

Das Immunsystem und SARS Cov-2

Aufbau, Infektion und Impfstoffe

Dr. Christina Nicolodi

Deutsche Sarkom-Stiftung 2021

Die Immunologie

Eine Geschichte

Die Wissenschaft der Verteidigung des Körpers gegen Infektionen

EDWARD JENNER, 18 Jhd



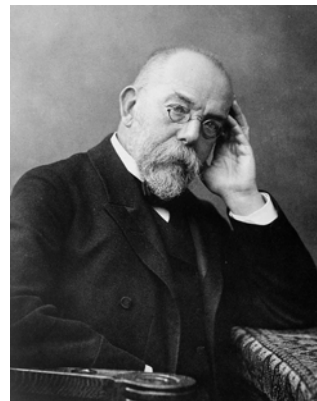
© wellcome-pictures

Entdecker der Impfung gegen Pocken

Leichte Infektion von Kuhpocken von Melkerinnen
Verhindert schwere Infektionen oder Tod von Pocken verhindert
Erste Impfung gegen Infektionskrankheit



ROBERT KOCH, 19 Jhd



© Wilhelm Fechner

Entdecker der Mikroorganismen als Krankheitserreger

Jeder Mikroorganismus verursacht eine spezifische Krankheit.

Die Immunologie

Krankheitserreger



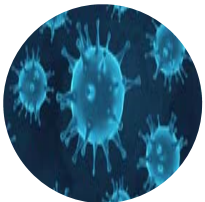
@CDC

Bakterien



@picture-alliance/dpa

Pilze



@cahmet/adobe stock

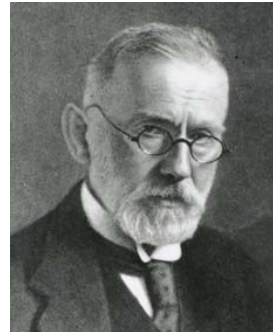
Viren



@Alamy

Parasiten

PAUL EHRLICH, 19 Jhd



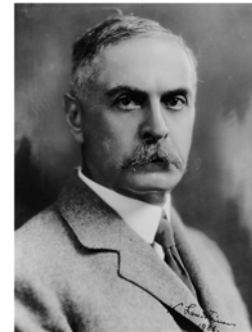
© PEI

Seitenkettentheorie

Rezeptor- Liganden-Interaktion als Basis der Immunreaktion gegen bakterielle Toxine

„Immunität ist eine Reaktion der Zellen“

KARL LANDSTEINER, 19 Jhd



Entdecker der Blutgruppen (AB0 System)

Entdecker des (Poly-)Virus

→ Nachweis das Kinderlähmung eine Infektionskrankheit ist

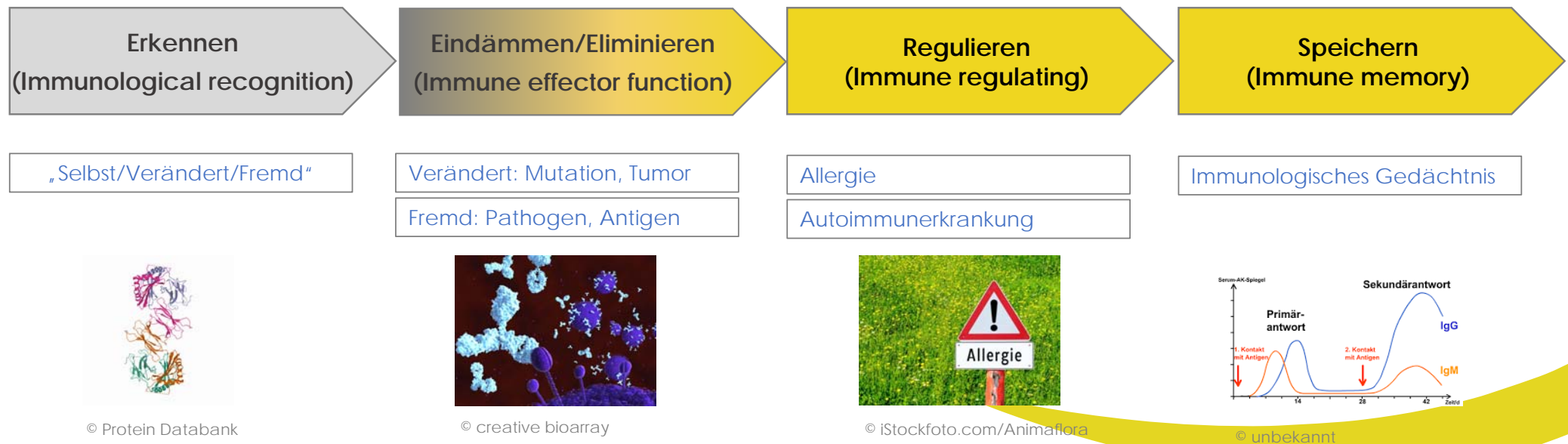
Entdecker der Antikörper

Entdecker der Grundlagen der Entwicklung von Impfstoffen

Das Immunsystem

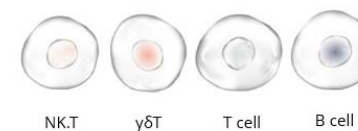
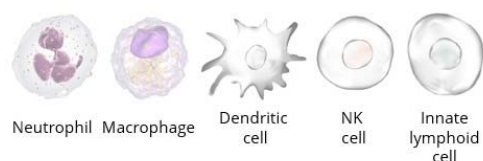
Zum Schutz vor Krankheiten

