

# Zur Frage der Immunität gegen COVID-19

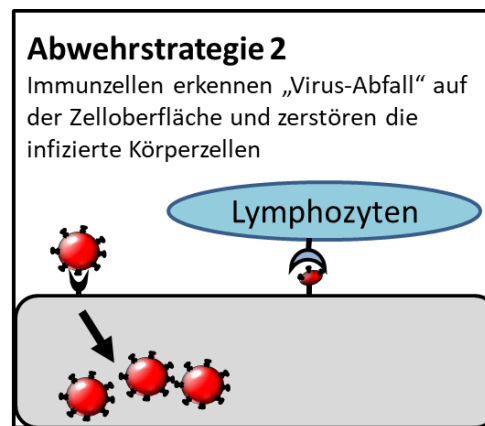
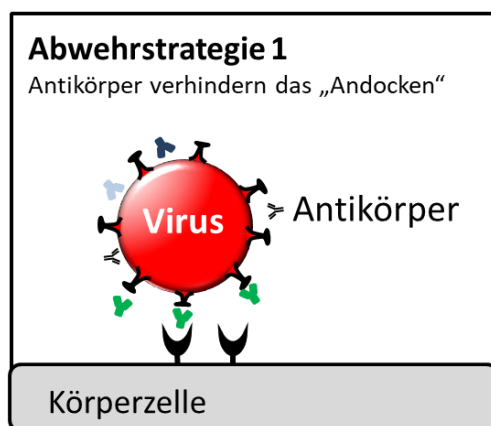
Ein Beitrag von Prof. Dr. rer. nat. Karina Reiß und Prof. Dr.med. Sucharit Bhakdi

Ein kurzer Ausflug in die Immunologie.

Wovon hängt die Immunität gegen Coronaviren ab?

Das Virus bindet über Proteinprojektionen (sogenannte Spikes), die bestimmte Moleküle (Rezeptoren) auf unserer Zelle erkennen. Bildlich kann der Vorgang mit dem Fassen von Türgriffen (Rezeptoren) durch Virushändchen (Spikes) verglichen werden. So verschaffen sich die Viren Zutritt in die Zellen, wo sie vermehrt werden. Die Nachkommen werden freigesetzt und können andere Zellen infizieren.

Die Immunität gegen Coronaviren beruht auf zwei Säulen: 1) Antikörper 2) spezialisierte Zellen des Immunsystems, sogenannte Helfer-Lymphozyten und Killer-Lymphozyten.



Wenn ein Virus in den Körper eindringt und eine Krankheit verursacht, reagiert das Immunsystem mit der Mobilisierung dieser Verteidigungsarmee. Beide sind darauf trainiert, das eindringende Virus spezifisch zu erkennen, und Lymphozyten sind mit der Gabe des Langzeitgedächtnisses ausgestattet.

## ANTIKÖRPER

Es werden viele verschiedene Antikörper erzeugt, die jeweils einen winzigen Teil des Virus spezifisch erkennen. Nur die Antikörper, die die „Hände“ des Virus binden, bieten Schutz, da sie verhindern können, dass das Virus die Türgriffe erfasst. Klassische Virusimpfstoffe sollen unser Immunsystem dazu bringen, solche Antikörper zu produzieren. Vielfach wird angenommen, dass Immunität gegen das Virus dadurch erlangt wird.

An dieser Stelle müssen jedoch drei Punkte hervorgehoben werden.

1. Wenn Sie auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden und nichts gefunden wurde, bedeutet dies nicht, dass Sie nicht infiziert waren. Die Stärke der Antikörperbildung korreliert häufig mit der Ausprägung der Erkrankung. Leicht verlaufende Infektionen können durchaus mit einer kaum nachweisbaren Antikörperproduktion einhergehen.
2. Wenn Antikörper gefunden werden bedeutet dies nicht, dass Sie immun sind. Gegenwärtige immunologische Tests können schützende Antikörper (gegen die "Hände" des Virus) nicht selektiv nachweisen. Andere Antikörper zeigen sich gleichzeitig. Die Tests können also keine verlässliche Information über den „Immunstatus“ eines Individuums liefern.
3. Das Ergebnis einer Begegnung zwischen „schützenden“ Antikörpern und dem Virus ist nicht „schwarz oder weiß“, kein „jetzt oder nie“. Mengenverhältnisse sind entscheidend wichtig.

