

Neue Ansätze bei Impfungen und Impfschutz

Prof. Dr. Klaus Eyer, Eidg. Dipl. Apo.
Assistenzprofessor, IPW
17 Dezember 2020, ETH Zürich



Impfstoffe gegen COVID-19: Liste der klinischen Versuche

Eine Auswahl momentaner Phase III Studien (teilweise erste Genehmigung zur Verwendung in Notfällen (EUA)):

- BNT162b2 (**mRNA Impfstoff**, BioNTech RNA Pharmaceuticals und Pfizer)
- mRNA-1273 (**mRNA Impfstoff**, National Institute of Allergy and Infectious Diseases und Moderna)
- AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) (**Impfstoff-Vektor**, University of Oxford und Astra Zeneca)
- Ad26.COV2.S (**Impfstoff-Vektor**, Janssen Vaccines & Prevention (Johnson & Johnson))
- Ad5-nCoV (**Impfstoff-Vektor**, CanSino Biologics)
- Gam-COVID-Vac (**Impfstoff-Vektor**, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation)
- NVX-CoV2373 (**rekombinierte Proteine**, Novavax)

u.a.

clinicaltrials.gov

Datenstand : 7 Dezember 2020

Neue Ansätze bei Impfungen

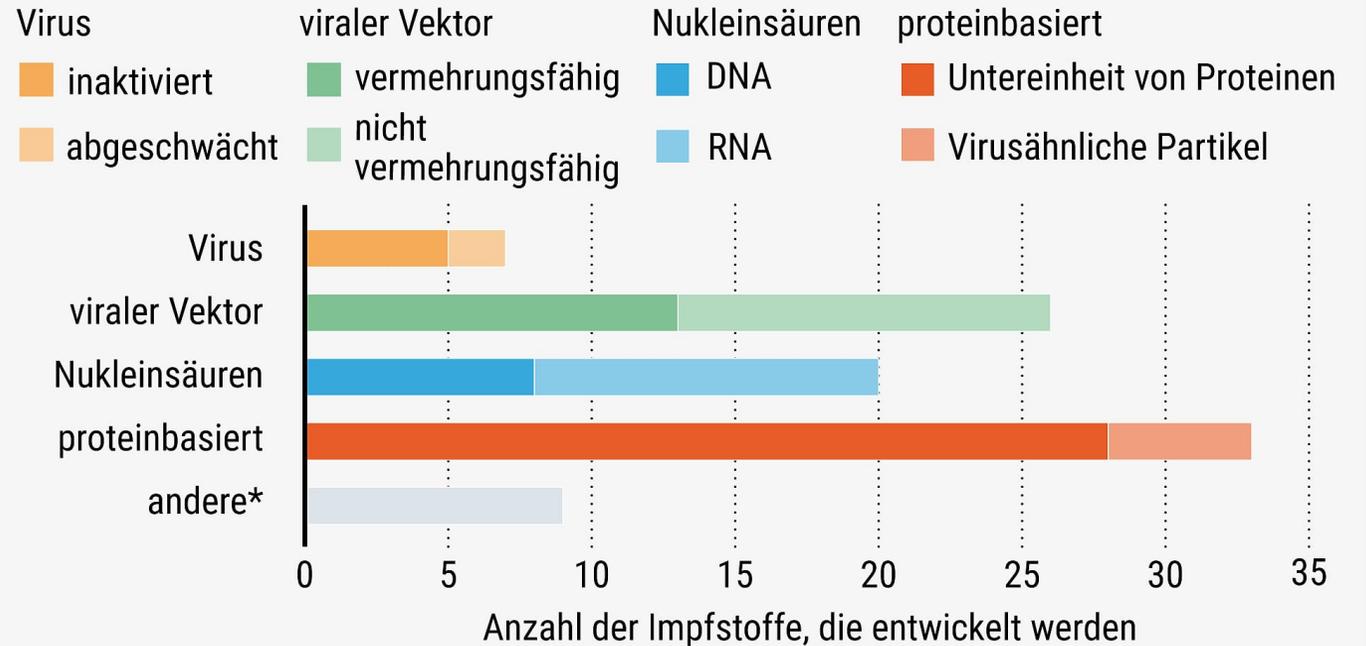
Die aktuelle Pandemie hat viele neue Ansätze für Impfungen an den Markt gebracht

Wichtiger Punkt:

Beschleunigung vieler Ansätze durch SARS-CoV-2

Teils jahrelange Vorlaufzeit (SARS-CoV-1, Ebola, MERS, etc.)

EINE BREITE PALETTE MÖGLICHER IMPFSTOFFE



* Andere Ansätze untersuchen, ob vorhandene Impfstoffe gegen das Poliovirus oder Tuberkulose bei der Bekämpfung von Sars-CoV-2 helfen, indem sie die allgemeine Immunantwort verstärken (statt eine spezifische, adaptive Immunität auszulösen), oder ob bestimmte Immunzellen so modifiziert werden könnten, dass sie das Virus angreifen.

©nature

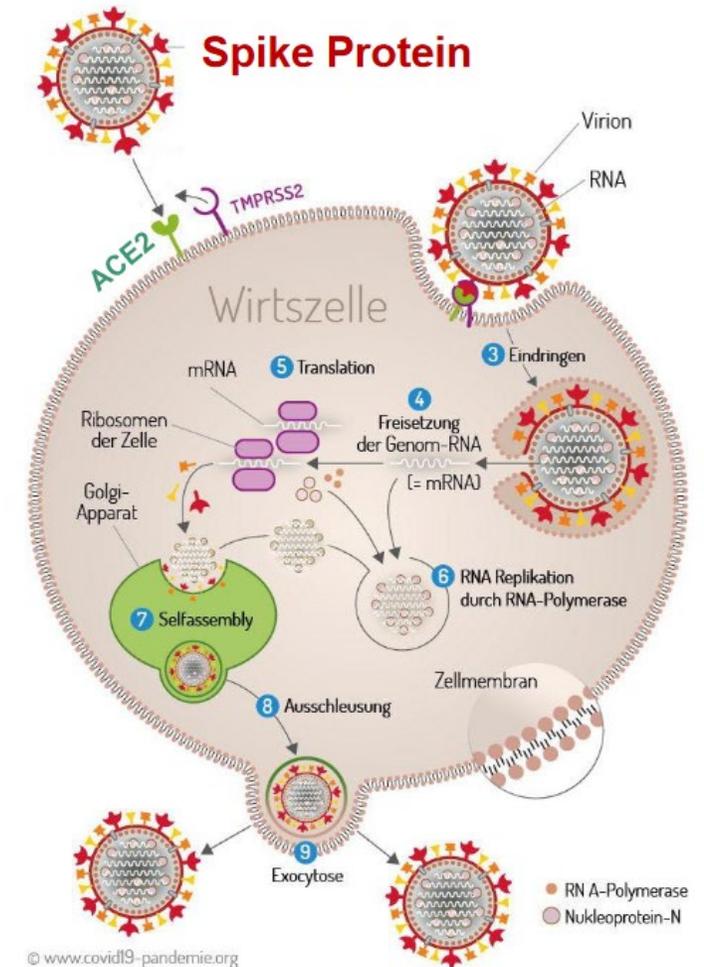
News feature – Nature 2020, Ewen Callaway.

Hintergrund: SARS-CoV-2

Genetisch verschieden von anderen Coronaviren (>8 Varianten bekannt)
Andersen *et al.*, Nature Medicine, 2020.

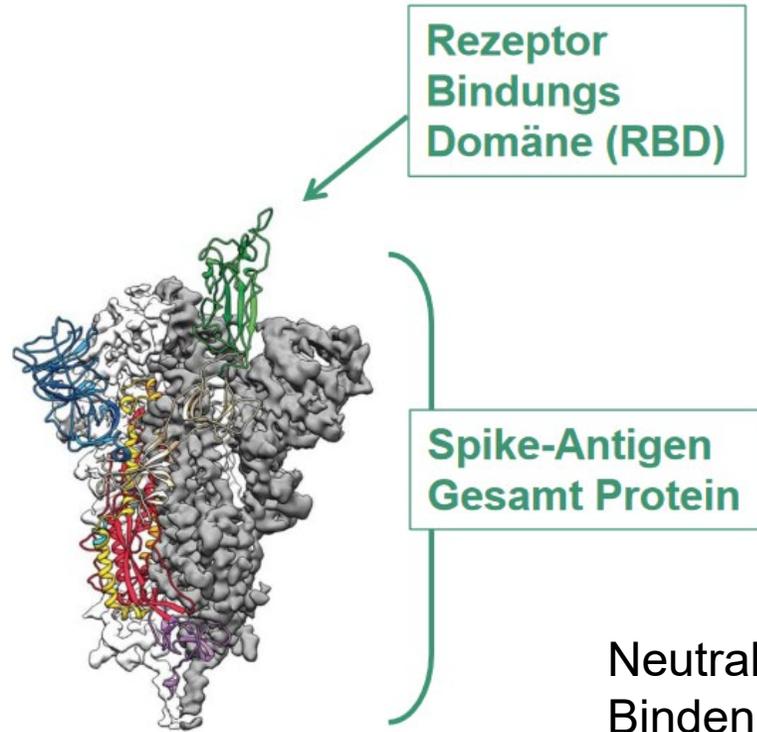
Spike-Protein:
Bindung an Angiotensin-Converting-Enzyme II (und andere Proteine)
Eintrittspunkt für Infektion
Gordon *et al.*, Nature, 2020.

Die meisten Ansätze verfolgen eine Strategie beruhend auf dem Spikeprotein und neutralisierenden Antikörpern



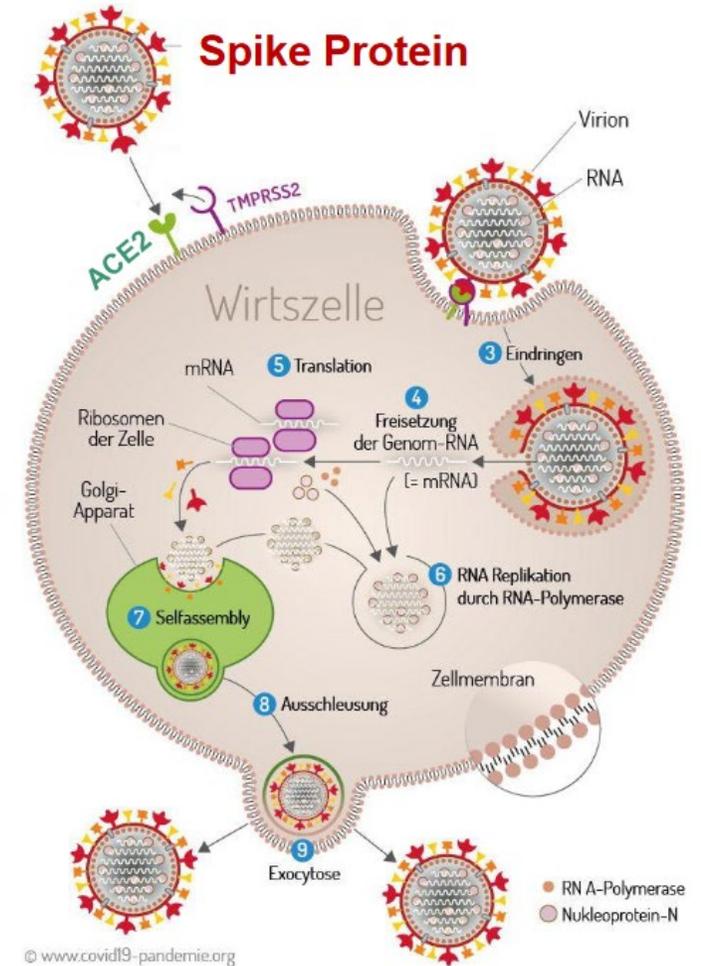
Ähnlich wie SARS-CoV-1
Weiss und Leibowitz,
Advances in Virus Research, 2011.

Hintergrund: SARS-CoV-2



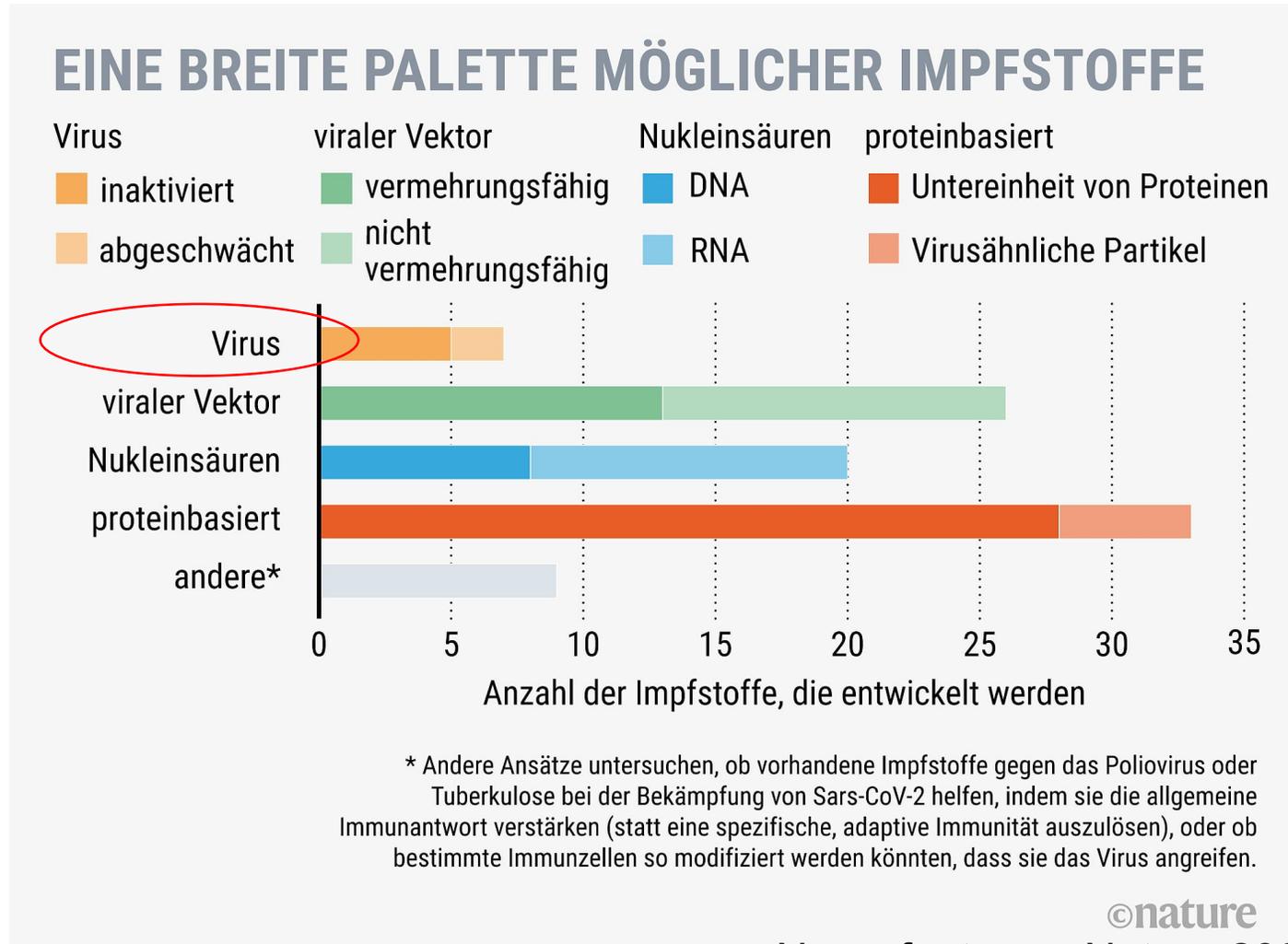
SARS-COV-2
Spike Protein 3D Struktur
 (Wrapp et al., 2020, Science)

Neutralisierende Antikörper:
 Binden an RBD
 Blockieren RBD
 Keine weitere Bindung an ACE-II
 Keine Infektion



Wan et al., Journal of Virology, 2020.
 Wu et al., Nature 2020.
 Gordon et al., Nature, 2020.

Covid-19 Impfstoffe in der ‚Pipeline‘



News feature – Nature 2020, Ewen Callaway.

