



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Antikörperantwort und Impfschutz gegen SARS-CoV-2 im Tiermodell

Lukas Weseslindtner

Eine hochinteressante (derweil als Vorveröffentlichung verfügbare) Studie beleuchtet erstmals den Zusammenhang zwischen der nach der SARS-CoV-2 Impfung gemessenen Antikörperkonzentration und dem Ausmaß des Impfschutzes (KS Corbett et al., bioRxiv. 2021, doi: 10.1101/2021.04.20.440647).

Im Rahmen der Studie wurden Rhesus Makaken mit unterschiedlichen RNA-Impfstoffkonzentrationen (mRNA-1273, Moderna) jeweils zweimal im Abstand von 4 Wochen geimpft. Vier Wochen danach erfolgte eine Analyse der impfinduzierten Antikörperantwort, nicht nur im Blut, sondern auch im oberen und unteren Respirationstrakt, also in der Spüllösung der Nase und der Bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF). Dabei kamen mehrere Antikörpertests zur Anwendung: unterschiedliche Neutralisationstests, ein Surrogat-Neutralisationstest (ACE2-RBD-Bindungshemmtest) und diverse ELISAs. Im entscheidenden Schritt wurden die Makaken dann im Rahmen eines sogenannten „Challenge“ Experiments mit einer konstanten Virusmenge mit SARS-CoV-2 infiziert, wodurch analysiert werden konnte, inwiefern die individuelle Antikörperkonzentration die Viruskonzentration nach der Infektion beeinflusste.

Erwartungsgemäß zeigte sich bei der Antikörperbestimmung, dass die Stärke impfinduzierten Antikörperantwort von der RNA-Impfstoffdosis abhängig war (höhere Impf-RNA-Dosen induzierten höhere Antikörperkonzentrationen). Die Messung der Antikörper, die gegen das gesamte virale Spikeprotein gerichtet waren, war dabei sensitiver als die Messung mittels Neutralisationstests und Surrogat-Neutralisationstest. Dies ist insofern verständlich, da bei Weitem nicht alle Antikörper, die gegen das Spikeprotein der Impfung gebildet werden, neutralisierend wirken (also punktgenau jene Stellen des Spikeproteins blockieren, die z.B. für die Bindung des Virus an den Rezeptor der Zielzelle verantwortlich sind; siehe auch VEI 08/21). Nach der Impfung konnte allerdings nicht nur im Blut der Makaken, sondern auch in der Spüllösung der Nase und in der BALF SARS-CoV-2-spezifische Antikörper (IgG und sekretorische IgA Antikörper) nachgewiesen werden.

Durch die Verwendung abgestufter Impfstoffdosen entwickelten die Makaken also nachweislich unterschiedliche Antikörperkonzentrationen in Blut und Respirationstrakt. Als sie nun künstlich mit einer konstanten SARS-CoV-2 Dosis exponiert wurden (eine hohe Viruskonzentration wurde bei allen in die Nase und die Luftröhre eingebracht), zeigte sich, dass nach 48 Stunden alle Makaken (mit Ausnahme eines einzigen Tieres, das die höchste Impfdosis erhalten hatte) trotz des Vorhandenseins von Antikörpern eine Infektion des oberen und unteren Respirationstraktes entwickelt hatten. Bei den Makaken, die niedrige und mittlere Impfstoffdosen erhalten hatten, fand sich in der Nase sogar eine so hohe Viruskonzentration, dass sie sich von jener der nicht-geimpften Kontrollgruppe kaum unterschied. Ganz anders verhielt es sich aber im tiefen Respirationstrakt. Hier waren die Viruskonzentrationen in deutlicher Abhängigkeit von der zuvor applizierten Impfstoffdosis signifikant niedriger.

Es wurde in der Folge analysiert, welchen Einfluss die individuell vor der Infektion gemessene Antikörperkonzentration auf das Ausmaß der Virusreplikation nach der Infektion hatte. Und hier zeigte sich nun, dass die Antikörpermenge (sowohl im Blut als auch im Respirationstrakt) tatsächlich bei allen Tieren invers mit der Viruskonzentration korrelierte. Außerdem war die

inverse Korrelation zwischen Antikörpern und Viruskonzentration im tiefen Respirationstrakt wesentlich stärker ausgeprägt als im oberen.