Eine Mauer aus schützenden Antikörpern könnte in einer günstigen Situation einen Angriff abwehren - zum Beispiel, wenn jemand aus der Ferne hustet. Der Angriff verstärkt sich, wenn die Person näher herankommt. Die Waage beginnt zu kippen. Einige Viren können nun die Barriere überwinden und in die Zellen gelangen. Wenn der Husten aus nächster Nähe kommt, wird der Kampf einseitig und endet mit einem schnellen Sieg für das Virus.

Eine „erfolgreiche“ Impfung und Produktion von schützenden Antikörpern garantiert also keine Immunität. Zu diesem Umstand kommt die Tatsache, dass die Antikörperproduktion nach relativ kurzer Zeit spontan abnimmt.

Zwei Schlussfolgerungen sind unausweichlich. 1) Ein Antikörper-basierter „Immunstatus“ erheben zu wollen macht keinen Sinn. 2) Die Erfolgsaussichten für eine Impfung sind von vorn herein kaum vorhanden.

Was passiert, nachdem das Virus in die Zelle gelangt ist? Die Geschehnisse wurden in umfangreichen Tierversuchen für das ursprüngliche SARS-Virus aufgeklärt. Der zweite Arm des Immunsystems kommt dann ins Spiel. Lymphozyten kommen am Tatort an. Helferzellen werden aktiviert und regen ihrerseits ihre Partner, die Killer-Lymphozyten an (1). Diese greifen die Virus-befallenen Zellen an und töten sie.

Die Fabrik wird zerstört, das Feuer gelöscht. Husten und Fieber verschwinden.

Wie können Killer-Lymphozyten wissen, welche Zellen angegriffen werden sollen? Mit einfachen Worten: Stellen Sie sich eine infizierte Zelle als eine Fabrik vor, die die Virusteile produziert und zusammenbaut. Dabei fallen Abfallprodukte an, die die Zelle auf geniale Weise entsorgt: sie transportiert sie heraus und stellt sie vor die Tür. Die patrouillierenden Killerzellen sehen den Müll und gehen zum Angriff über.

Über diesen zweiten Arm unseres Immunsystems wird bislang kaum gesprochen, aber er ist wahrscheinlich von entscheidender Bedeutung für die Abwehr gegen Coronaviren - viel mehr als Antikörper, die eine eher wackelige erste Verteidigungslinie bilden. Ganz wesentlich dabei ist die Tatsache, dass Abfallprodukte von verschiedenen Coronaviren einander ähneln. Es besteht also eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Killer-Lymphozyten die den Abfall eines Virus erkennen, auch Zellen angreifen werden, in denen andere Coronaviren produziert werden.

### **Würde dies eine gegenseitige Immunität bedeuten?**

Im Prinzip Ja. Mutationen von Coronaviren finden in sehr kleinen Schritten statt. Schützende Antikörper und Lymphozyten gegen Typ A sind daher auch gegen Nachkommen Aa recht wirksam. Wenn B vorbeikommt und nicht so gut erkannt wird, kann eine neue Erkältung die Folge sein. Danach erweitert sich der Immunstatus auf A, Aa, B und Bb.

Der Umfang der Immunität wird mit jeder neuen Infektion also größer. Und Lymphozyten sind mit einem Langzeit-Gedächtnis ausgestattet.

Wer erinnert sich nicht an das erste Jahr seines Kindes im Kindergarten? Oh nein, nicht schon wieder, hier kommt die x-te Erkältung mit laufender Nase, Husten und Fieber. Das Kind ist den ganzen langen Winter über krank! Zum Glück wird es im zweiten Jahr besser und im dritten Jahr werden vielleicht nur ein oder zwei Erkältungen auftreten.

