

Übersetzung des englischsprachigen Originals

“How Does a COVID mRNA Vaccine *Really* Work? an Interview with Dr. Evelyn Tichy”

erschienen in Ubiquity.acm.org, Volume 2021, Issue July 2021, Article No.: 2, pp 1–12

<https://doi.org/10.1145/3477388>

Wie funktioniert ein COVID-mRNA-Impfstoff wirklich? Ein Interview mit Dr. Evelyn Tichy

von Walter Tichy

Vorwort des Herausgebers

Die stärkste Waffe gegen COVID-19 sind Impfstoffe auf Basis von Messenger-RNA (mRNA). Der erste zur Verwendung zugelassene mRNA-Impfstoff wurde von der deutschen Firma BioNTech in Zusammenarbeit mit Pfizer entwickelt, dicht gefolgt vom (in den USA hergestellten) Moderna-Impfstoff. Diese Impfstoffe schicken ein Stück mRNA in die Zellen eines Wirts. Die mRNA weist die Zellen an, große Mengen des Spike-Proteins zu produzieren, das auch auf der Hülle des echten Coronavirus vorkommt. Das Immunsystem reagiert, indem es lernt, alles zu zerstören, was dieses Protein zeigt: Wenn das echte Virus eintrifft, greift es das Immunsystem sofort an. Über diese Wirkungsweise wurde in den Medien ausführlich berichtet. Aber wichtige Fragen bleiben offen. Wie wird mRNA tatsächlich als Transkription des Spike-produzierenden Abschnitts der Virus-RNA synthetisiert? Wie erfolgt die Auswahl und Replikation? Wie gelangt mRNA in eine Wirtszelle und wie lange bleibt sie dort? Wird es das Spike-Protein für immer produzieren? Ist es vielleicht gefährlich? Und die allergrößte Frage: Wie merkt sich das Immunsystem die Struktur des fremden Proteins, wie erkennt es den Eindringling und wie wird die Immunantwort angekurbelt? Um diese Fragen zu beantworten, bringen wir Ihnen ein Gespräch zwischen Ubiquity-Redakteur Walter Tichy und seiner Tochter Dr. Evelyn Tichy, einer Expertin für Infektionskrankheiten.

Computer waren 2001 für die Sequenzierung des menschlichen Genoms unerlässlich. Seitdem hat sich eine symbiotische Beziehung zwischen Computer und Biologie entwickelt. Sobald die Genomdaten im Computer waren, wurden sie in der Biomedizin (zum Beispiel zur Vorhersage der Proteinstruktur), der Anthropologie, der Forensik und anderen Wissenschaftszweigen verwendet. Genomische Studien haben zu Fortschritten bei der Diagnose und Behandlung von Krankheiten und zu einem besseren Verständnis der Evolution geführt. Computer sind dabei ein zentrales Werkzeug. Mehrere Informationsprozesse laufen auf natürliche Weise im Immunsystem ab: Kopieren oder Reproduzieren, Fehlerkorrektur, massiv parallele Suche, Identifikation, Herausforderung und Reaktion, Agenten, Mustervergleich, Generieren und Testen, Übersetzung und Gedächtnis.

Sehen Sie im folgenden Interview, ob Sie diese natürlichen Informationsprozesse identifizieren können.

—Peter J. Denning, Chefredakteur

Wie funktioniert ein COVID-mRNA-Impfstoff wirklich? Ein Interview mit Dr. Evelyn Tichy

von Walter Tichy

Walter Tichy: Fangen wir am Anfang an. Was ist ein Virus und warum ist es gefährlich?

Evelyn Tichy: Viren sind im Grunde mikroskopisch kleine Parasiten. Im Gegensatz zu Bakterien können sich Viren nicht selbst vermehren. Viren, die den Menschen infizieren, entführen die Zellmaschinerie des Körpers, um sich zu vermehren.

Es gibt Millionen von Virenarten. Sie kommen in fast jedem Ökosystem der Erde vor und infizieren alles von Tieren und Pflanzen bis hin zu Bakterien. Die meisten Viren, von denen Sie gehört haben, infizieren und verursachen Krankheiten beim Menschen, wie Lippenherpes (Herpes-simplex-Virus), Warzen (Papillomavirus), hämorrhagisches Ebola-Fieber (Ebolavirus), Grippe (Influenzavirus) oder Erkältung (durch mehr als 200 verschiedene Virustypen verursacht). Es gibt eine ganze Welt von Viren, die den Menschen nicht infizieren.

