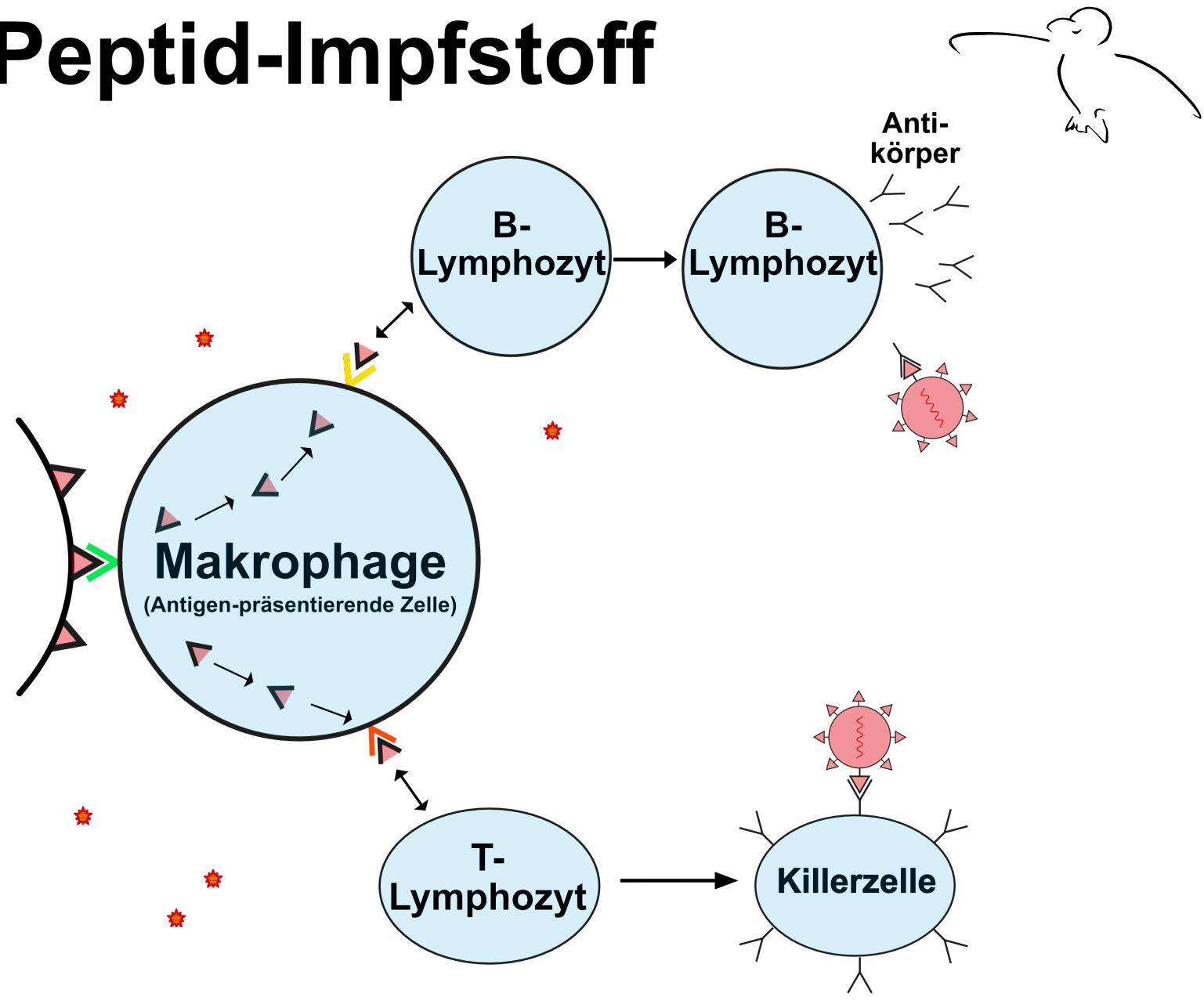


- Für das Immunsystem ist bei einem Antigen nur ein kleiner Teil entscheidend: das so genannte **Epitop**
- dies sind meist nur sehr kleine Proteine („Peptide“)
- Peptid-Impfstoffe verimpfen nur diesen immunologisch entscheidenden Teil des Antigens





# Peptid-Impfstoff







# Peptid-Impfstoffe

## Mögliche Vorteile



- Impfstoffe werden rein chemisch synthetisiert – dadurch sind sie
  - klar definierbar (anders als biologische Wirkstoffe)
  - einfach, kostengünstig und reproduzierbar herzustellen
  - in der Regel wasserlöslich und einfach zu lagern (gefriergetrocknet, ungekühlt)
  - das Risiko von Allergien und Autoimmunerkrankungen durch die Epitope selber (!) ist gering



# Peptid-Impfstoffe

## Mögliche Probleme













- Die Peptide sind sehr instabil und werden i.d.R. in größere **Proteinkomplexe** eingebettet, wodurch das Allergierisiko steigt
- Die Peptide brauchen potentiell problematische **Trägersubstanzen** (Nanopartikel, Polymere wie PEG, ...)
- Die Peptide brauchen potentiell problematische **Wirkverstärker** (Aluminium, ...).
- Nur minimale Veränderungen am Erreger (Mutationen) können die Wirksamkeit bei Peptidimpfstoffen kompromittieren



# COVID-19-Impfstoffe Übersicht



Hersteller®	Technologie	EU-Zulassung	Impfdosen	Lagerung	Bemerkungen
 BIONTECH	mRNA	ja	2	- 15°	Wirksamkeit 4 Wochen nach 1. Dosis bereits bis 85%
 moderna	mRNA	ja	2	- 20°	
 AstraZeneca	Virus-Vektor (DNA-Adenovirus)	ja	2	Kühlschrank	Studien nicht <u>placebokontrolliert</u> (gegen MenACWY); mit PCM-Gabe Sinusvenenthrombosen <u>1</u> : 100.000?
 Johnson & Johnson	Virus-Vektor (DNA-Adenovirus)	ja	1	Kühlschrank	
 NOVAVAX	Peptid	<u>rolling review</u>	2	Kühlschrank	
 CUREVAC <small>the RNA people®</small>	mRNA	<u>rolling review</u>	2	Kühlschrank	
 НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Ф. ГАМАЛЕИ	Virus-Vektor (DNA-Adenovirus)	<u>rolling review</u>	2 (unterschiedliche Vektoren)	Kühlschrank	Studien nicht <u>placebokontrolliert</u> (gegen virusfreie Trägerlösung)
 SINOVAC	Inaktiviertes Virus		2		
 中国医药集团 <small>China National Pharmaceutical Group</small>	Inaktiviertes Virus				
 CanSinoBIO	Virus-Vektor				