Virusbasierte Impfstoffe

Abgeschwächtes Virus oder inaktiviertes Virus

Normalerweise gleicher Virus wie Pathogen
(SARS-CoV-2)

Abgeschwächt (attenuiert):

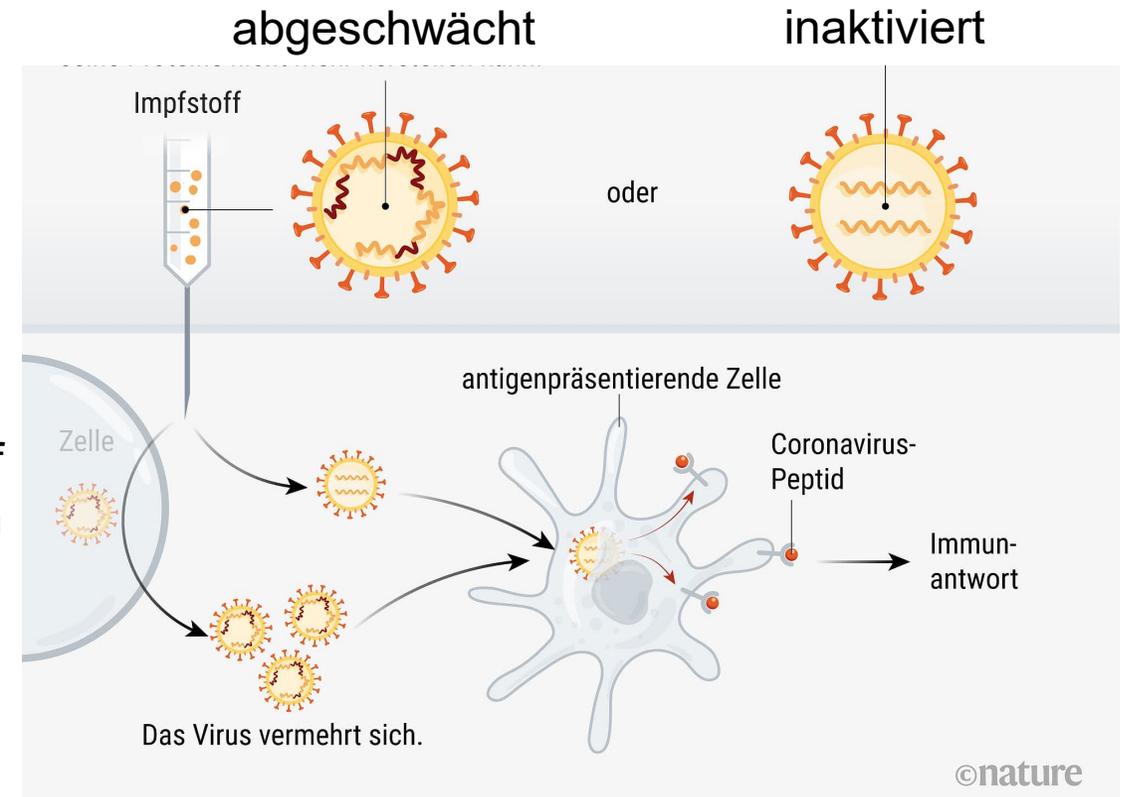
Genetische Veränderungen gegenüber Pathogen

Normalerweise wird dies über Adaption im Labor auf anderen, tierischen Zellen über viele Generationen hergestellt

Inaktiviert:

Pathogen wird inaktiviert durch Hitze, Chemikalien
Nicht mehr vermehrungsfähig

Kann auch kombiniert werden



Neuer Ansatz?

Virusbasierte Impfstoffe - attenuiert

Masern-Mumps-Röteln- Lebendimpfstoff

Masern-Lebend-Impfstoff (PCEC); Stamm Enders Edmonston (min. 1000 U) , Mumps-Lebend-Impfstoff (PCEC) Stamm Jeryl Lynn (min. 12500 U) , Röteln-Lebend-Impfstoff (HDC-Zellen), Stamm Wistar RA 27/3 (min. 1000 U)

- attenuiert

Rotavirus (Rotarix®):

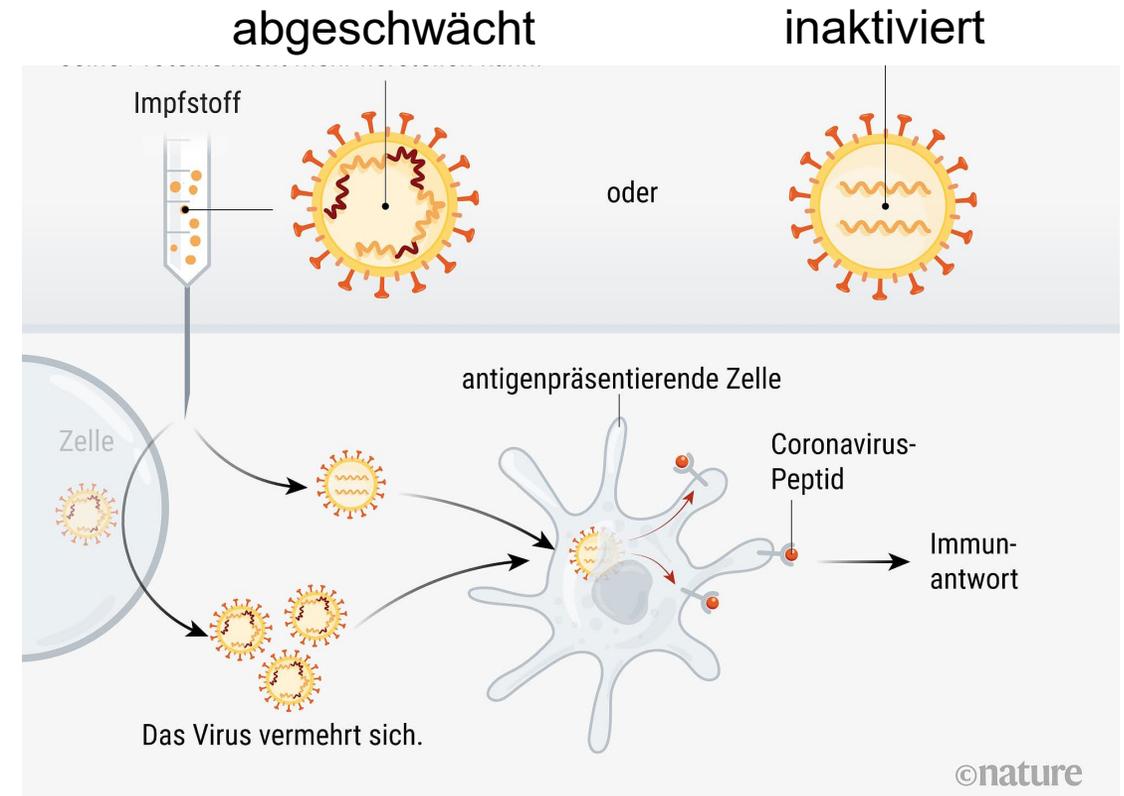
Rota Virus human (Stamm: RIX4414) (min. 1 Mio U)

- attenuiert

Salmonella typhi (Vivotif®):

2-10x10⁹ Typhus-Lebend-Impfstoff

- attenuiert



Virusbasierte Impfstoffe – attenuierte/inaktivierte SARS-CoV-2 Impfstoffe

Nach meinem Wissen:

Kein attenuierter Ansatz wird verfolgt über klassische Adaption

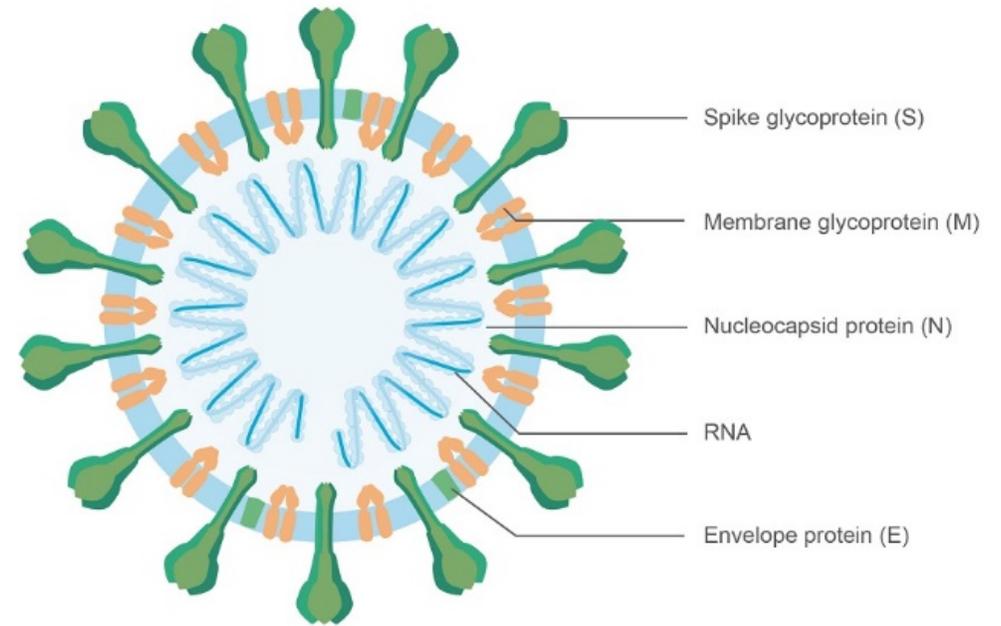
Potentielle Probleme bei Attenuierung von SARS-CoV-2:

Zeitdruck

Abschwächung potentiell reversibel

(Aber: Ansatz durch aktive genetische Veränderungen werden versucht durch Codon de-Optimierung; 3 Kandidaten; kombiniert mit Inaktivierung)

Für intranasale Impfstoffe wie z.B. T-COVIDTM



Die meisten virusbasierte Ansätze laufen über Inaktivierung

Virusbasierte Impfstoffe

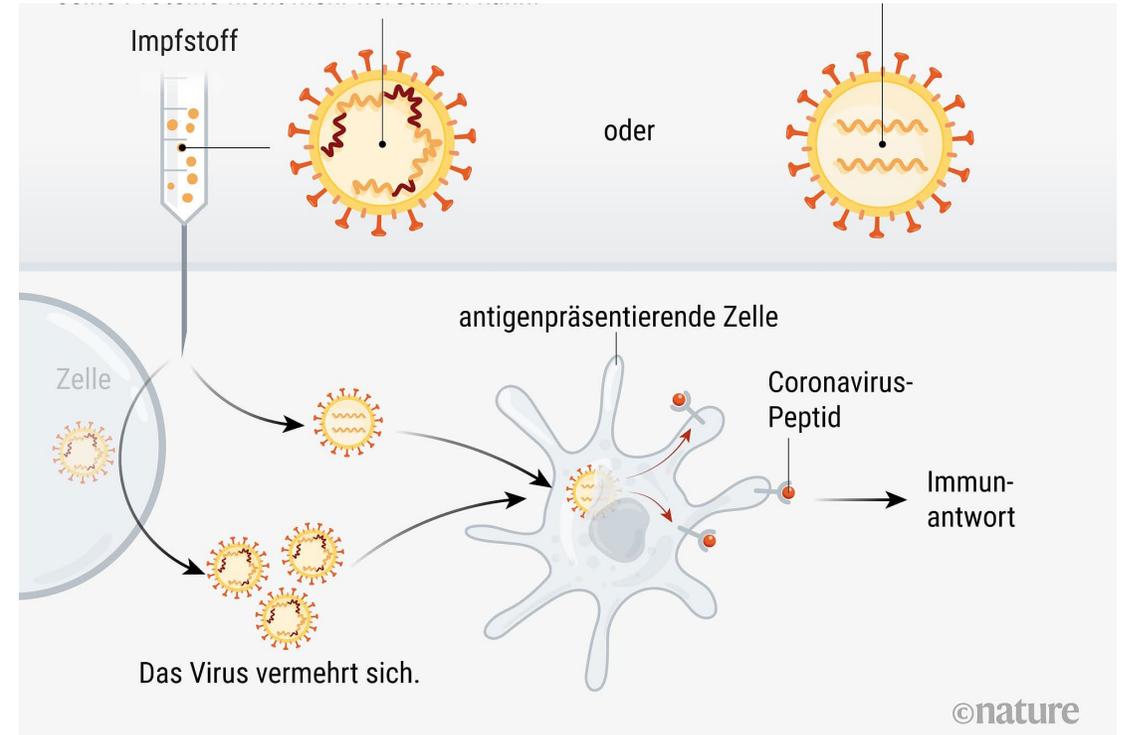
Beispiele für inaktivierte Impfstoffe:

Covaxin – Bharat Biotech (India)

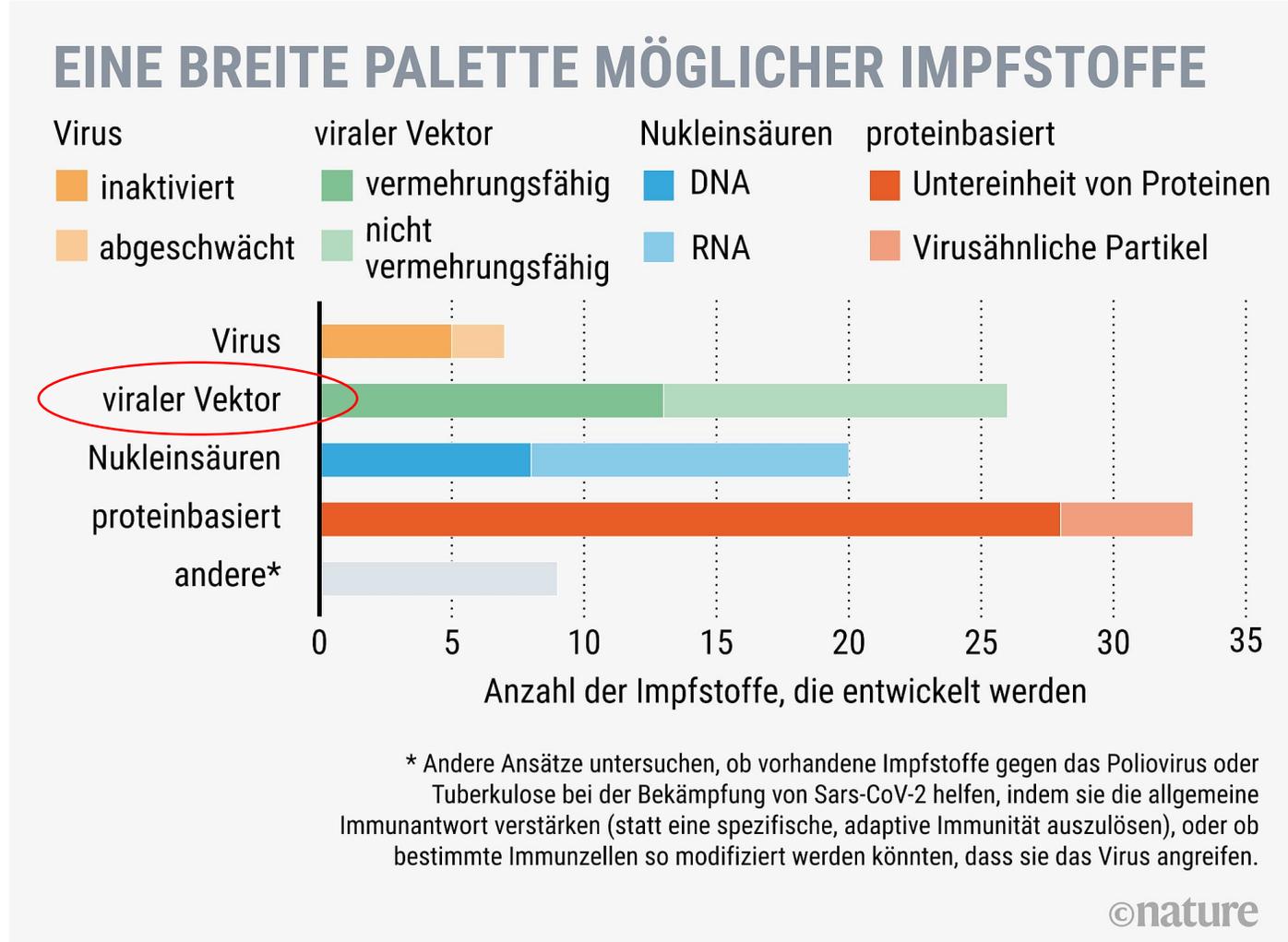
CoronaVac – Sinovac (China)