Eines der Dinge, die ich absolut faszinierend finde, ist, dass viele Symptome von Infektionen tatsächlich Nebenwirkungen des Immunsystems sind, das das Virus bekämpft. Wenn Sie beispielsweise infiziert sind, erhöht Ihr Immunsystem Ihre Körpertemperatur, da die Replikation vieler Viren und Bakterien temperaturempfindlich ist. Ein Fieber verlangsamt die Vermehrung einiger dieser lästigen Eindringlinge. Dies kann natürlich schrecklich schief gehen, wenn Ihre Temperatur zu hoch steigt und Ihrem Körper ernsthaften Schaden zufügt.

Viren können auch gefährlich sein, weil sie nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren und Pflanzen Krankheiten verursachen können. Sie können ansteckende Krankheiten und schwer zu kontrollierende Ernteauffälle verursachen.

WT: Bevor wir die Impfung besprechen, ist es wahrscheinlich eine gute Idee, zuerst das Immunsystem zu verstehen. Was passiert, wenn ein neues Virus in den Körper eindringt und es keine vorherige Impfung gab?

ET: In dieser Frage steckt einiges.

Eine Infektion ist wie ein Krieg zwischen dem eindringenden Virus und dem Immunsystem, das sich gegen die Infektion verteidigt. Ein Impfstoff verschafft dem Immunsystem einen Vorsprung bei der Reaktion auf die Virusinfektion. Um zu verstehen, wie dies funktioniert, beginnen wir damit, was passiert, wenn ein „neues“ Virus, das Ihr Körper noch nie zuvor begegnet oder „gesehen“ hat, in Ihren Körper einfällt. Um sich zu vermehren, muss das Virus Zugang zur Zellmaschinerie Ihres Körpers erhalten, da es nicht über die kritische Ausrüstung verfügt, um sich selbst zu replizieren. Dazu dringt das Virus in Ihre Zellen ein und entführt sie. Das heißt, es muss diese Zelle irgendwie erkennen, hineinkommen und dann die vorhandene Replikationsmaschinerie übernehmen, um Kopien von sich selbst zu erstellen. Diese neuen Kopien können dann andere Zellen, andere Wirte (Ihre Freunde und Familie, den armen Kerl, den Sie während der Busfahrt angehastet haben) und so weiter infizieren.

Zuerst dockt das Virus an Ihre Zellen an und durchquert dann die Zellmembran. Virologen nennen diese Prozesse „Anheftung“ und „viraler Eintritt“ und sie können überraschend kompliziert sein. Manche Viren infizieren nur ganz bestimmte Zelltypen in Ihrem Körper, weil sie sich nur an ganz bestimmte Proteine auf diesen Zelloberflächen anlagern können. Die Anheftung beeinflusst die Symptome der Krankheit, die das Virus verursacht. HIV beispielsweise, das AIDS-Erregervirus, infiziert nur einen ganz bestimmten Typ von Immunzellen, was letztendlich zu einer Immunsuppression führt und AIDS-Patienten anfällig für tödliche Infektionen macht, die ihr Immunsystem normalerweise problemlos abwehren würde. Wie gut sich das Virus an Ihre Zellen anheftet und in sie eindringt, ist ein wichtiger Faktor dafür, wie effektiv es infiziert.

Die Anheftung eines Virus ist auch wichtig, da sie bestimmt, welche Arten das Virus infizieren kann. „Vogelgrippe“ ist eine Art Influenzavirus, das ursprünglich Vögel, aber nicht den Menschen infiziert hat. Es mutierte, um sich sowohl an Vogel- als auch an menschliche Zellen anzuheften und ist nun in der Lage, beide zu infizieren.