So baut sich in unseren ersten Lebensjahren eine grundsolide immunologische Basis auf, die eine friedliche Ko-Existenz mit den zahllosen Coronaviren auf der Welt ermöglicht.

## **Was bedeutet "Immunität gegen Corona" wirklich?**

Bedeutet "immun", dass wir überhaupt nicht infiziert werden?

Nein, es bedeutet, dass wir nicht ernsthaft krank werden.

Und nicht krank werden beruht nicht allein auf der Verhinderung einer Infektion durch Antikörper, sondern vor allem auf dem „Löschen des Brands“. Wenn eine neue Virus-Variante erscheint, können sich viele Menschen infizieren, aber da die Brände schnell gelöscht werden, werden sie nicht ernsthaft krank. In relativ wenigen Fällen kommt es zu Flächenbränden – eine schwere Erkrankung ist dann die Folge. Aber solange keine andere Krankheit mitmischt, wird das Immunsystem in der Regel letztendlich obsiegen. Infektionen mit Coronaviren sind deswegen fast nur für Menschen mit bereits bestehenden Vorerkrankungen der Tropfen, der das Fass zum Überlaufen bringt.

Dies ist der Grund, warum die meisten Corona-Infektionen einen milden Verlauf nehmen und warum nach Ablauf einer Epidemie keine zweite und gar schlimmere Welle folgen wird.

Warum enden die jährlichen Corona-Epidemien im Sommer? Eine Spekulation. Über 50% der nordeuropäischen Bevölkerung leiden in den dunklen Wintermonaten an Vitamin D-Mangel. Möglicherweise sind die Wiederauffüllung der Vitamin-D-Speicher durch Sonnenschein und die Verlagerung von Aktivitäten ins Freie einfache wichtige Gründe.

Was passiert mit dem Virus nach einer Epidemie? Verschwindet es aus dem Land?

Nein. Es schließt sich seinen Verwandten an und zirkuliert mit ihnen weiter in der Bevölkerung. Infektionen treten gelegentlich auf, aber die meisten bleiben kaum bemerkt. Hin und wieder bekommt jeder seine Sommergrippe. So ist das Leben und es war immer so.

## **Kann mit SARS-CoV-2 ein ähnliches Muster erwartet werden?**

Die Autoren glauben, dass wir genau das gesehen haben. 85-90% der SARS-CoV-2-positiven Personen wurden nicht schwer krank. Höchstwahrscheinlich löschten ihre Lymphozyten die Brände rechtzeitig, so dass die Virusproduktion nicht aus den Fugen geriet. Ganz einfach gesagt: Die neue Virusvariante konnte in der Tat fast jeden infizieren. Die Immunität war jedoch aufgrund des Vorhandenseins von Lymphozyten, die das Virus kreuzerkannten, bereits weit verbreitet.

## **Gibt es Beweise dafür, dass Lymphozyten von nicht exponierten Personen SARS-CoV-2 kreuzerkennen?**

Ja. In einer deutschen Studie wurden Lymphozyten aus 185 Blutproben, die zwischen 2007 und 2019 entnommen wurden, auf Kreuzerkennung von SARS-CoV-2 untersucht. Positive Ergebnisse wurden in nicht weniger als 70-80% gefunden, und dies galt sowohl für Helfer- als auch für Killer-Lymphozyten (2). Eine US-Studie mit Lymphozyten von 20 nicht exponierten Spendern berichtete in ähnlicher Weise über das Vorhandensein von Lymphozyten, die mit dem neuen Virus kreuzreaktiv waren (3). In beiden Studien sowie in einer weiteren aus Schweden (4) wurde festgestellt, dass alle SARS-CoV-2 Infektionen – auch mit mildesten Verläufen - eine bemerkenswert breite und starke Anregung der zuständigen T-Lymphozyten bewirkte. Wir sehen in diesem Befund den klaren Hinweis dafür, dass es sich um einen Booster-Effekt handelt – ähnlich wie eine Auffrischimpfung. Das heißt, die kreuzreaktiven T-Zellen waren schon vorhanden und wurden durch die Infektion sofort stark aktiviert.