BBIBP-CorV – Beijing Institute of Biological Products (China)

Dieser Ansatz wird weniger verfolgt in 'westlichen' (Europa, US) Impfanstrengungen



Covid-19 Impfstoffe in der ‚Pipeline‘



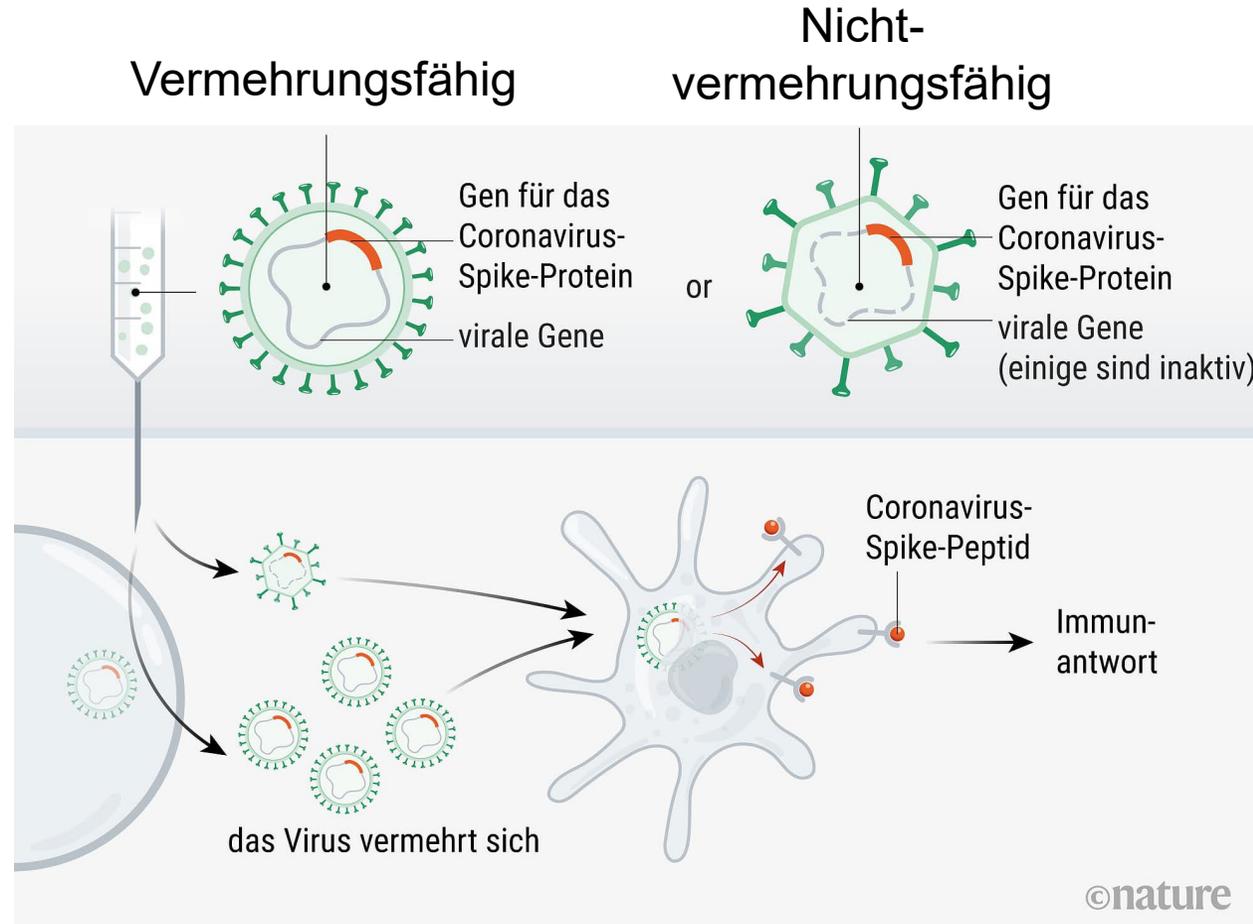
News feature – Nature 2020, Ewen Callaway.

Virale Vektoren als Impfstoffe

Vermehrungsfähige virale Vektoren

(zum Beispiel abgeschwächte Masernviren, Adenoviren)

(z.B. cAd3-ZEBOV (Ebola), basierend auch Schimpansen-Adenovirus Typ 3)

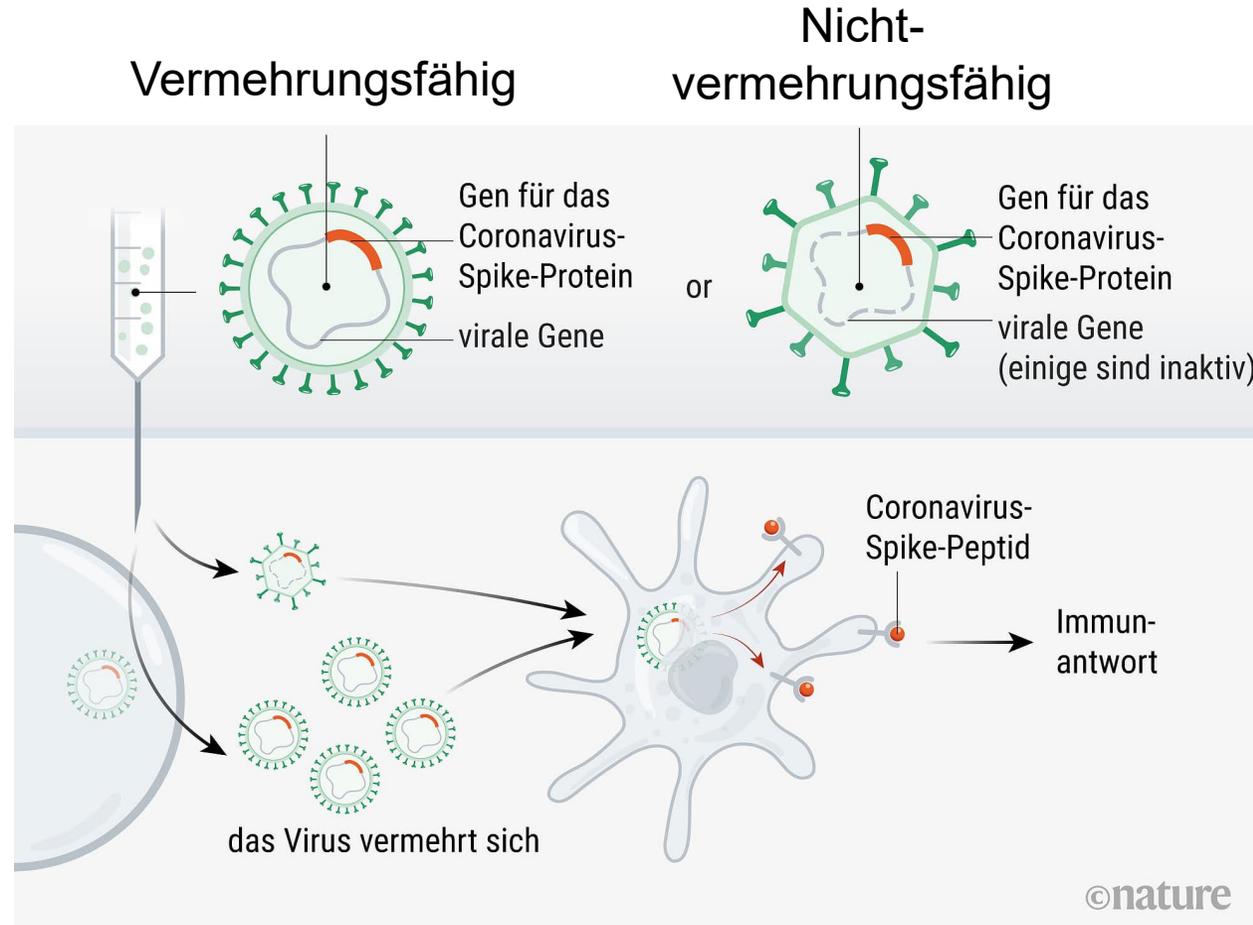


Nicht-vermehrungsfähige virale Vektoren

(zum Beispiel Adenoassoziierte Viren)

– kein Impfstoff bis dato zugelassen; aber Strategie wird in der Gentherapie schon verwendet

Virale Vektoren als Impfstoffe



Unterschied zu Virusbasierten Impfstoffen:

Vektor ist üblicherweise nicht das Pathogen selbst

Besteht bereits Immunität gegen den Vektor, ist der Impfstoff wenig effektiv

Deshalb werden Adenoviren von anderen Spezies verwendet, wie z.B. in AZD1222 (Schimpanse) und GRAd-COV2 (Gorilla)

Virale Vektoren als Impfstoffe

Beispiele:

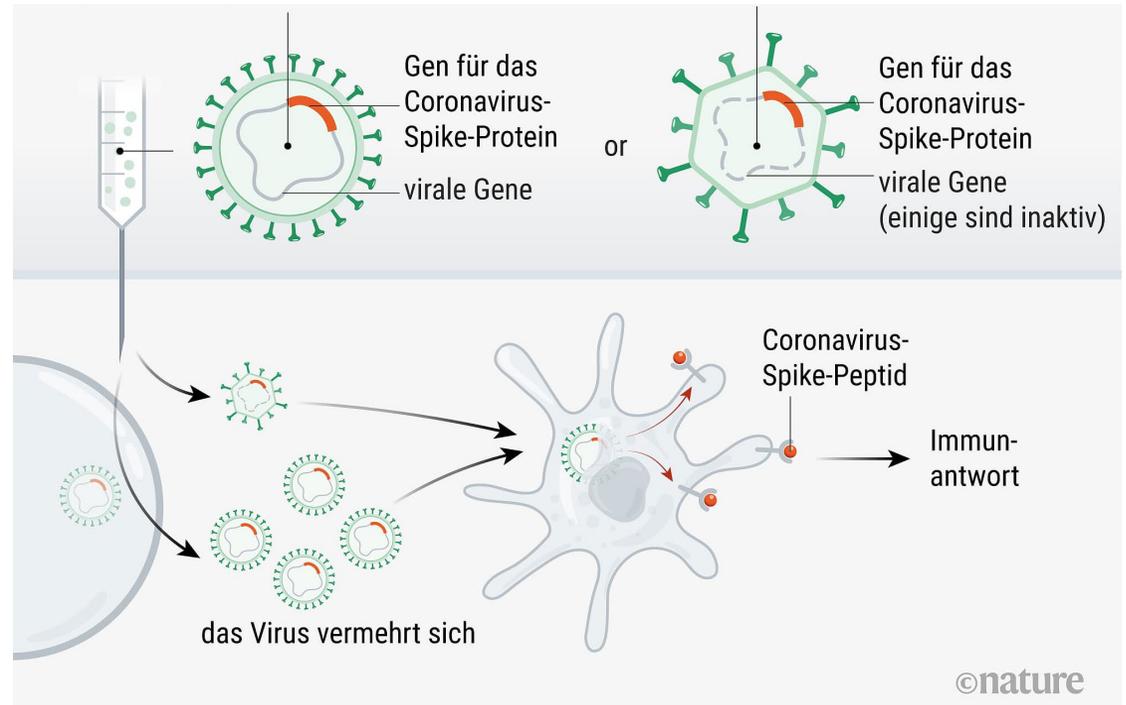
Ad26.COV2.S (Impfstoff-Vektor, Janssen Vaccines & Prevention (Johnson & Johnson))
Adenoviraler Vektor

Ad5-nCoV (Impfstoff-Vektor, CanSino Biologics)

Gam-COVID-Vac (Impfstoff-Vektor, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation)

AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) (Impfstoff-Vektor, University of Oxford und Astra Zeneca)

Adenoviraler Vektor



Bis auf Ad5-nCoV, alle nicht vermehrungsfähig

Adenoviren

> 57 Serotypen bekannt

Bekannt als Erkältungsviren (~5%)

Meist milde Verläufe (kann aber auch problematisch sein: Immunsuppression)

Kann sowohl sich teilende als auch ruhende Zellen infizieren

Meist werden replikationsdefekte Viren benutzt (im Gegensatz zu früheren Impfversuchen gegen HIV, z.B. STEP trial)

Extrachromosomaler Zustand des Gens ohne Integration

Vorübergehende Expression des Gens

Wurden in über > 1'000 klinischen Studien eingesetzt (Gentherapie)

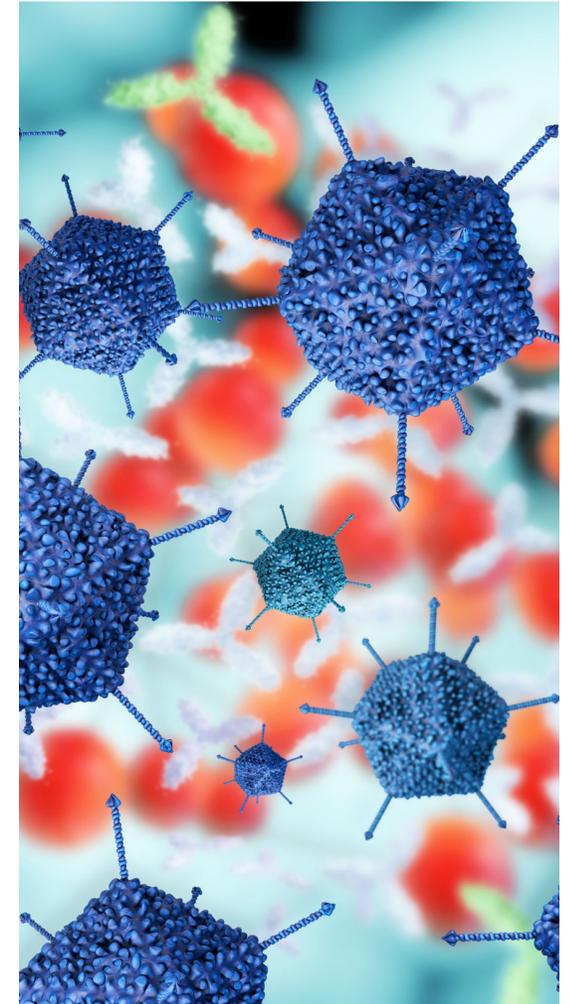


Bild: ©fotoliaxrender
Thieman and Pallandine, Introduction to Biotechnology, 4th edition, 2020.
Wold and Toth, Curr Gene Ther, 2013.

Virale Vektoren als orale Impfstoffe

Beispiele für orale Impfstoffe:

VXA-CoV2-1 (Vaxart)

Tabletten, Adenovirus-basierter Impfstoff

V590 (Merck; IAVI):

basierend auf Ervebo (Ebola Zaire Impfstoff)

Zugelassen für *i.m.* Applikation, aber klinische Studien für orale Anwendung; aber basiert auf

vesicular stomatitis virus (VSV)

mögliche orale Verabreichung?