Sobald sich das Virus in der Zelle befindet, entführt es die vorhandene zelluläre Maschinerie, um Kopien von sich selbst zu erstellen. Dies bedeutet, dass es viele Kopien seines genetischen Codes anfertigt, die Ribosomen Ihrer Zellen (die Fabriken Ihrer Zellen) verwendet, um die Proteinbausteine des Viruskörpers zu produzieren, neue Viruspartikel zusammenbaut und die Zelle in großer Zahl verlässt, um mehr Zellen infizieren.

Nachdem wir nun verstanden haben, was das Virus macht, wenn es in Ihren Körper eindringt, schauen wir uns an, was das Abwehrsystem Ihres Körpers (das Immunsystem) tut, um Viren zu bekämpfen und warum Ihr Immunsystem so viel schneller reagiert, wenn es einen bestimmten „Bösewicht“ schon einmal angetroffen hat.

Das Immunsystem ist erstaunlich komplex, daher werde ich nicht auf alle faszinierenden Details eingehen, aber ich gebe eine Vorstellung davon, was wir noch nicht wissen. Es gibt viel, an dem Wissenschaftler noch forschen. Jedes Mal, wenn ich mich umdrehe, scheinen sie eine weitere faszinierend clevere Komponente der Abwehr im Kampf des Körpers gegen Eindringlinge entdeckt zu haben.

Im Allgemeinen hat das Immunsystem drei Hauptverteidigungslinien.

Die erste Verteidigungslinie sind die physischen und chemischen Barrieren, die das Eindringen verhindern oder Eindringlinge töten. Dazu gehören Ihre Haut und die Schleimhäute der Atemwege und des Verdauungstraktes, die die bösen Jungs in erster Linie fernhalten. Zu den chemischen Barrieren gehören einige sehr clevere Verbindungen wie das antimikrobielle Lysozym in Ihren Tränen (ja, Ihre Tränen können Bakterien abtöten) und niedrige pH-Werte in Ihrem Magen, die die meisten Dinge abtöten, die eindringen. Natürlich haben Krankheitserreger alle möglichen intelligenten Wege gefunden, diese Abwehrkräfte zu umgehen. Wenn Sie an einer tieferen Lektüre interessiert sind, schauen Sie nach, wie das Bakterium *Helicobacter pylori*, das Magengeschwüre verursacht, die Magensäure neutralisiert.

Sobald ein Krankheitserreger die physische Barriere erfolgreich überwunden hat und in Ihren Körper eingedrungen ist, trifft er auf die zweite Verteidigungslinie: die unspezifische angeborene Immunantwort. Ich stelle mir die zweite Verteidigungslinie gerne als „Wächter“ oder „Spione“ des Immunsystems vor. Die zweite Verteidigungslinie hat zwei Aufgaben: Töte alles, was aussieht, als wäre es fremd (d. h. es ist wahrscheinlich ein Eindringling) und aktiviere die dritte Verteidigungslinie, die dann auf den jeweiligen Eindringling zielen kann. Es gibt viele verschiedene Arten von Zellen, die in der zweiten Verteidigungslinie eine Rolle spielen, um vor all den verschiedenen Arten von Eindringlingen zu schützen, denen Sie begegnen könnten – von Makrophagen über Eosinophile, Mastzellen, Endothelzellen ... – die Liste ist lang. Viele von ihnen haben sich entwickelt, um bestimmte Arten von Eindringlingen zu erkennen, zum Beispiel erkennen und töten Eosinophile parasitäre Würmer, die sog. Helminthen, sowie Protozoen, sind jedoch nicht besonders nützlich gegen Viren.

Im Allgemeinen befinden sich diese Zellen in Ihrem Blut und Gewebe und versuchen, alles abzutöten, was fremd aussieht. Phagozyten binden und verschlingen Krankheitserreger, zerlegen sie in Stücke und präsentieren den toten Eindringling dann der dritten Verteidigungslinie zum gezielten Zielen und Vernichten. Die andere sehr wichtige Eigenschaft der Zellen des angeborenen Immunsystems ist, mehr Immunzellen an den Ort der Infektion zu rekrutieren, um die Eindringlinge zu bekämpfen, was zu einer Entzündungsreaktion (Schwellung, Rötung, Schmerzen) führt. Es gibt viele wirklich interessante Forschungen darüber, wie diese Zellen zum Ort der Infektion wandern, indem sie den Konzentrationsgradienten verschiedener Chemikalien folgen, die von den Zellen in Ihrem Gewebe freigesetzt werden und Ihre Blutgefäße auskleiden.