Als man die Rhesus Makaken weiter beobachtete, stellte man fest, dass es im Verlauf von sieben Tagen nach der Infektion in der Nase zu einem langsamen und in den tiefen Atemwegen zu einem schnellen Virusabfall kam. Die Geschwindigkeit dieses Abfalls war wiederum von der zuvor verabreichten Impfstoffdosis abhängig. Bei den Makaken, die die höchste Impfstoffdosis erhalten und die höchste Antikörpermenge entwickelt hatten, war SARS-CoV-2 RNA am siebten Tag nach der Infektion sowohl in der Nase als auch tiefen Respirationstrakt überhaupt nicht mehr nachweisbar. Interessanterweise kam es bei Tieren mit einer anfänglich niedrigen Antikörperkonzentration (und einem langsameren Abfall) während dieses Zeitraumes zu einer starken „Boosterung“ der Antikörperantwort.

Im letzten Schritt des Experiments konnte außerdem die antivirale Wirkung der impfinduzierten Antikörper bewiesen werden. Die von den geimpften Makaken gebildeten IgG Antikörper wurden nämlich dann in Hamster transfundiert. Diese Tiere wurden anschließend mit SARS-CoV-2 infiziert und entwickelten durch die neutralisierende Wirkung der Antikörper nur mehr einen milden Krankheitsverlauf. Dies war in deutlichem Gegensatz zu einer Kontrollgruppe von Hamstern, die Antikörper von nicht-geimpften bzw. von nur mit sehr geringen Impfdosen geimpften Makaken erhalten hatten, und in der Folge schwer erkrankten.

Was kann man anhand dieser Ergebnisse aus dem Tiermodell nun für den Menschen ableiten?

1. In Abhängigkeit der Stärke der Antikörperantwort werden durch die SARS-CoV-2 Impfung auch sekretorische IgA und IgG Antikörper gebildet. Diese werden direkt über die Schleimhaut des Respirationstraktes ausgeschieden und verringern konzentrationsabhängig das Ausmaß der Infektion.

2. Trotz der Bildung von hohen Antikörperkonzentrationen kann es bei Exposition mit hohen Viruskonzentrationen dennoch (für kurze Zeit) zur Infektion des oberen und unteren Respirationstraktes kommen. Die Höhe der nach der Impfung gebildeten Antikörperkonzentration korreliert dann mit der Geschwindigkeit, mit der das Immunsystem die Infektion in der Folge unter Kontrolle bekommt. Je nach Ausmaß der Virusreplikation kommt es in diesem Fall zur „Boosterung“ der Antikörperantwort.
3. Die Menge der nach der Impfung im Blut gemessene Antikörper korreliert besonders gut mit dem Schutz vor einer Virusreplikation im tiefen Respirationstrakt. Im oberen Respirationstrakt ist der Zusammenhang zwischen der Antikörperkonzentration und einer Verminderung der Virusreplikation schwächer.

Diese Studienergebnisse passen hervorragend zu Beobachtungen, die man bei geimpften Personen bereits gemacht hat: Die Impfung gegen SARS-CoV-2 induziert einen hocheffektiven Schutz vor Infektionen der tiefen Atemwege mit einem schweren Krankheitsverlauf. Hierfür könnte die Antikörperkonzentration im Blut ein diagnostisches Korrelat darstellen. Asymptomatische Infektionen bzw. klinisch milde Infektionen des oberen Respirationstraktes kommen trotz vollständiger Immunisierung allerdings immer wieder vor. Ob sich das Risiko für solche asymptomatische bzw. milde Infektionen anhand der Antikörperkonzentration nach der Impfung einschätzen lässt, ist nach ersten Ergebnissen aus dem Tiermodell fraglich und muss von zukünftigen Studien beantwortet werden.