Impfstoffe gegen COVID-19: Liste der klinischen Versuche

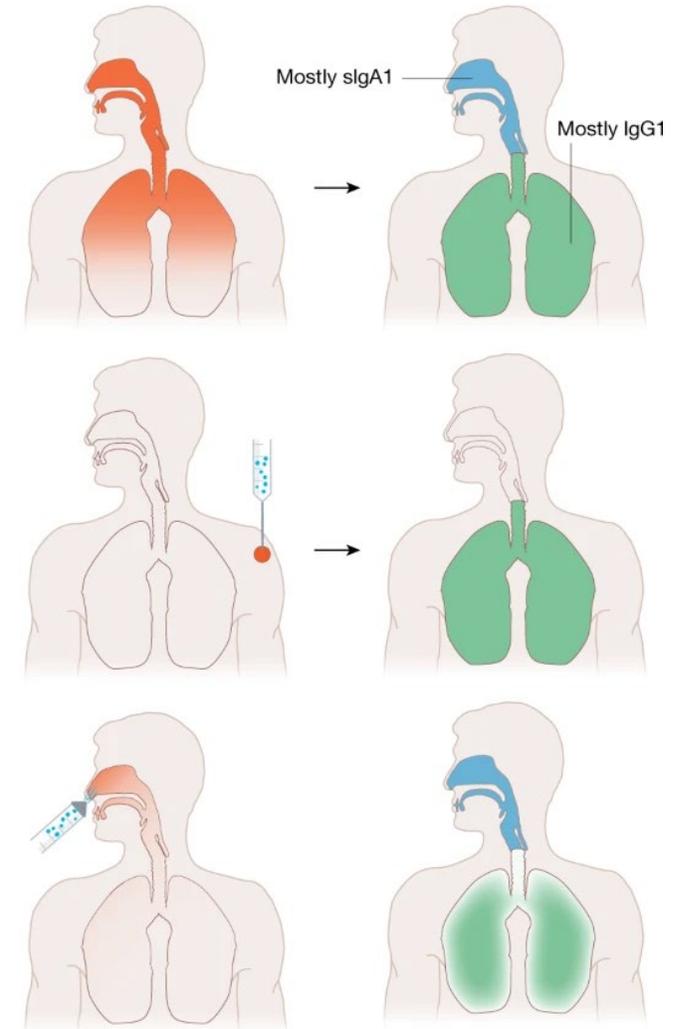
Vorteil orale/nasale Applikation:

Infektion \neq Immunisierung

Die Stimulation und Dynamik des Immunsystems ist unterschiedlich

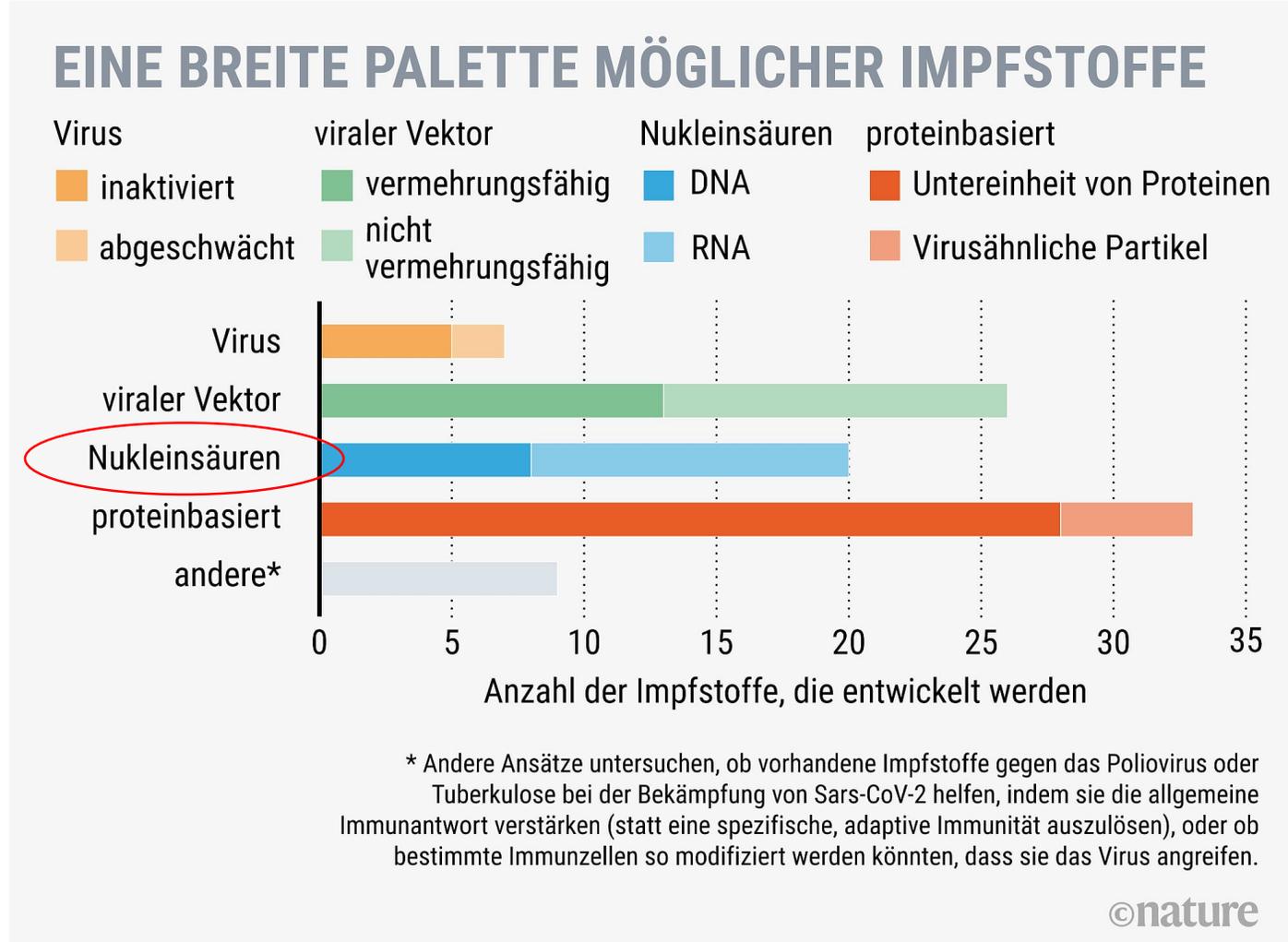
-> Veränderte Immunantwort !

Vor- und Nachteil gleichermaßen...



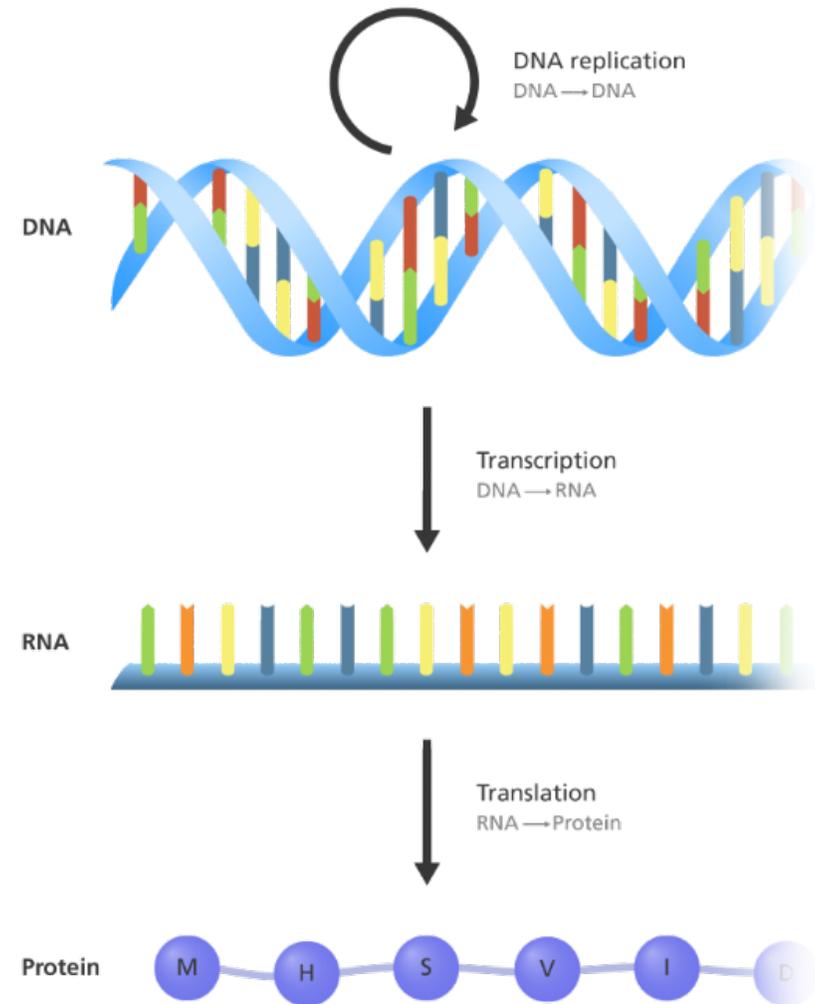
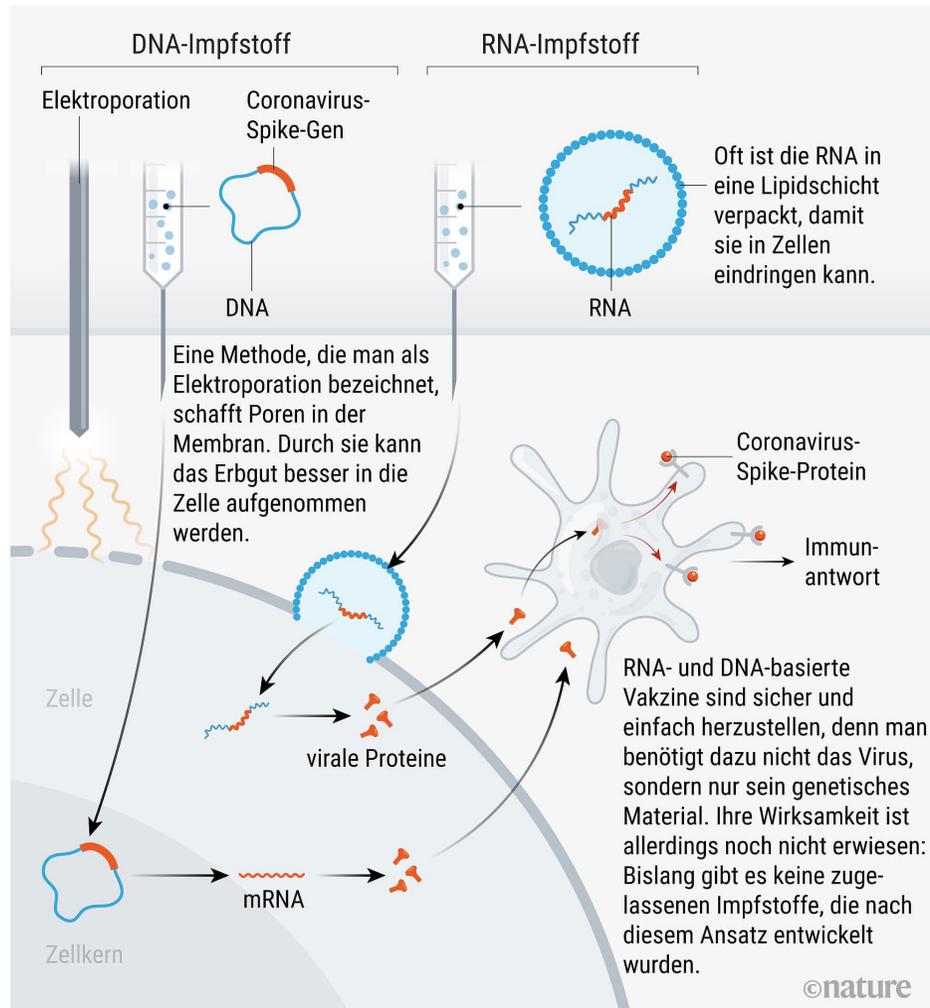
Kramer, Nature, 2020.

Covid-19 Impfstoffe in der ‚Pipeline‘



News feature – Nature 2020, Ewen Callaway.

Impfstoffe auf der Basis von Nukleinsäuren

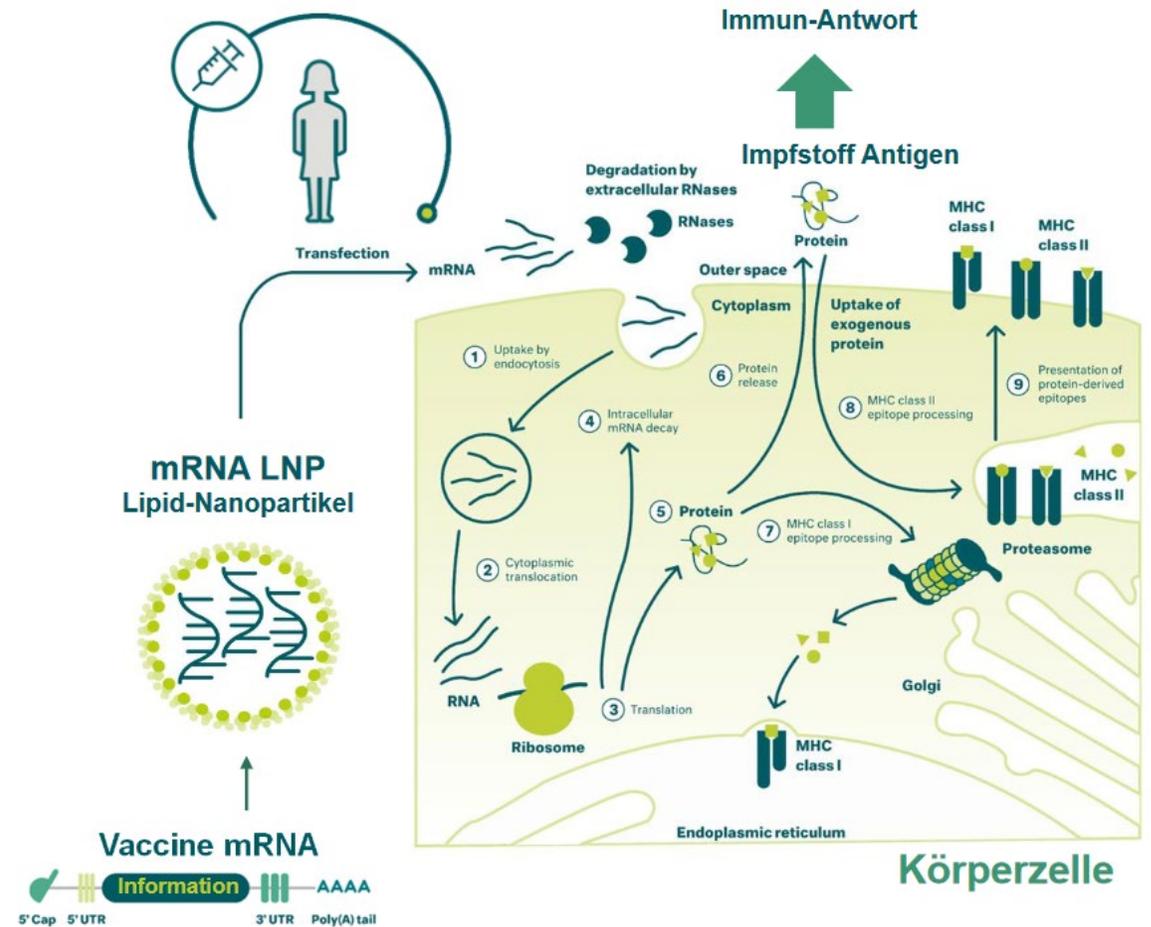


Impfstoffe auf der Basis von Nukleinsäuren

Die Wirkungsweise von mRNA-Impfstoffen ist das Einbringen von RNA-kodierter genetischer Information als Blaupause für den Impfstoff in die Körperzellen des Geimpften.

Die Körperzellen nehmen die mRNA auf und bilden das Impfstoffantigen

Gleichzeitig stimuliert die mRNA das Immunsystem des Geimpften, welches eine Immunantwort gegen das Impfantigen aufbaut.