Das Immunsystem verfügt über 4 Aufgaben



Das Immunsystem

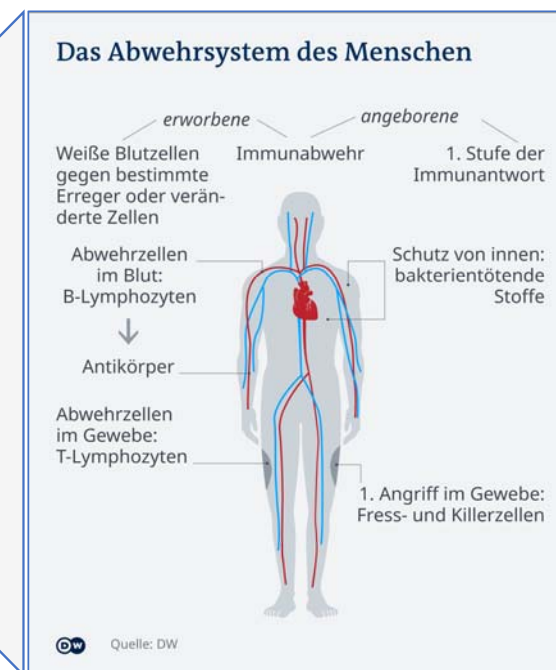
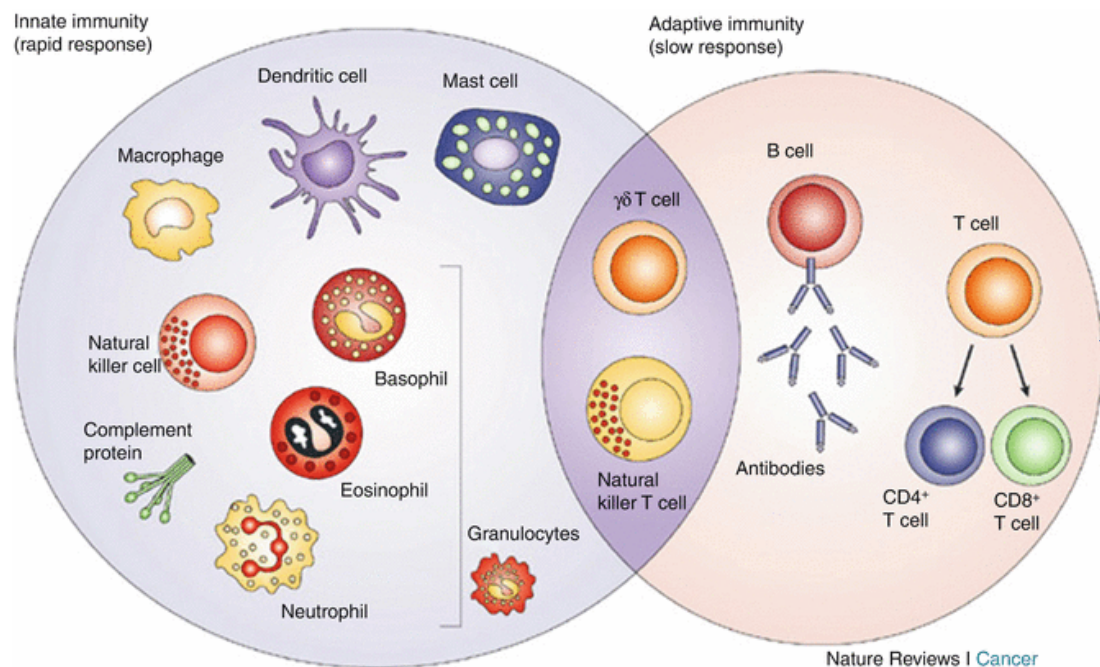
Einteilung



	Unspezifische Immunabwehr	Spezifische Immunabwehr
Initiierung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Abwehrmaßnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • Zweites Verteidigungsteam
Aktivierung	<ul style="list-style-type: none"> • Sofort verfügbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitverzögerte Aktivierung
Mechanismen	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanismen sind angeboren 	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanismen sind erworben
Spezifität	<ul style="list-style-type: none"> • Unspezifisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Spezifisch gegen einen bestimmten Krankheitserreger
Gedächtnis	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Speicherung möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Bildung eines Gedächtnisses
Wichtigste Komponenten		
Zelluläre und chemische Barrieren	<ul style="list-style-type: none"> • Haut, Schleimhäute, Speichel 	--
Bluteiweiße (-proteine)	<ul style="list-style-type: none"> • Komplementsystem 	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörper
Zellen	<ul style="list-style-type: none"> • Phagozyten (Makrophagen, Neutrophile Granulozyten) 	<ul style="list-style-type: none"> • B-Lymphozyten • T-Lymphozyten