## **Könnte die Idee getestet werden, dass Lymphozyten die Kreuzimmunität gegen SARS-CoV-2 vermitteln?**

Das von uns vorgestellte Konzept der Lymphozyten-vermittelten Herdenimmunität ergibt sich aus der Integration der neuesten wissenschaftlichen Daten (1-4) in den etablierten Kontext der Immunität des Wirts gegen Virusinfektionen. Die Idee kann tatsächlich auf die Probe gestellt werden. So wurden in einer Studie Cynomolgus-Affen mit SARS-CoV-2 infiziert (5). Obwohl alle Tiere das Virus ausschieden, wurde kein einziges schwer krank. Kleinere Veränderungen in der Lunge wurden bei zwei Tieren gefunden, was die Tatsache unterstreicht, dass eine kräftige Produktion des Virus stattgefunden hatte.

Im Wesentlichen wiederholten diese Ergebnisse das, was bei gesunden Menschen beobachtet wurde. Es dürfte unschwer sein zu prüfen, ob Lymphozyten die Träger der Immunität bei den Tieren sind.

## Impfen oder nicht impfen, das ist die Frage

Die Entwicklung von Impfstoffen gegen gefürchtete Krankheiten wie Pocken, Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis war ein wichtiger Wendepunkt in der Geschichte der Medizin. Es folgten Impfungen gegen eine Reihe weiterer Krankheiten, die heute zum Standardrepertoire der Präventivmedizin gehören. Impfungen retten Menschenleben, allerdings funktionieren sie nicht für alle Erkrankungen und sind auch nicht immer sinnvoll.

Wie sieht es für COVID-19 aus?

Anfang Juni 2020 hat das Bundesfinanzministerium die Eckpunkte eines Konjunkturprogramms zu den Corona-Folgen veröffentlicht, in dem unter Punkt 53 zu lesen ist (6): „Die Corona-Pandemie endet, wenn ein Impfstoff für die Bevölkerung zur Verfügung steht.“

Dieser Satz ist in mehrfacher Hinsicht erstaunlich. Eigentlich oblag es bislang der WHO eine Pandemie auszurufen bzw. zu beenden und nicht der Bundesregierung. Eigentlich war die Definition einer Pandemie - anders. Man fragt sich, was das bedeuten soll. Sollen wir in Deutschland weiter Abstand halten und Masken tragen, nur weil irgendwo in Südamerika die Infektionszahlen vielleicht gerade steigen? Dazu gibt es viele schlimme Infektionen für die trotz jahrzehntelanger Forschung bis heute kein funktionierender Impfstoff zur Verfügung steht. Was, wenn das für COVID-19 auch der Fall sein sollte?

Seltsam. Doch schauen wir uns genauer an, ob ein globales Impfprogramm erforderlich und sinnvoll ist, um die Coronakrise zu beenden. Diese Frage ist so wichtig, dass eine Debatte dringend geführt werden muss, um einen globalen Konsens über drei grundlegende Punkte zu erzielen.

1. Wann ist die Entwicklung eines Impfstoffs erforderlich?  
Wir denken: Wenn eine Infektion bei gesunden Personen regelhaft zu schweren Erkrankungen und deren Folgen führt. Dies ist bei SARS-CoV-2 nicht der Fall.
2. Wann wäre eine Massenimpfung **nicht** sinnvoll?  
Wir denken, dass eine Massenimpfung nicht sinnvoll ist, wenn ein Großteil der Bevölkerung bereits ausreichend vor einer schweren Erkrankung gefeit ist. Dies ist bei SARS-CoV-2 der Fall.
3. Wann wird eine Impfung erfolglos sein?  
Wir gehen davon aus, dass eine Impfung fehlschlagen wird, wenn ein Virus sich ständig verändert und wenn hohe Infektionsdosen erreicht werden.

Die Autoren vertreten daher die Ansicht, dass ein globales Impfprogramm bei SARS-CoV-2 keinen Sinn macht und von vorn herein zum Scheitern verurteilt ist. Die Risiken sind unüberschaubar, ein möglicher Nutzen nicht ersichtlich.