Neues Format für Antigene

Vorteile:

DNA/RNA kann relativ leicht in grossem Massstab hergestellt werden

Einfache Qualitätskontrolle (im Vergleich zu Viren/Proteinen)

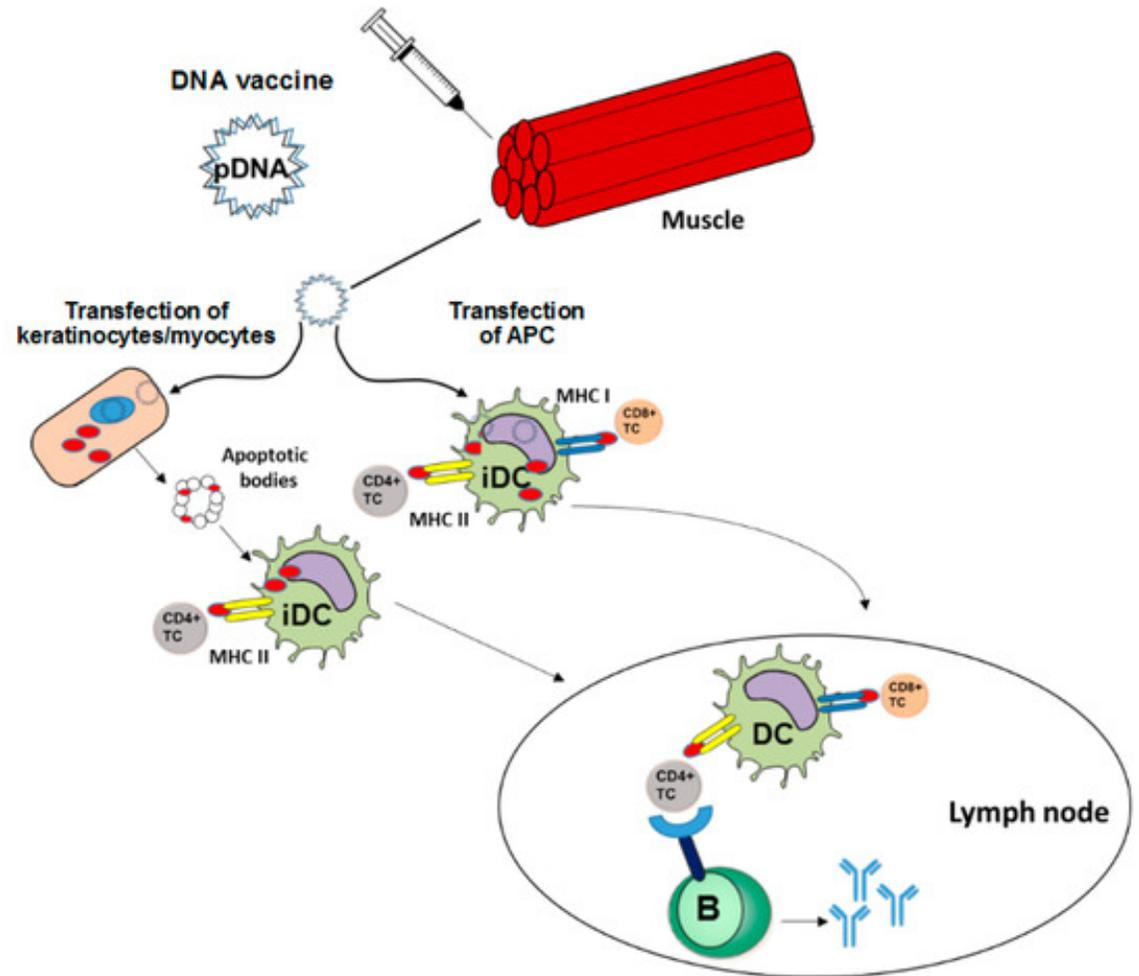
Sicher

Interaktion mit Immunsystem wie in einer Infektion:

Potenzielle schützende Immunantwort (dieses Format ist vor allem interessant für Viren)

Herausforderung: Stabilität (gefroren, -4 bis -70°C)

Gemäss Moderna: 7-30 Tage bei 6-8°C

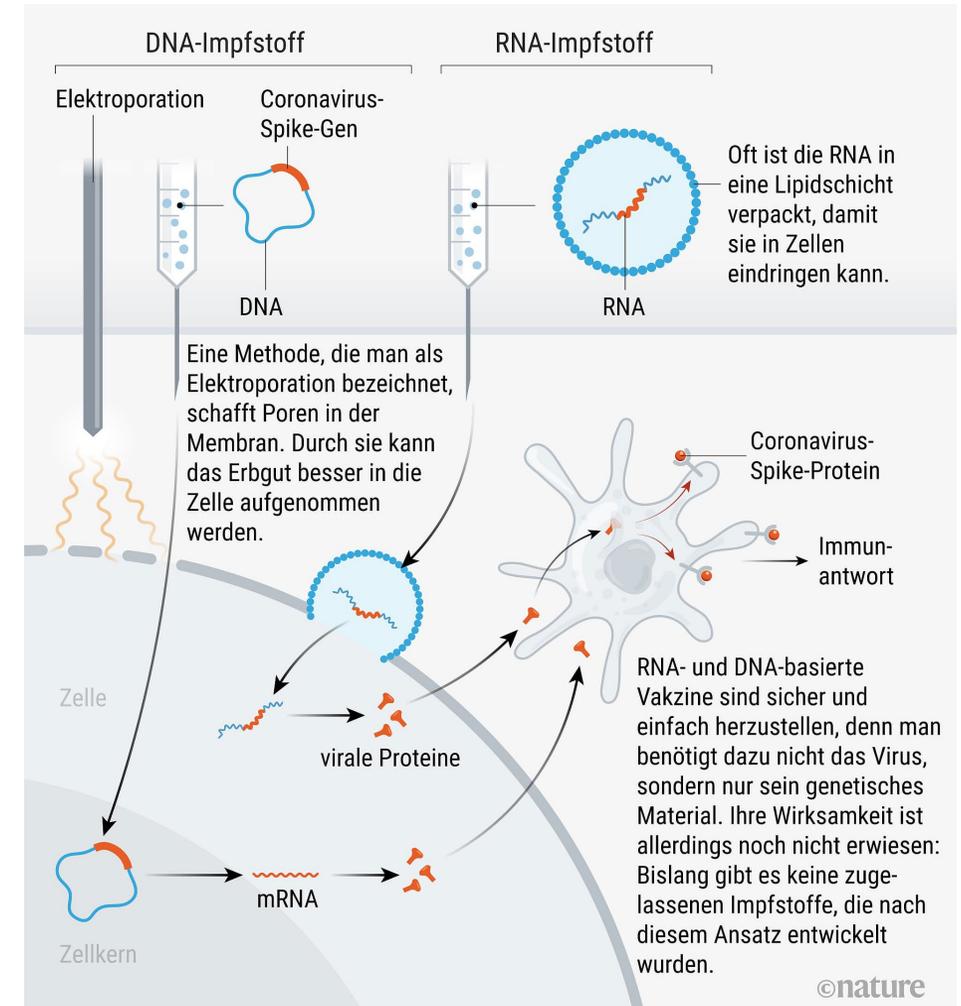


Hobernik and Bros, Mol Science, 2018.

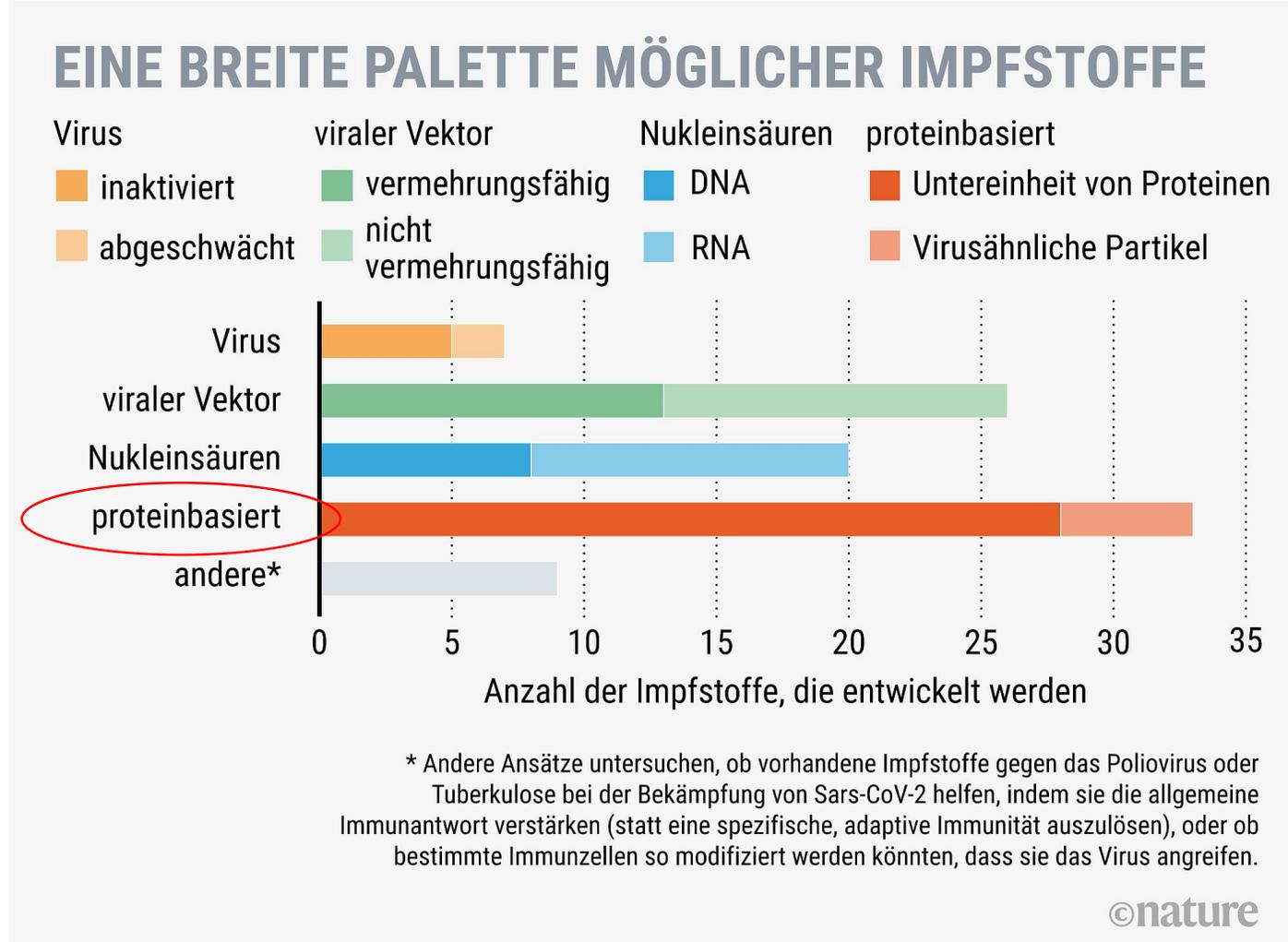
Virale Vektoren als Impfstoffe

Beispiele:

- BNT162b2 (mRNA Impfstoff, BioNTech RNA Pharmaceuticals und Pfizer)
- mRNA-1273 (mRNA Impfstoff, National Institute of Allergy and Infectious Diseases und Moderna)

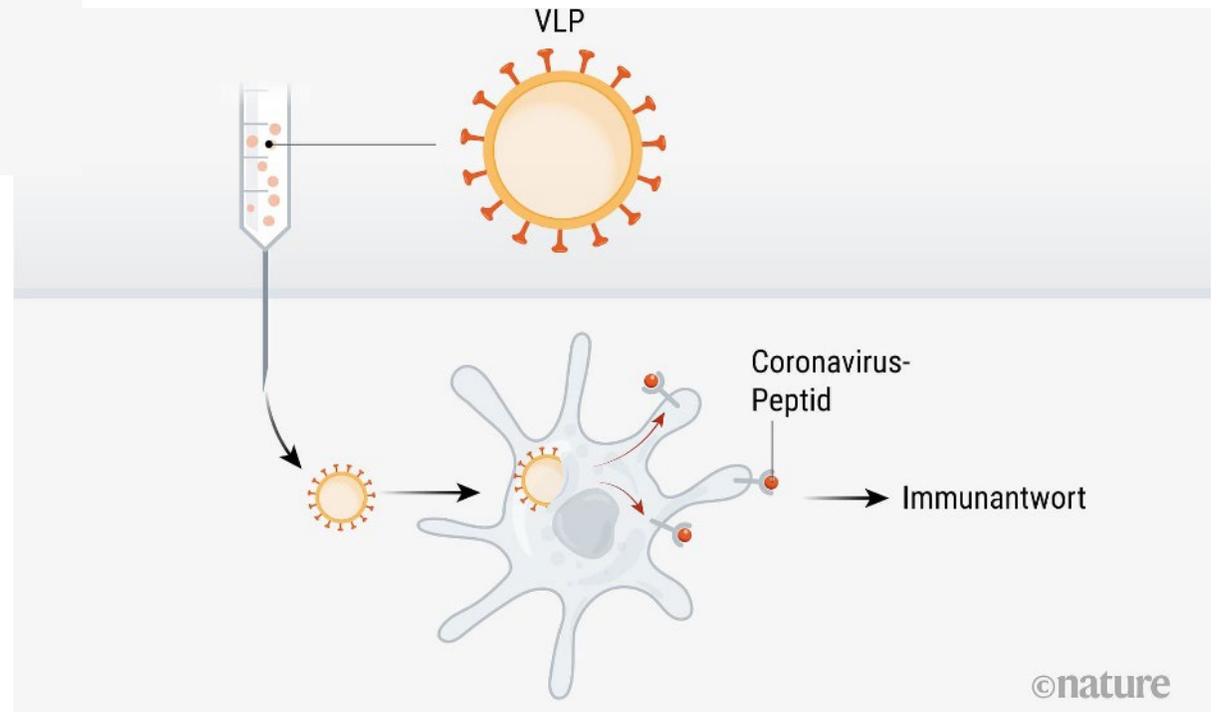
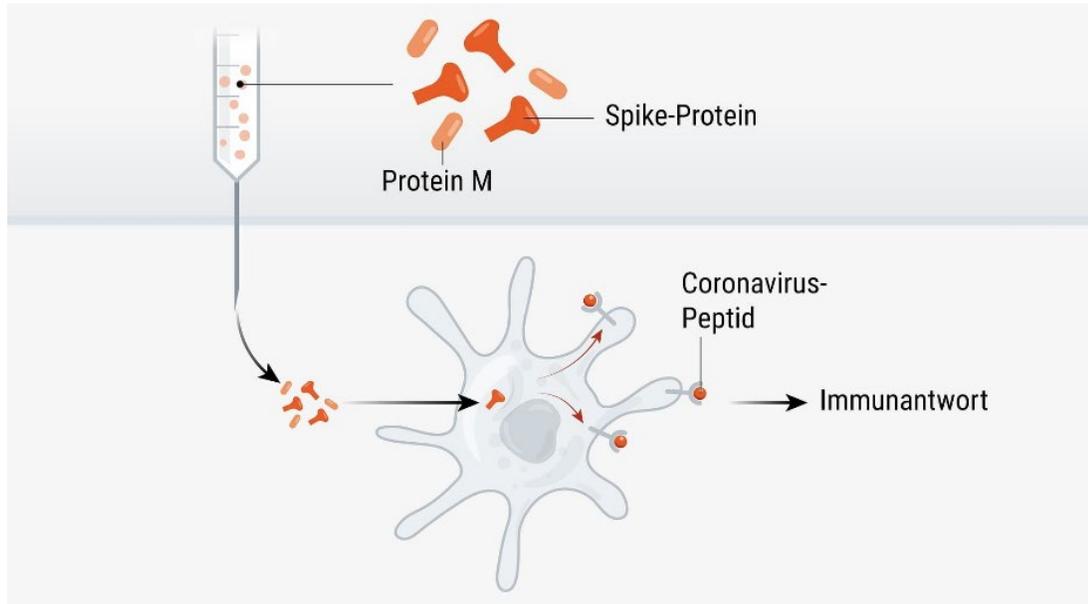