Das Immunsystem

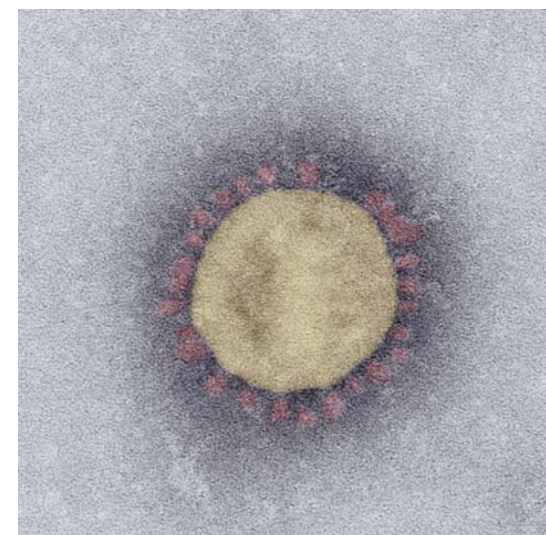
Die Komponenten



SARS Cov-2 Virus

Globale Bedrohung und Herausforderung

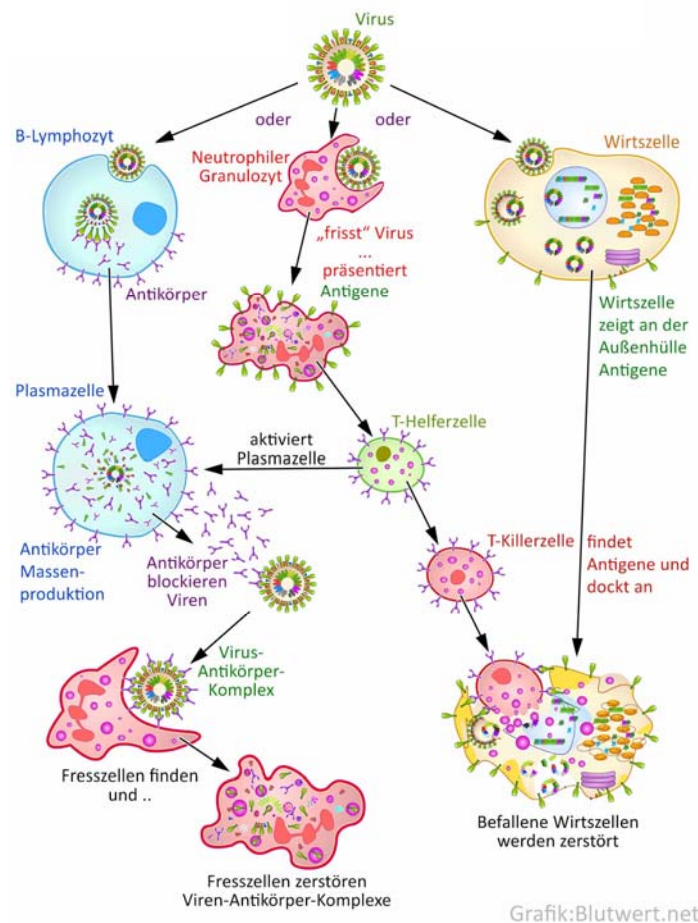
Parameter	Wert
Varianten	„Wuhan“ (ursprüngl seit Feb20) Linie B.1.1.7 („Britische“) Linie B.1.351 („Südafrikanische“) Linie B.1.1.28.P1 („Brasilianische“)
Hauptübertragungsweg	Tröpfchen/ Aerosole
Häufige Symptome	Husten, Fieber, Schnupfen, Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns , Pneumonie
Risikogruppen	insbesondere Ältere, Vorerkrankte
Basisreproduktionszahl R_0 (Median)	1,4 – 2,5 (AT: 1,09; CH: 1,18, DE: 1,12)
Inkubationszeit (Median)	5–6 Tage
Manifestationsindex	55 - 85 %
Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten	Remdesivir, Dexamethason
Impfstoffe	Comirnaty (BioNTech/Pfizer) Covid-19 Vaccine Moderna Covid-19 Vaccine AstraZeneca Covid-19 Vaccine Janssen



SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Elektronenmikroskop, (PTA). Maßstab: 100 nm.
Quelle: Robert Koch-Institut, Deutschland