Viele Experten warnen eindringlich vor der überstürzten Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen (7,8). Dennoch findet ein hektisches Wettrennen um die Impfstoffentwicklung statt. Derzeit gibt es nicht weniger als 150 COVID-19-Impfstoffkandidaten (9), von denen sich einige bereits in fortgeschrittenen

klinischen Studien befinden. Hauptziel einer Impfung ist die Anregung der Bildung von schützenden Antikörpern gegen das Bindeprotein des Virus (10,11). Vier Hauptstrategien werden verfolgt.

1. Inaktivierte oder abgeschwächte Ganzvirus-Impfstoffe. Inaktivierte Impfstoffe erfordern die Produktion großer Mengen des Virus, die in Hühnereiern oder in immortalisierten Zelllinien gezüchtet werden müssen. Es besteht immer das Risiko, dass eine Viruscharge gefährliche Kontaminanten enthält und schwerwiegende Nebenwirkungen hervorruft. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass die Impfung den Verlauf einer nachfolgenden Infektion paradoxerweise verschlechtert (12), wie dies in der Vergangenheit bei anderen Impfungen beobachtet wurde (13,14).

Abgeschwächte Impfstoffe enthalten replizierende Viren, die ihre Fähigkeit verloren haben, Krankheiten zu verursachen. Das klassische Beispiel war der orale Polio-Impfstoff, der jahrzehntlang verwendet wurde, bevor in Afrika tragische Polio-Ausbrüche auftraten, die nicht durch Wildviren, sondern durch den oralen Impfstoff verursacht wurden (15).

2. Proteinimpfstoffe. Diese enthalten das Virus-Spike-Protein oder Fragmente davon. Die Beimischung von Immunstimulatoren (Adjuvantien), die schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen können, ist immer erforderlich (10).

3. Virale Vektoren. Das relevante Corona-Gen wird in das Gen eines Trägervirus (Vektor) eingebaut. Das Trägervirus infiziert dann unsere Zellen. Replikationsdefekte Vektoren können ihr Genom nicht amplifizieren und liefern nur eine Kopie des Coronavirus-Gens in die Zelle. Um die Wirksamkeit zu erhöhen, sind Versuche unternommen worden, replikationskompetente Vektoren herzustellen. So ist der Ebola-Impfstoff rVSV-ZEBOV entstanden, der auch an Menschen getestet wurde. Dabei wurde bei mindestens 20% der Impfungen schwerwiegende Nebenwirkungen festgestellt (10).

4. Genbasierte Impfstoffe. In diesen Fällen wird das virale Gen entweder in ringförmige bakterielle DNA (Plasmid) eingefügt oder das Gen wird direkt als mRNA in Zellen gebracht.

Eine Gefahr von Impfstoffen auf DNA-Basis ist ein Einbau (Insertion) in das Zellgenom (16). Diese sogenannte Insertionsmutagenese ist ein seltenes Ereignis. Aber sehr seltene Ereignisse können rasch Bedeutung erlangen, wenn die Zahl der Chancen entsprechende Dimensionen erreicht - wie bei der Massenimpfung. Erfolgt die Insertion in Zellen des Fortpflanzungssystems, wird die veränderte genetische Information von Mutter auf Kind übertragen. Weitere Gefahren von DNA-Impfstoffen sind die Produktion von Anti-DNA-Antikörpern und Autoimmunreaktionen (17).

Bislang geäußerte Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit mRNA-Impfstoffen umfassen systemische Entzündungen und mögliche toxische Wirkungen (18).

Eine ganz neue, immense Gefahr von allen Gen-basierten Impfstoffen tritt jedoch aufgrund der jüngsten immunologischen Erkenntnisse jetzt in den Vordergrund. Die Produktion jedes Virusproteins wird unmittelbar oder mittelbar vergesellschaftet sein mit dem Erscheinen von Abbauprodukten auf der Außenseite von Zellen, die dadurch für einen Angriff durch Killer-Lymphozyten erkennbar gemacht werden. Nun steht fest, dass die meisten gesunden Menschen bereits Killer-Lymphozyten haben, die solche SARS-CoV-2 Produkte (Peptide) erkennen (4). Es muss also davon ausgegangen werden, dass Autoimmunangriffe auf die markierten Zellen stattfinden. Der Angriff von Killer-Lymphozyten auf empfindliche oder gar unersetzbare Zellen könnte tragische Folgen haben.