Covid-19 Impfstoffe in der ‚Pipeline‘

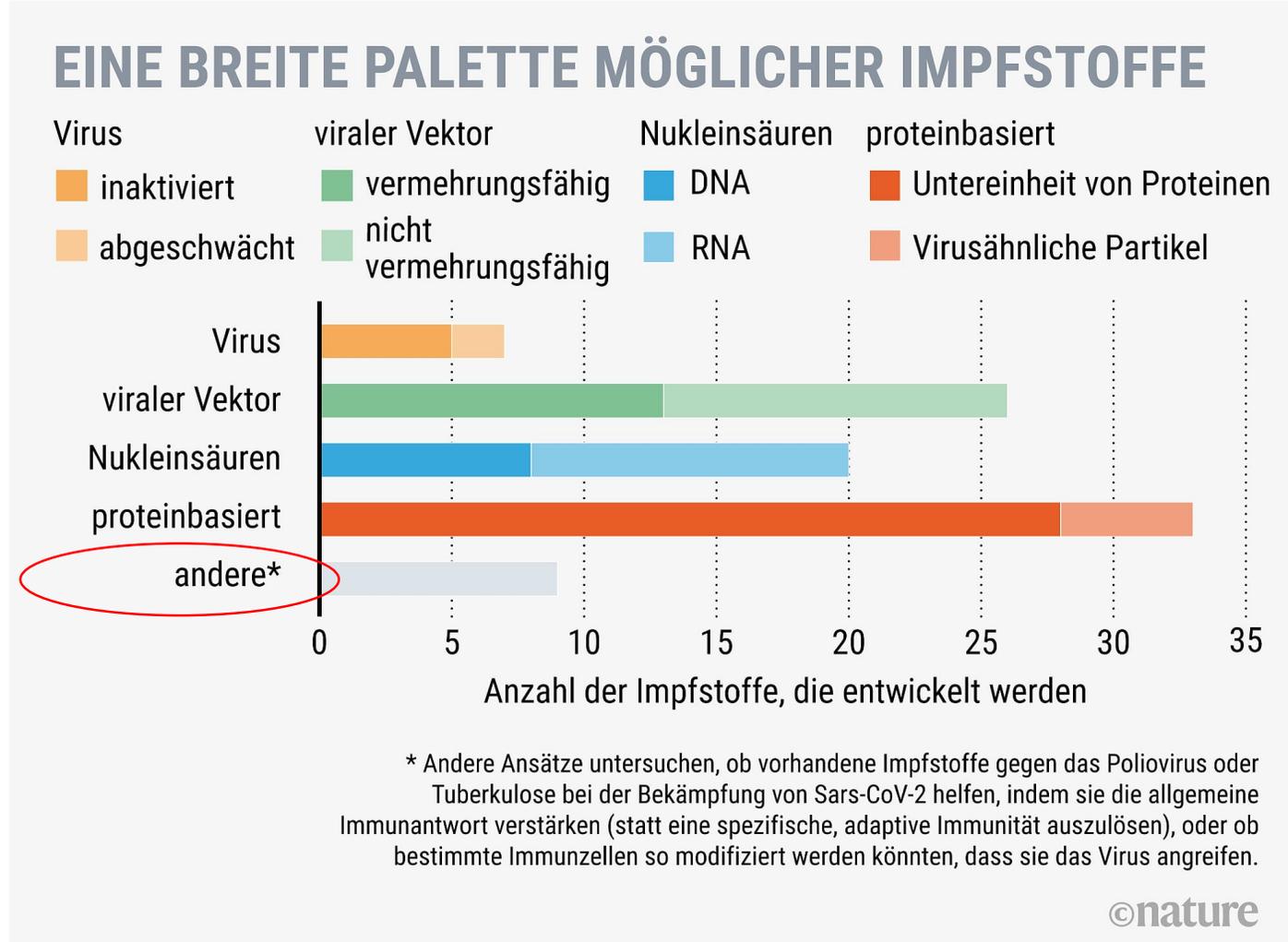


<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>

Proteinbasierte Impfstoffe

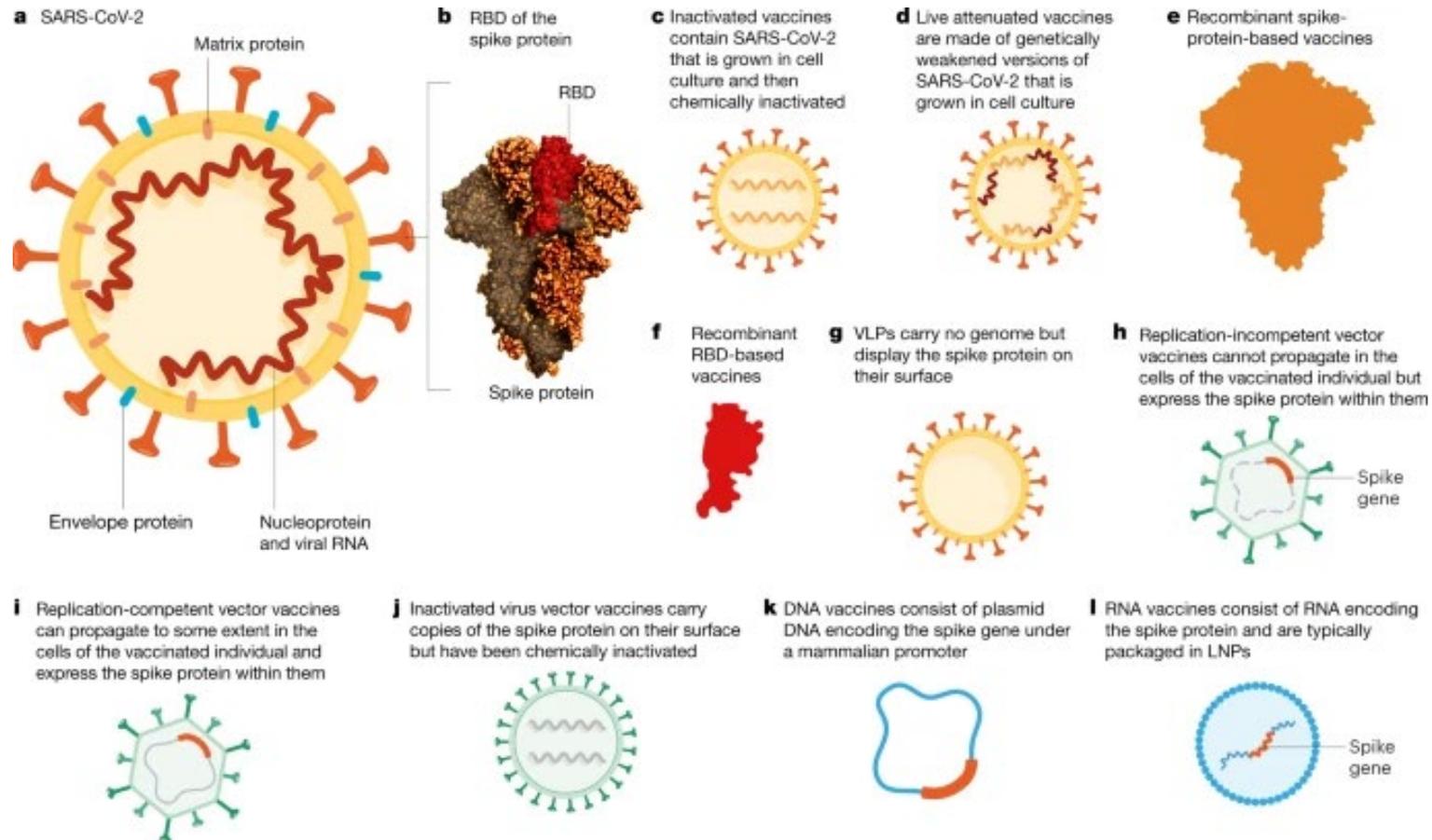


Covid-19 Impfstoffe in der ‚Pipeline‘



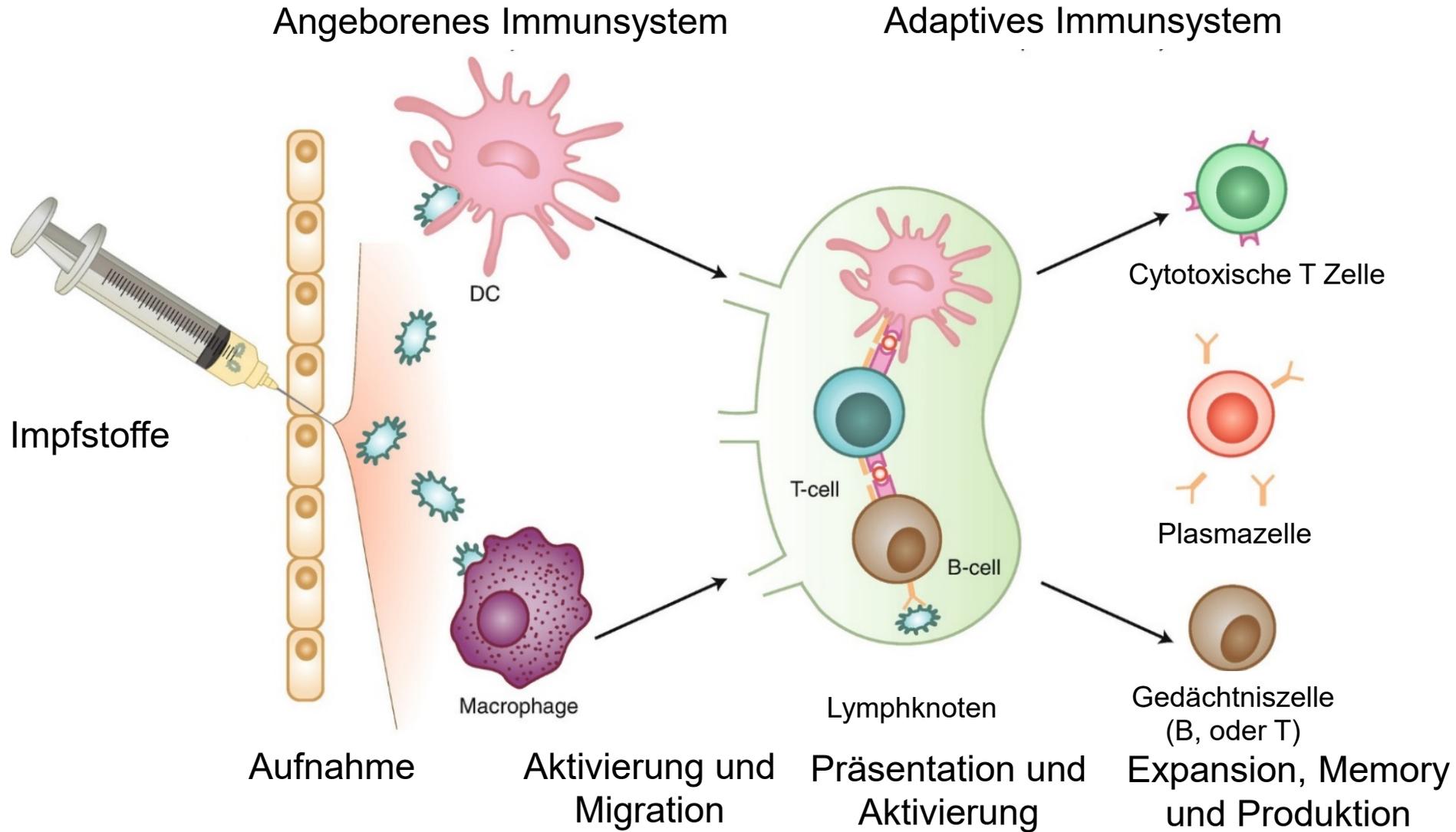
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>

Covid-19 Impfstoffe in der ‚Pipeline‘



Kramer, Nature, 2020.
Flanagan *et al.*, Front Immunol, 2020.

Wie schützen Impfstoffe?



Schutz durch Antikörper

Bindung

Bildung von Immunkomplexen

Neutralisation

Sekundäre Effektorfunktionen:

Antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP)

Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC)

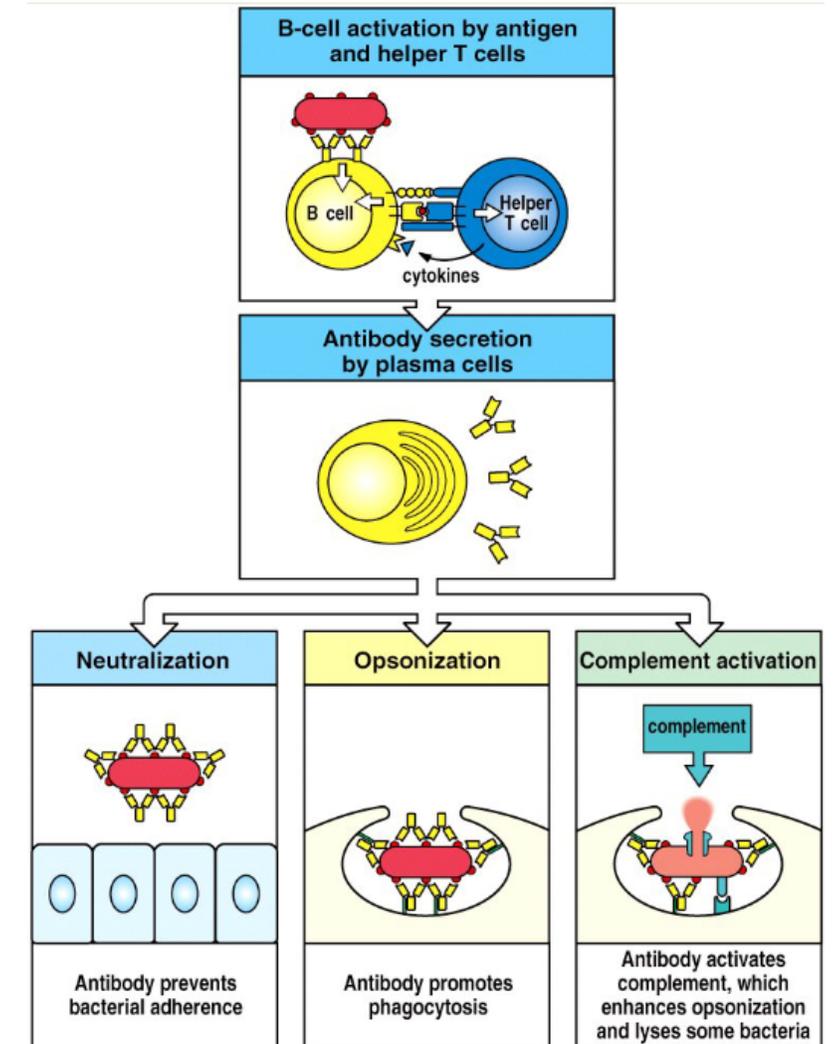
Antikörperabhängige Komplementablagerung (ADCD)

NK-Zellaktivität (Aktivierung und Zytokin/Chemokin-Produktion)

Bedeutung der Effektorfunktionen:

Nachweis, dass Antikörper entweder nur oder signifikant durch Effektorfunktionen Schutz bieten

(zum Beispiel Saphire *et al.*, 2018, Cell; Olinger *et al.*, 2012, PNAS (Ebola))



Schutz durch Antikörper

Bindung

Bildung von Immunkomplexen

Neutralisation

Sekundäre Effektorfunktionen:

Antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCC)

Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität

Antikörperabhängige Komplementaktivierung

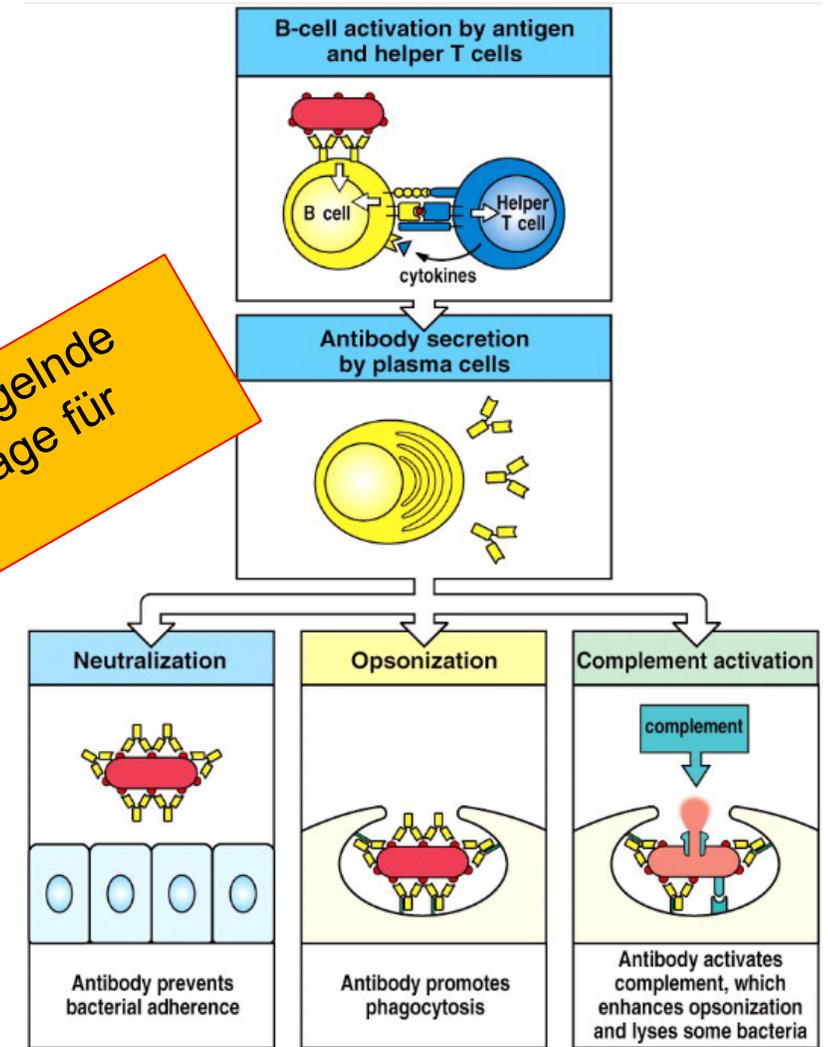
NK-Zellaktivität (Aktivierung durch Antikörper-Deposition und Chemokin-Produktion)