Quelle: European Centre For Disease Prevention and Control (ECDC), Feb21

Die Immunantwort bei SARS Cov-2



Phagozytose

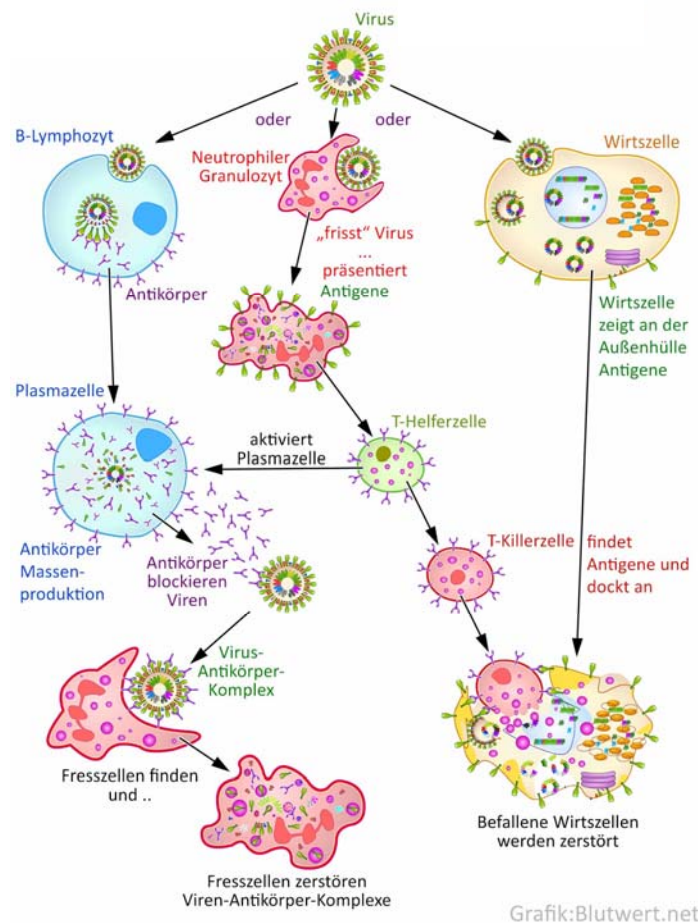
Präsentation

Aktivierung der Lymphocyten

Anitkörperbildung

- **Phagozytierende Zellen** wie neutrophile Granulozyten nehmen den Virus in sich auf und verdauen ihn.
- **Botenstoffe (Zytokine)** werden zur Kommunikation ausgeschüttet.
 - Calor
 - Dolor
 - Rubor

Die Immunantwort bei SARS Cov-2



Phagozytose

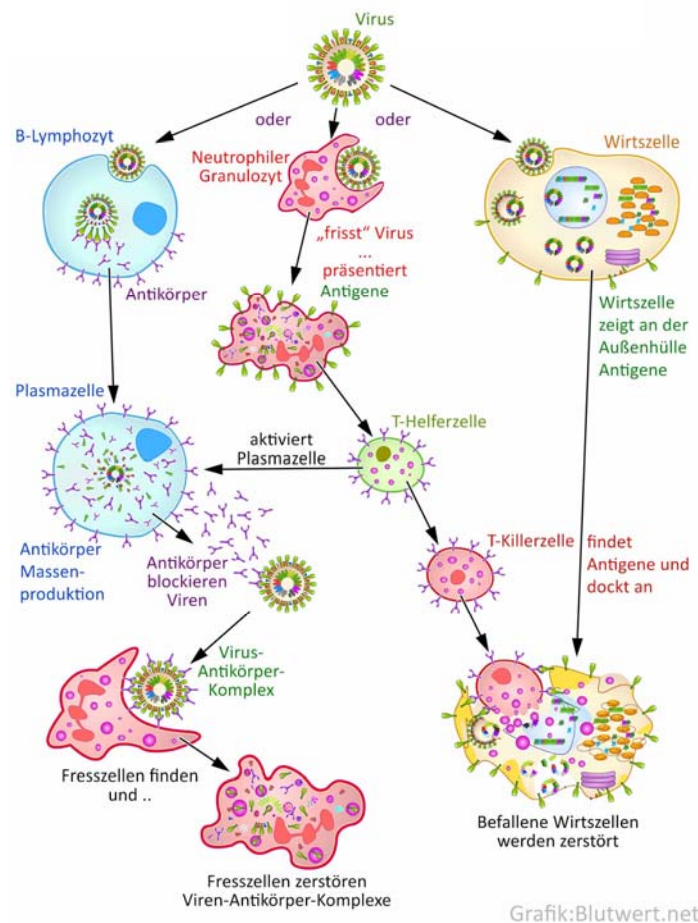
Präsentation

Aktivierung der Lymphocyten

Anitkörperbildung

Einzelne Virusfragmente werden an der Oberfläche der Phagozyten anderen Immunzellen **präsentiert**.