Hunderte von Freiwilligen, die nie über diese potenziellen Risiken informiert wurden, haben bereits Injektionen von DNA- und mRNA-Impfstoffen erhalten. Kein Gen-basierter Impfstoff hat die Zulassung für den menschlichen Gebrauch je erhalten, und die vorliegenden Corona-Impfstoffe wurden nicht

ausreichend präklinischen Tests unterzogen, wie dies normalerweise durch internationale Vorschriften vorgeschrieben ist. Die EU hat im Juli beschlossen, dass klinische Studien starten können, ohne dass die bisher obligatorische Umweltverträglichkeits-Prüfung für die eingesetzten gentechnisch veränderten Organismen (GVOs) abgeschlossen sein muss. Das gilt auch für die Herstellung der Impfstoffe, die GMOs enthalten (19).

Deutschland, dessen Bevölkerung die genetische Manipulation von Lebensmitteln weitgehend ablehnt, steht plötzlich - mit breiter Zustimmung von Politik und Gesellschaft - an vorderster Front der Entwicklung von Gen-basierten Impfstoffen. Gesetze und Sicherheitsbestimmungen wurden auf eine Weise umgangen, die unter normalen Umständen niemals möglich gewesen wäre. Grundlage dafür bildet das geänderte Infektionsschutzgesetz.

Ist dies vielleicht der Grund, warum die Regierung erklärt, dass eine epidemische Situation von nationaler Tragweite weiterhin besteht – obwohl es seit Wochen gar keine nennenswerte Anzahl von Neuerkrankungen gibt? Denn nur bei einem epidemischen Geschehen von nationaler Tragweite ist das Gesundheitsministerium überhaupt ermächtigt, Ausnahmen von den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes und der Medizinproduktevorschriften zu machen.

Wir fordern unsere Leser auf sich zu fragen, ob die deutsche Regierung überhaupt so weit gehen darf, genetische Versuche an unwissenden Menschen zu gestatten und gar zu fördern. Solche Menschenversuche erscheinen uns schlichtweg unethisch und mit keinem Grundgesetz der zivilisierten Welt vereinbar.

## Referenzen:

- (1) [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(16\)30160-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761316301601%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(16)30160-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761316301601%3Fshowall%3Dtrue)
- (2) <https://www.researchsquare.com/article/rs-35331/v1>
- (3) [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30610-3](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30610-3)
- (4) <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.174888v1>
- (5) <https://science.sciencemag.org/content/368/6494/1012.long>
- (6) [https://www.bundesfinanzministerium.de/Content/DE/Standardartikel/Themen/Schlaglichter/Konjunkturpaket/2020-06-03-eckpunktepapier.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=10](https://www.bundesfinanzministerium.de/Content/DE/Standardartikel/Themen/Schlaglichter/Konjunkturpaket/2020-06-03-eckpunktepapier.pdf?__blob=publicationFile&v=10)
- (7) <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00751-9>
- (8) <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/scientists-scoff-indian-agencys-plan-have-covid-19-vaccine-ready-use-next-month>
- (9) <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/COVID-19-Impfen.html>
- (10) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2018.1419067>
- (11) <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>
- (12) <https://science.sciencemag.org/content/368/6494/945>
- (13) <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/336928>
- (14) <https://academic.oup.com/aje/article/89/4/422/198849>
- (15) <https://jvi.asm.org/content/87/9/4907.long>

- (16) <https://www.nature.com/articles/3302213>
- (17) [https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-62703-110-3\\_27](https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-62703-110-3_27)
- (18) <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.243>
- (19) <https://www.europarl.europa.eu/news/de/press-room/20200706IPR82731/parlament-will-entwicklung-von-covid-19-impfstoffen-beschleunigen>