Bedeutung der Effektorfunktionen:

Nachweis, dass Antikörper entweder nur oder signifikant durch Effektorfunktionen Schutz bieten

(zum Beispiel Saphire *et al.*, 2018, Cell; Olinger *et al.*, 2012, PNAS (Ebola))

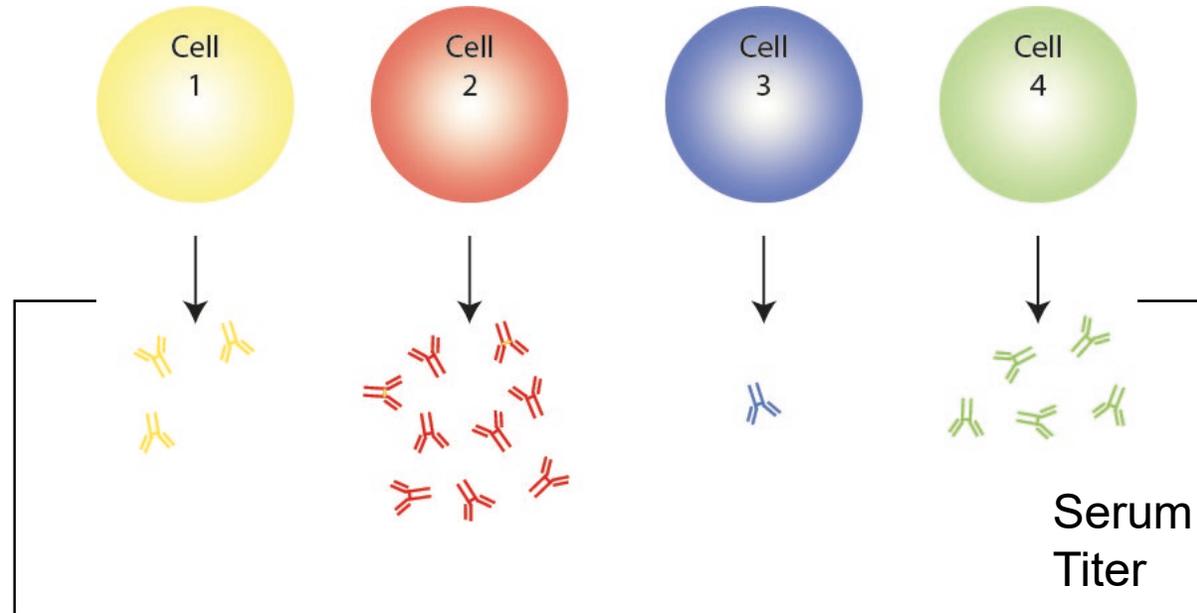
Mangelnde Neutralisation bedeutet nicht mangelnde Schutzaktivität, wichtige und schwierige Frage für Impfstoffe



Einzelzellanalyse und Antikörper-produzierende Zellen

Hoher Titer \neq
Impfschutz

Empirische
Impfstoffentwicklung

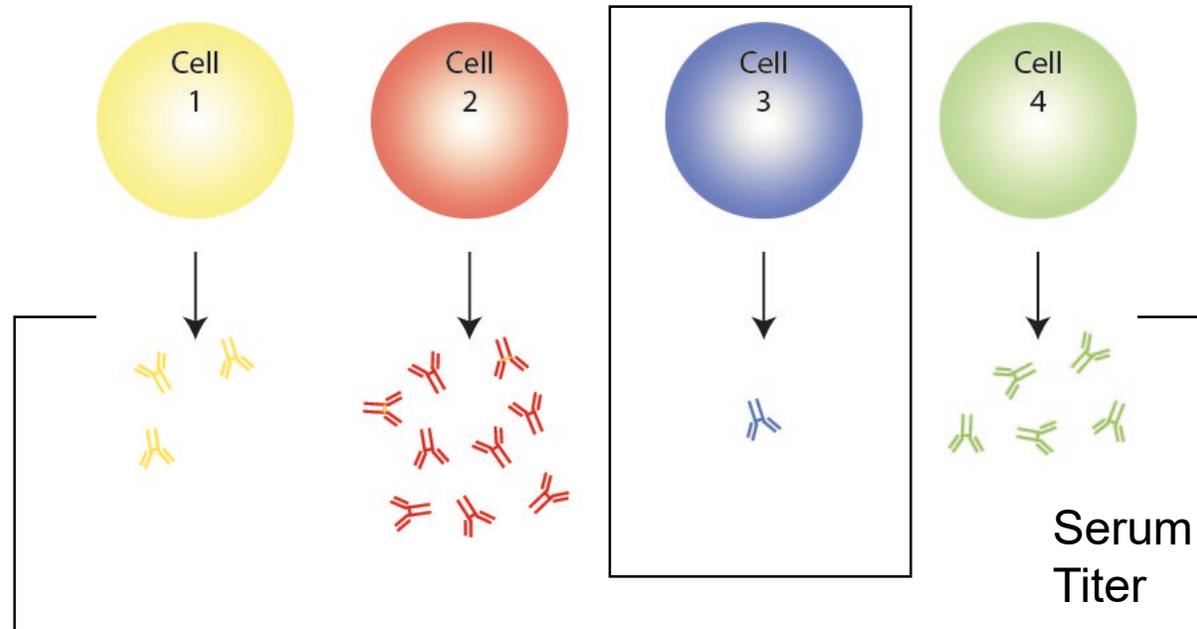


Integration der Antwort
Durchschnittliche Messung des Repertoires,
spiegelt nicht die Heterogenität
und schnelle Veränderungen wider

Chung, A.W., et al., Cell, 2015.
Nakaya, H.I., et al., Immunity, 2015.
Pulendran and Ahmed, Nature Immunology, 2011.

Einzelzellanalyse und Antikörper-produzierende Zellen

Verbindung zwischen humoraler Immunität und Schutz
Analyse der humoralen Immunantwort als monoklonale Antikörper



Schätzung potentieller
Anzahl B Zellen 10^{11}

Georgiou *et al.*, Nature
Biotechnology, 2014

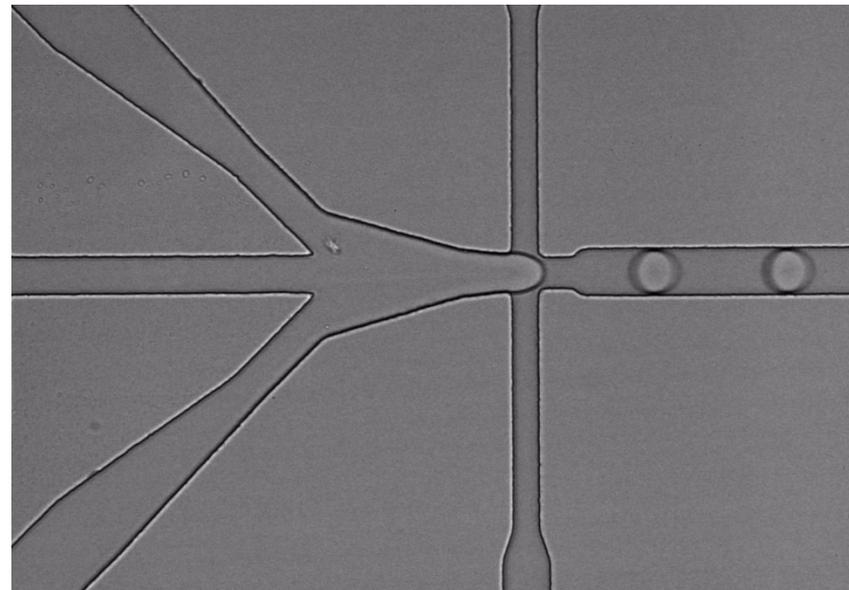
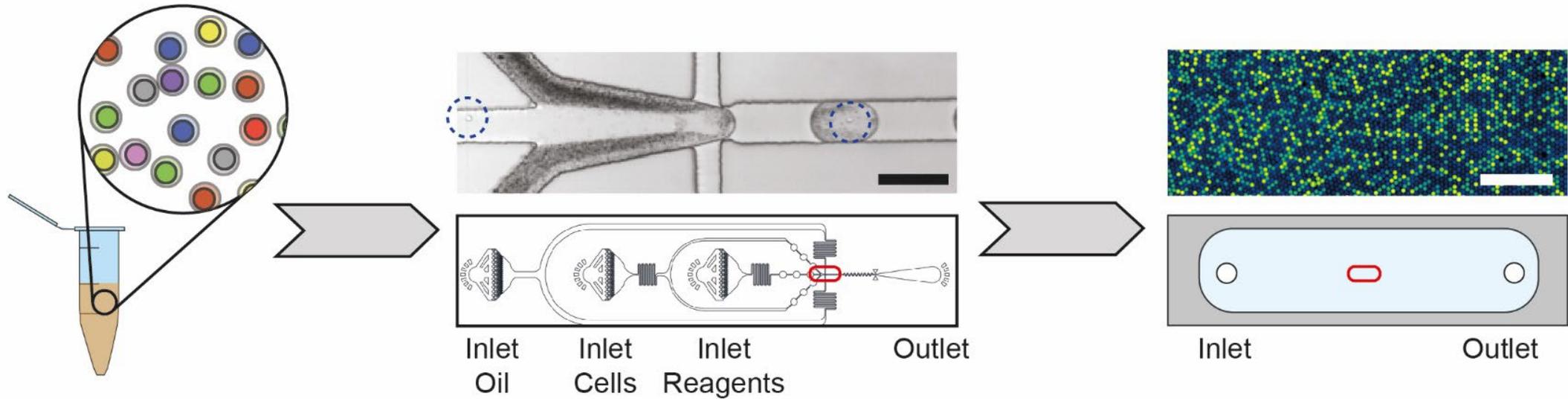
Zelluläre
Sekretionsraten
 $10\text{-}5'000$ Antikörper/s

Eyer *et al.*, Nature Biotechnology,
2017

Ungefähr 100 Antikörper
binden an ein spezifisches
Antigen (ungefähr 5000
im Blut)