Die Immunantwort bei SARS Cov-2



Phagozytose

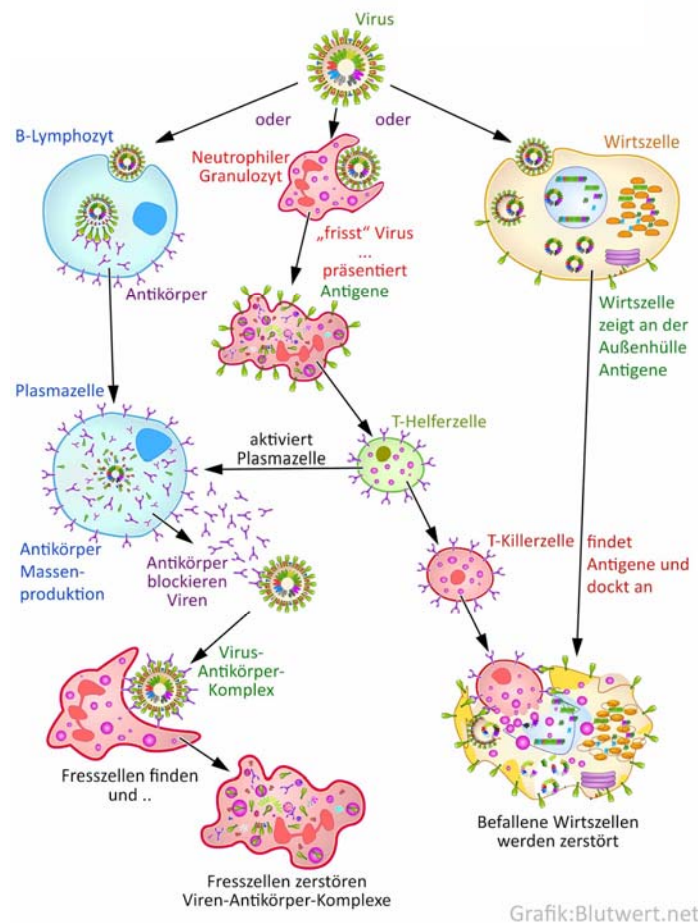
Präsentation

Aktivierung der Lymphocyten

Anitkörperbildung

- T-Helferzellen aktivieren
 - T-Killerzellen (zytotoxische T-Zellen), die infizierte Zellen zerstören
 - Plasma-Zellen, die Antikörper produzieren

Die Immunantwort bei SARS Cov-2



Phagozytose

Präsentation

Aktivierung der Lymphocyten

Antikörperbildung

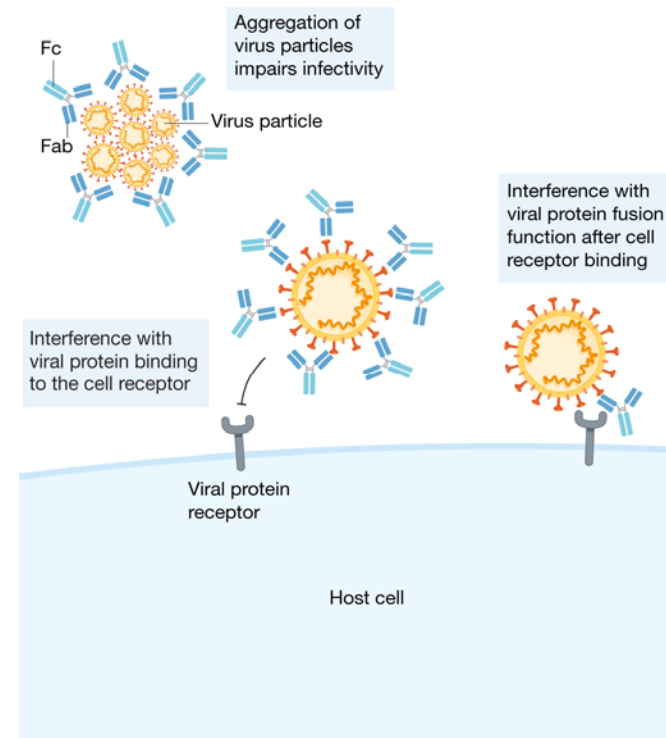
Spezifische Antikörper werden gebildet, die

- Das Virus an der Infektion weiterer Zellen hindert (**„neutralisiert“**) und
- **Fresszellen** (Granulozyten, Monozyten, NK-Zellen) eine Phagocytose ermöglichen.








Die Immunantwort bei SARS Cov-2

Neutralisierende Antikörper

- Gebildet durch Plasmazellen („reife“ B-Lymphocyten)
- Pathogen- und Struktur-spezifisch
- Binden an das Virus und verhindern die Infektion
- In der Impfung maßgeblich für die
 - Immunantwort
 - Wirksamkeit











SARS Cov-2 Impfstoffe in Europa

mRNA Impfstoffe	Adenovirus Vektor Impfstoffe	Inaktivierte Impfstoffe
 Comirnaty BioNTech/Pfizer	 Covid-19 Vaccine Astra Zeneca	 NVX-CoV2373 (Novavax)
 Covid-19 Vaccine Moderna	 Covid-19 Vaccine Janssen („Johnson“)	
 CVnCoV (CureVac)	 Sputnik V (Gamaleya)	

Grau: Derzeit im europäischen Zulassungsverfahren

Impfstoffe im Vergleich

Wie wirksam sind sie?

Impfstoff	Typ	Dosen	Alter	Wirksamkeit
 BioNTech/ Pfizer	mRNA-LNP	2 	≥16 Jahre	95,0%
 Moderna	mRNA-LNP	2 	≥18 Jahre	94,1%
 Astra Zeneca	Adenovirus Vektor	2 	18-64 Jahre	62,1%
			≥ 65 Jahre	?
 Janssen	Adenovirus Vektor	1 	≥18 Jahre	66,9%

AstraZeneca Impfstoff – Schlechter oder nicht?

Oder was macht einen „guten“ Impfstoff aus?

Qualität



- **Gute Herstellpraxis** (GmP)
- **Reinheit**
- **Reproduzierbarkeit** (Konsistenz)
- **Lagerung** (Temperatur)
- **Stabilität** (Haltbarkeit)

Sicherheit

Immunogenität

Wirksamkeit



©Cansino, CN



©Regeneron



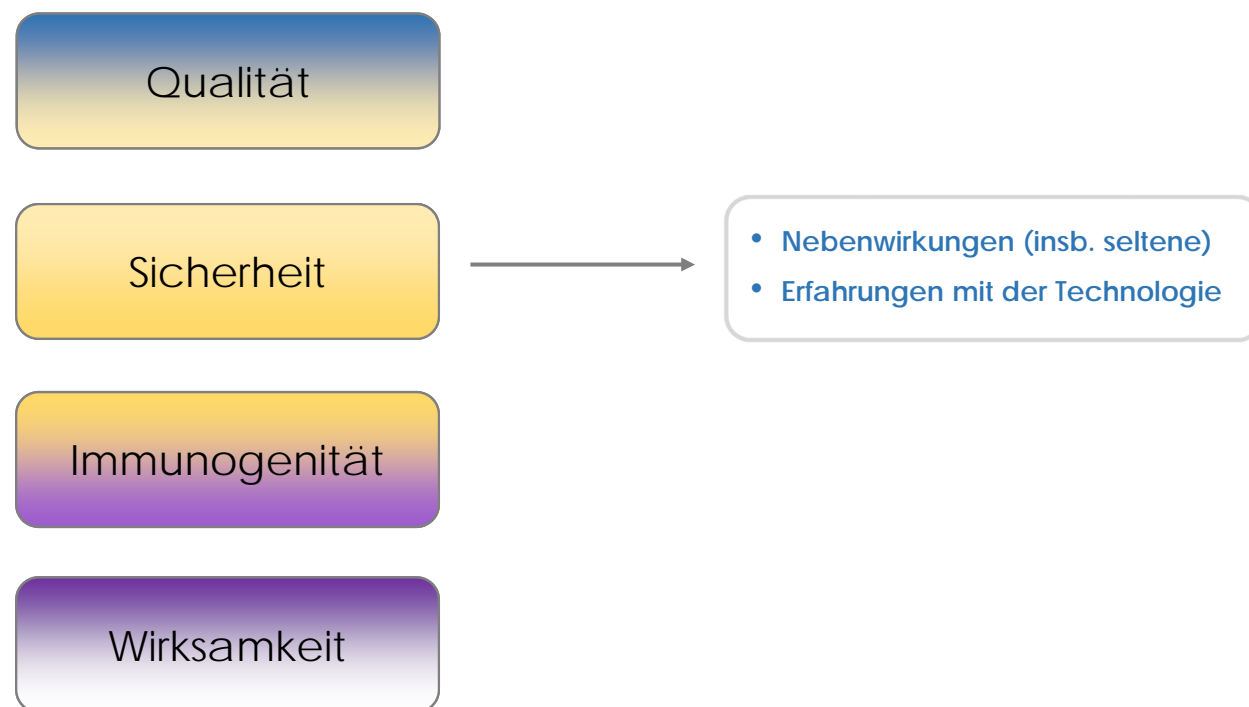
©Financial Times



©GSK

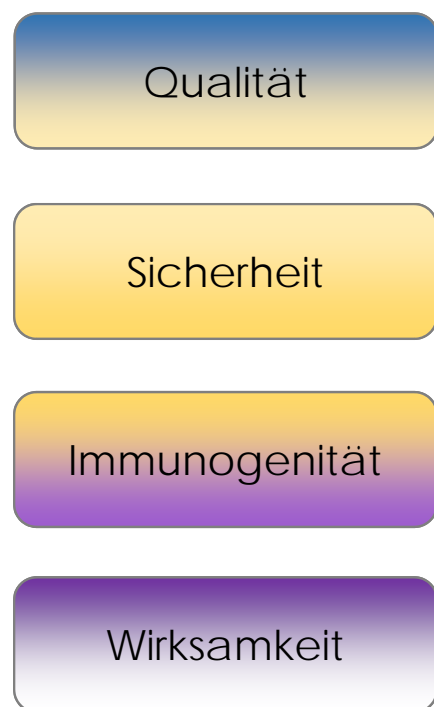
AstraZeneca Impfstoff – Schlechter oder nicht?