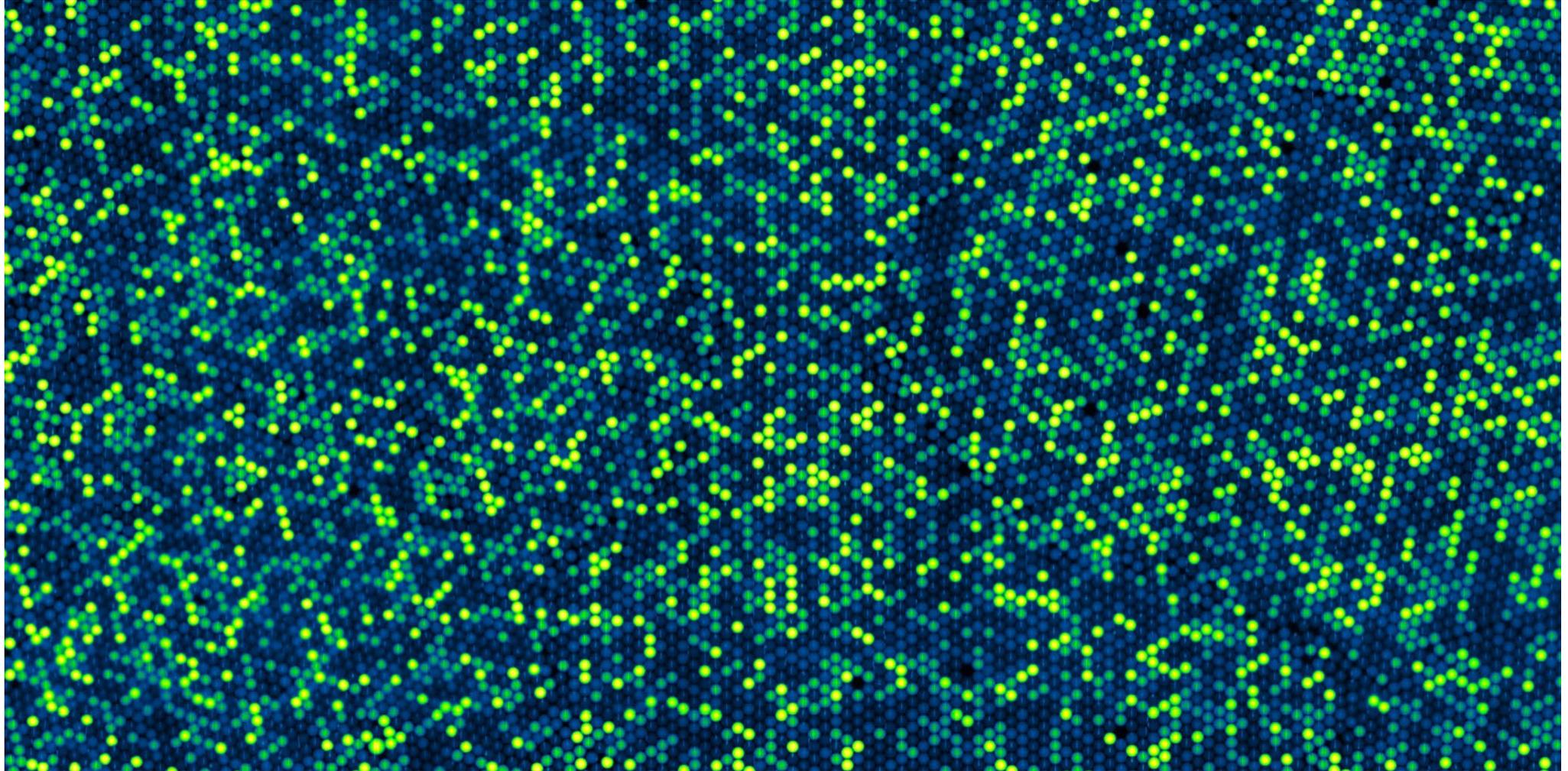
Lee *et al.*, Nature Medicine, 2016

State of the art: Einzelzellanalyse durch Mikrofluidik

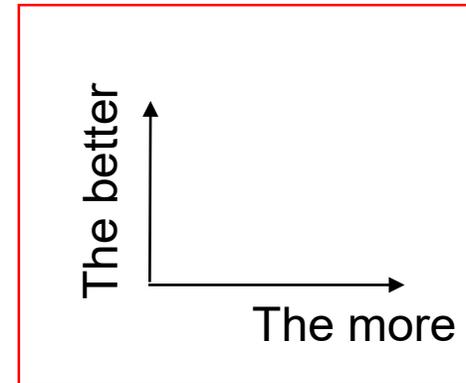
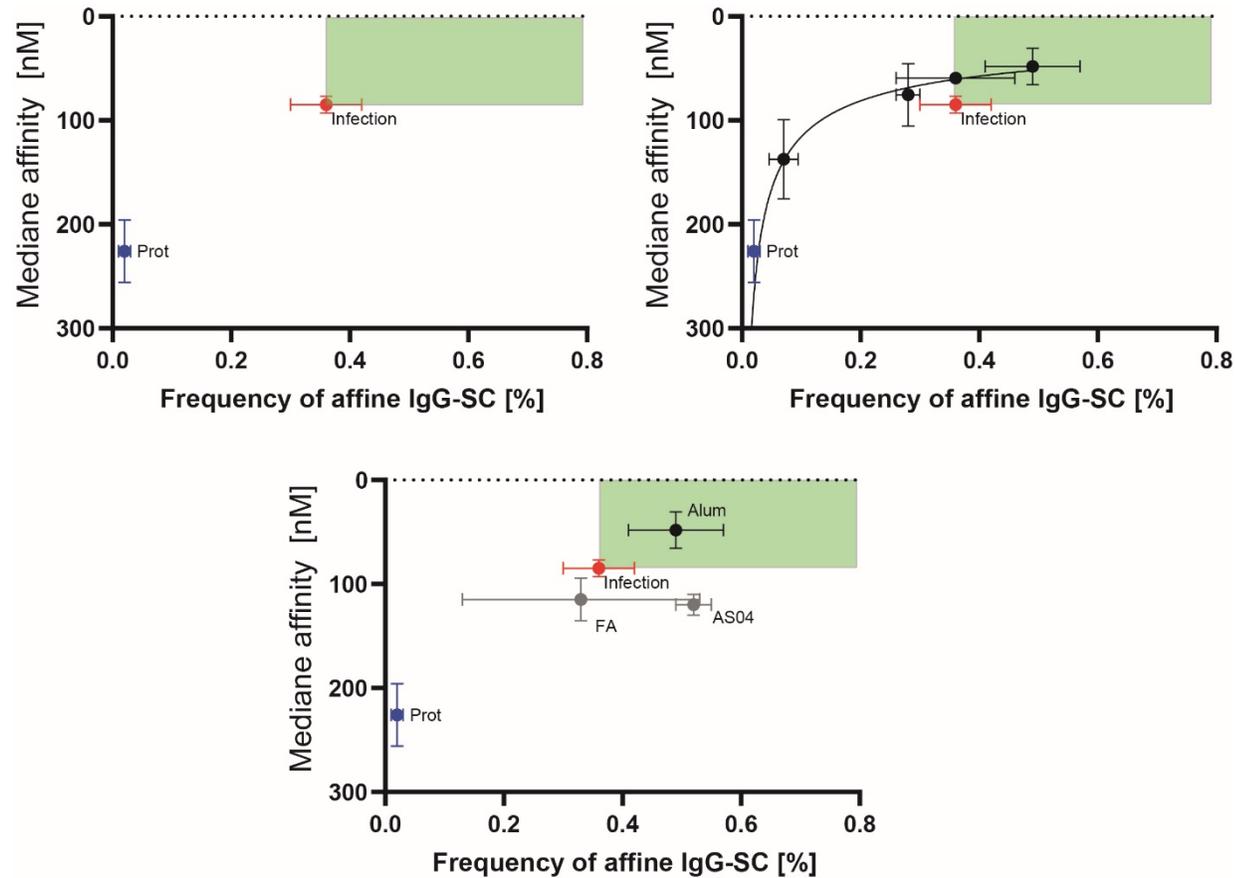


Heo *et al.*, *Communications in Biology*, 2020.
Bounab *et al.*, *Nature Protocols*, 2020.
Eyer *et al.*, *The Journal of Immunology*, 2020.
Rybczynska *et al.*, *Vaccine*, 2020.
Gérard *et al.*, *Nature Biotechnology*, 2020.
Kräutler *et al.*, *Cell Reports*, 2020.
Eyer *et al.*, *Nature Biotechnology*, 2017.

State of the art: Einzelzellanalyse durch Mikrofluidik

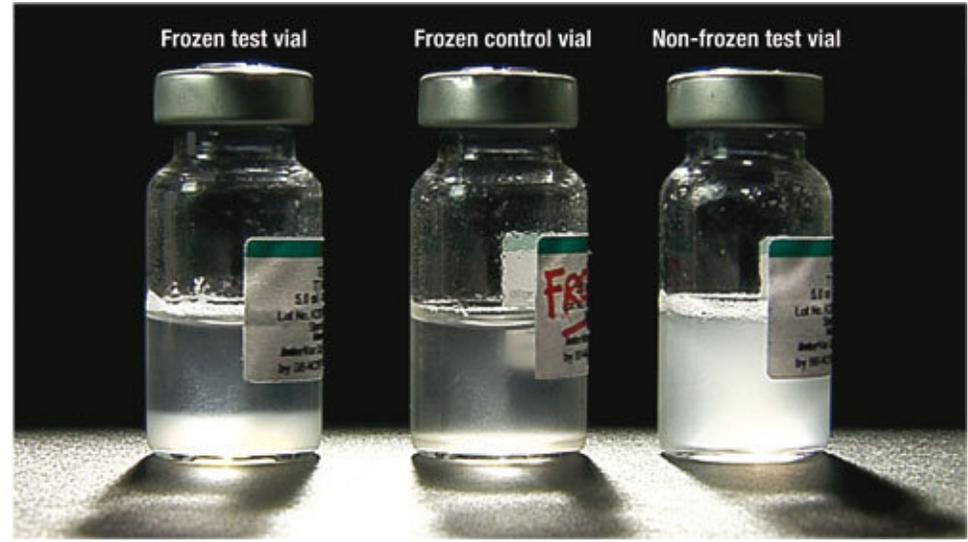
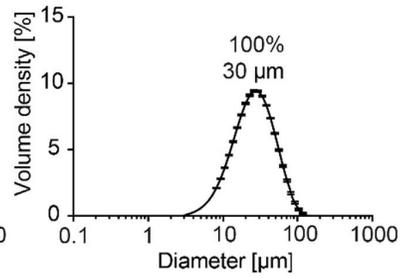
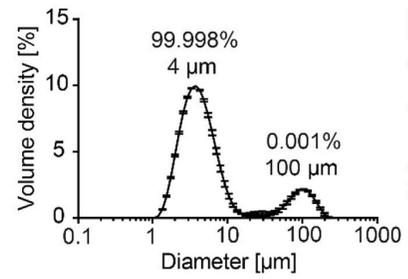
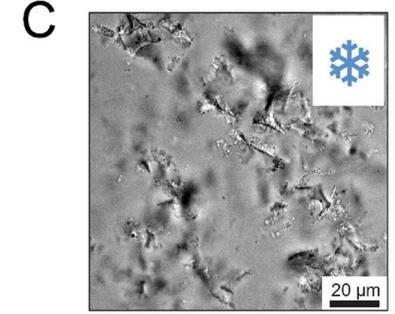
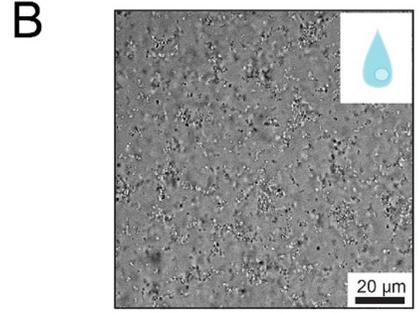
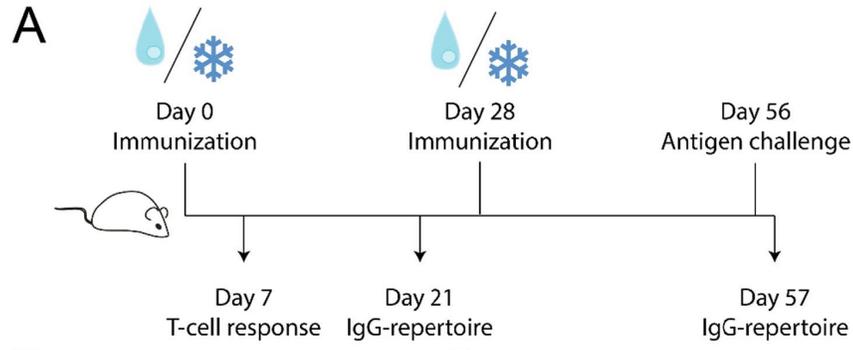


Schutz durch Antikörper



Eyer *et al.*, The Journal of Immunology, 2020.
 Rybczynska *et al.*, Vaccine, 2020.
 Kräutler *et al.*, Cell Reports, 2020.

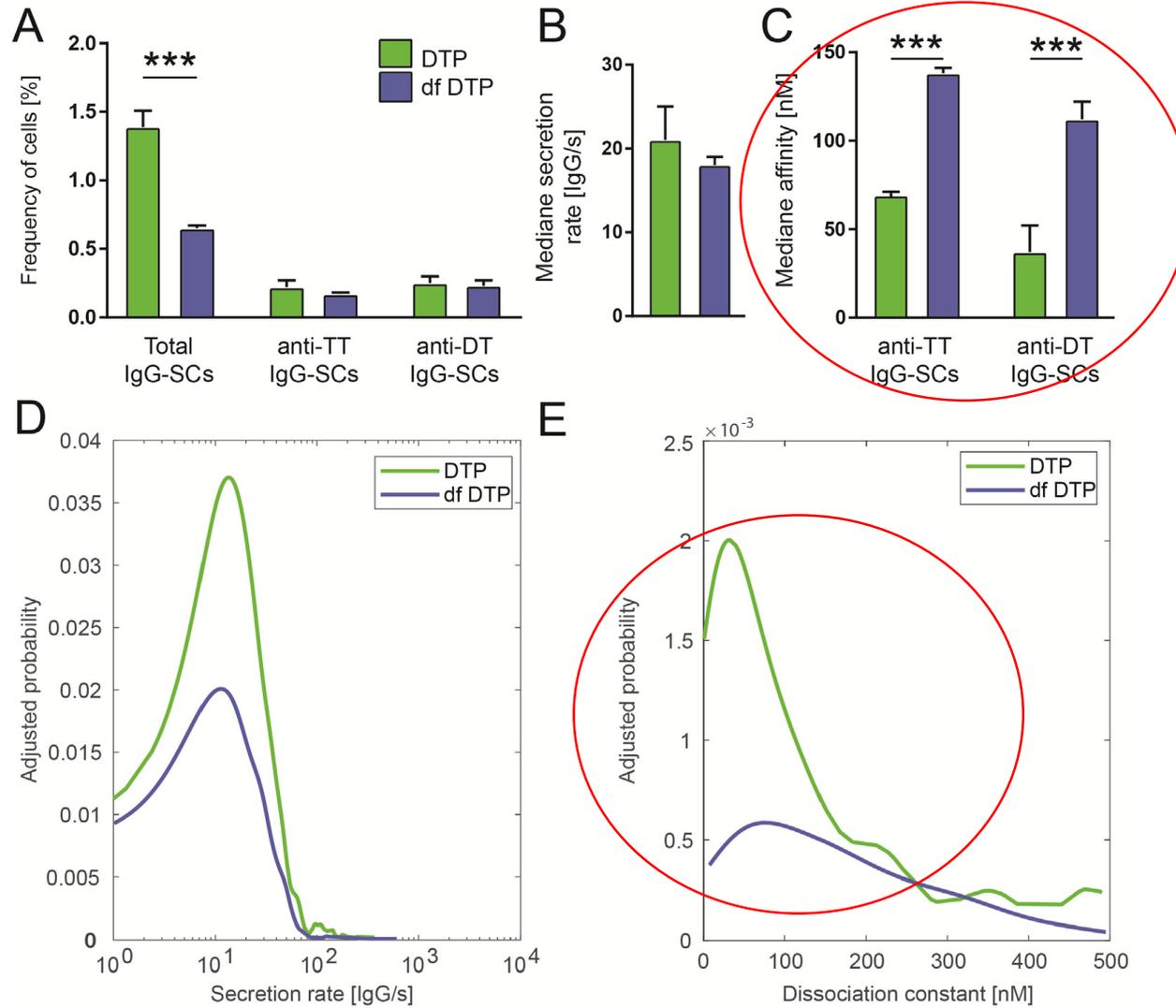
Schutz durch Antikörper



WHO

Rybczynska *et al.*, Vaccine, 2020.

Schutz durch Antikörper



Rybczynska *et al.*, Vaccine, 2020.

Neue Ansätze bei Impfungen

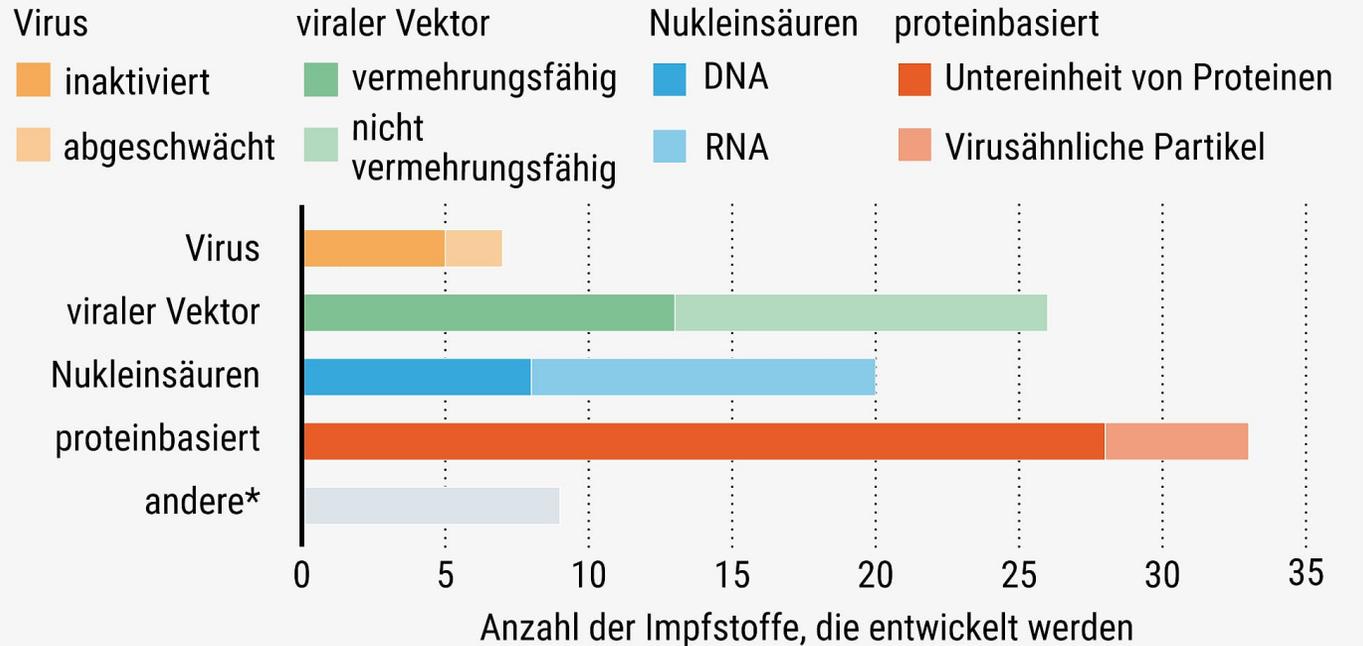
Die aktuelle Pandemie hat viele neue Ansätze für Impfungen an den Markt gebracht

Wichtiger Punkt:

Beschleunigung vieler Ansätze durch SARS-CoV-2

Teils jahrelange Vorlaufzeit (SARS-CoV-1, Ebola, MERS, etc.)

EINE BREITE PALETTE MÖGLICHER IMPFSTOFFE



* Andere Ansätze untersuchen, ob vorhandene Impfstoffe gegen das Poliovirus oder Tuberkulose bei der Bekämpfung von Sars-CoV-2 helfen, indem sie die allgemeine Immunantwort verstärken (statt eine spezifische, adaptive Immunität auszulösen), oder ob bestimmte Immunzellen so modifiziert werden könnten, dass sie das Virus angreifen.

©nature

News feature – Nature 2020, Ewen Callaway.

Olivia Bucheli
Kevin Portmann
Ingibjörg Sigvaldadóttir
Nathan Aymerich
Guilhem Chenon

Chrissula Chatzidis
Nicole Oelgarth
Alexandra Hugo
Livia Albin

Former members:
Dr. Millie Heywong
Dr. Mira El Khoury
Dr. Magda Rybczynska
Simona Brunner
Monica Teo
Linnea Ginder



More information:
<https://eyergroup.ethz.ch/>
Twitter @EyerFira

ETH Zurich

Prof. Dr. Klaus Eyer
Functional Immune Repertoire Analysis
HCI H 433
Vladimir-Prelog-Weg 1-5/10
8093 Zürich - Schweiz

+41 44 633 74 57
klaus.eyer@pharma.ethz.ch

<https://eyergroup.ethz.ch/the-group.html>

FIRA_Eyer (@EyerFira) | Twitter



European Research Council
Established by the European Commission

FuncMAB

Grant agreement ID: 803363

The
Branco Weiss
Fellowship
Society in Science



FNSNF

SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG

PIERRE GILLES
DE GENNES
FONDATION POUR LA RECHERCHE