Oder was macht einen „guten“ Impfstoff aus?



AstraZeneca vs mRNA

Welche Impfreaktionen kennen wir bereits?



Impfstoff	1. Teilimpfung	2. Teilimpfung
 BioNTech/Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> • Rötung/Schwellung an der Einstichstelle • Müdigkeit, Erschöpfung • Thrombosen • Thrombozytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Rötung/Schwellung an der Einstichstelle • Fieber, erhöhte Temperatur • Kopfschmerzen • Gelenkschmerzen • Muskelschmerzen • Rückenschmerzen • Müdigkeit, Erschöpfung • Übelkeit/Erbrechen • Geschwollene Lymphknoten (axillar)
 Astra Zeneca	<ul style="list-style-type: none"> • Rötung/Schwellung an der Einstichstelle • Fieber, erhöhte Temperatur • Kopfschmerzen • Gelenkschmerzen • Muskelschmerzen • Rückenschmerzen • Müdigkeit, Erschöpfung • Übelkeit/Erbrechen • Thrombosen • Thrombozytopenie (+SVT) 	<p>Noch nicht bekannt</p> <p>Aus Studie: Müdigkeit Leichte Gliederschmerzen</p>

AstraZeneca vs mRNA

Welche Impfreaktionen kennen wir bereits?



Qualität

Sicherheit

Immunogenität

Wirksamkeit



Impfstoff	Allergische Reaktionen	Mögliche Ursachen
 BioNTech/Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> Anaphylaxie (allergischer Schock) 	<ul style="list-style-type: none"> Polyethylenglykol (PEG) Liposome (des LNP)
 Astra Zeneca	<ul style="list-style-type: none"> Anaphylaxie (allergischer Schock) 	<ul style="list-style-type: none"> Histin (nicht bestätigt)

AstraZeneca Impfstoff – Schlechter oder nicht?

Oder was macht einen „guten“ Impfstoff aus?

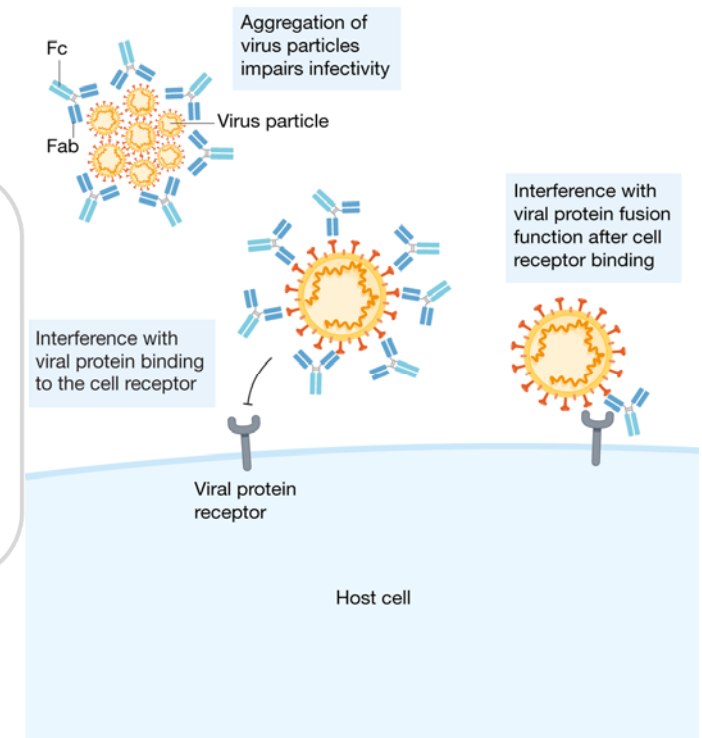
Qualität

Sicherheit

Immunogenität

Wirksamkeit

- **Bildung von Antikörper**
- „**Serokonversion**“: 4-facher Anstieg
- **Altersabhängig**
- Abhängig vom **Gesundheitszustand**
- **Impfschutz** (Korrelat)



Quelle: Arvin et al. Nature 2020

AstraZeneca Impfstoff – Schlechter oder nicht?

Oder was macht einen „guten“ Impfstoff aus?

Qualität

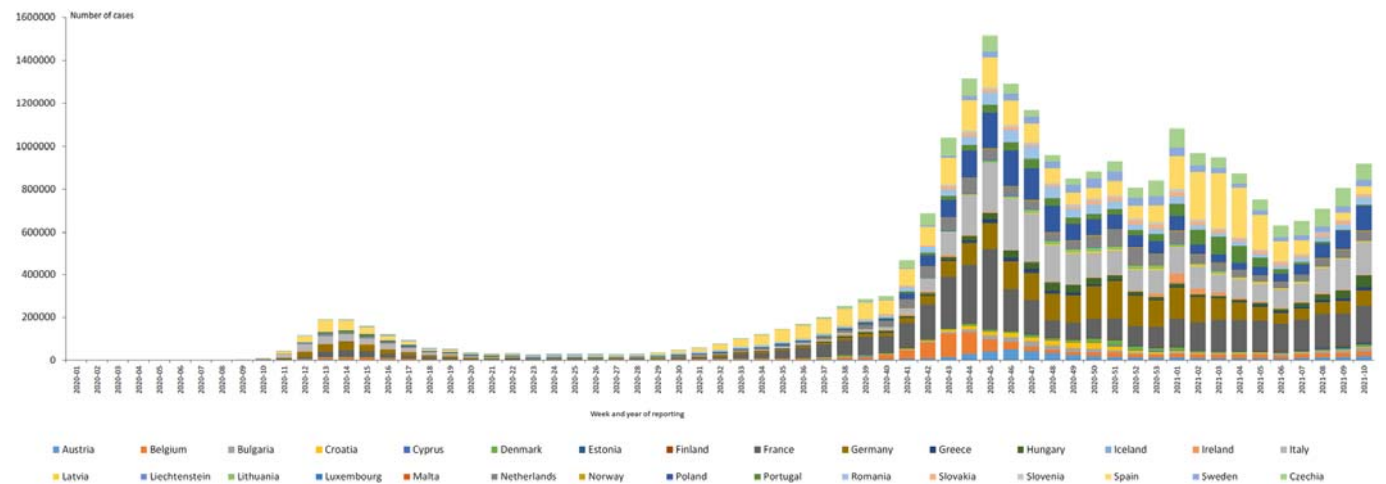
Sicherheit

Immunogenität

Wirksamkeit

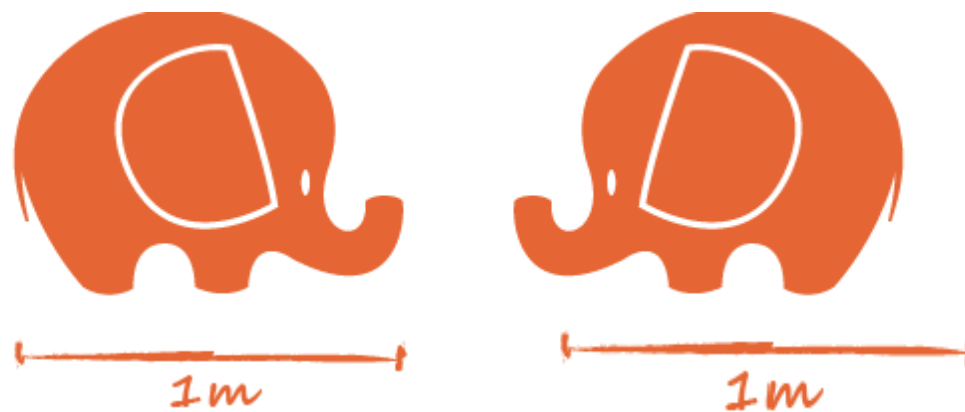
- **Studien mit mehr als 30,000 TeilnehmerInnen**
- **Heterogene Population** (Alter, Geschlecht, Krankheiten)
- **Länder-Spezifische Ergebnisse** (Hohe vs niedrige Infektionsraten)
- **Berechnung der Wirksamkeit** mit der Nummer an TeilnehmerInnen die trotz Immunisierung an Covid-19 erkrankten (Klinisch und mit PCR)
- **Korrelat zwischen Antikörper und Impfschutz** (Wirksamkeit)
- **Dauer des Impfschutzes**

Am Ende gilt ..



Quelle: ECDC, Covid-19 Cases, Stand KW10

- Seit **mittlerweile 1 Jahr** leben wir in einer Pandemie
- **Innerhalb von 10-12 Monaten** wurden Impfstoffe produziert, getestet und zugelassen
- Mehrere Impfstoffe sind **verfügbar**, weitere werden zugelassen
- Alle Kandidaten sind **sicher und erzeugen hohe Antikörpertiter**
- Die **mRNA Impfstoffe** zeigen eine **hohe Wirksamkeit**, die **Vektorimpfstoffe** haben eine **geringere Wirksamkeit**
- Die **mRNA Impfstoffe** zeigen eine **Wirksamkeit gegen die neuen „Varianten“**
- Der **Vektorimpfstoff von AstraZeneca** zeigt **kaum eine Wirksamkeit gegen die Südafrikanische Variante**
- Der **Vektorimpfstoff von Janssen Cilag** („Johnson&Johnson“) **wirkt** auch gegen die Südafrikanische Variante



Danke!

nicolodi-consulting.com



Dr Christina Nicolodi
Regulatory Affairs
Consulting Services
www.nicolodi-consulting.com