Die dritte und letzte Verteidigungslinie wird als spezifische adaptive Immunität bezeichnet. Dies ist wahrscheinlich der Teil des Immunsystems, von dem Sie am meisten gehört haben. Es handelt sich hauptsächlich um zwei Arten von weißen Blutkörperchen (auch bekannt als Lymphozyten): B-Zellen, die Antikörper produzieren, und T-Zellen, die infizierte Zellen, beschädigte Zellen und Krebszellen abtöten (sie sind wie zelluläre Attentäter). Das adaptive Immunsystem ist spezifisch für einzelne Moleküle einzelner Krankheitserreger (daher „spezifische“ Immunität) und reagiert, obwohl es sehr stark ist, langsamer als die angeborene Immunität, da es zuerst aktiviert werden muss.

WT: B-Zellen, T-Zellen, Antikörper, Antigene – ich bin etwas verwirrt. Was machen diese Zellen?

ET: Sprechen wir zuerst über B-Zellen und Antikörper.

Antikörper sind Y-förmige Proteine, die von B-Zellen produziert werden und spezifische Moleküle auf der Oberfläche von Krankheitserregern erkennen oder chemisch daran binden (diese spezifischen Moleküle, die vom Immunsystem erkannt werden, werden oft als Antigene bezeichnet). Ein spezifischer Antikörper bindet also an ein spezifisches Antigen. Wenn ein Antikörper ein Antigen erkannt hat, kann er den Erreger entweder direkt neutralisieren (z. B. indem er Teile eines Virus blockiert, die für den Zelleintritt essentiell sind) oder den Erreger oder die infizierte Zelle für den Angriff durch die anderen Teile des Immunsystems markieren, was wir schon besprochen haben. Sobald eine B-Zelle aktiviert ist, verwendet sie einen Prozess namens klonale Expansion, um eine große Anzahl dieser spezifischen B-Zellen gegen dieses spezifische Antigen zu erzeugen – ähnlich wie beim Aufbau einer Armee, die sehr effizient gegen einen ganz bestimmten Feind ist.

Menschliche Antikörper werden in fünf Typen eingeteilt: IgG, IgM, IgA, IgE und IgD (Ig = Immunglobulin = Antikörper). Obwohl jeder von diesen darauf ausgelegt ist, auf unterschiedliche Situationen zu reagieren, ist der häufigste Typ in Ihrem Blutkreislauf IgG, das etwa 70 bis 75 Prozent der menschlichen Antikörper ausmacht.

Die Aufgabe der T-Zellen besteht darin, virusinfizierte Zellen zu zerstören, d. h. diejenigen Zellen Ihres Körpers, die von den Viren entführt wurden, sowie krebsartige oder beschädigte Zellen. Diese Funktion übernehmen sogenannte „Killer-T-Zellen“, die aktiviert werden, wenn ihnen ein Fragment des Erregers präsentiert wird, z.B. durch eine B-Zelle oder einen dendritische Zell-Wächter der zweiten Verteidigungslinie. T-Zellen spüren dann die vom Virus infizierten Zellen auf und setzen Zytotoxine frei, die zum programmierten Zelltod der infizierten Zelle führen. Wie B-Zellen vermehren sich T-Zellen, sobald sie aktiviert sind, um eine große „Armee“ zu bilden, die nur diesen spezifischen Feind angreifen kann. Es gibt alle möglichen anderen Arten von T-Zellen, wie T-Helferzellen, die diese Funktion regulieren und verstärken, aber im Grunde veranlassen T-Zellen infizierte, krebsartige oder beschädigte Zellen, Selbstmord zu begehen, um weitere Schäden oder Infektionen zu verhindern.

Das adaptive Immunsystem, bestehend aus B- und T-Zellen, reagiert vergleichsweise langsam, wenn ein neuer Erreger das erste Mal in den Körper eindringt, vor allem, weil es aktiviert werden muss und dann sein Zellheer aufbauen muss. Das Fantastische ist jedoch, dass es sehr schnell und entschlossen reagieren kann, wenn es schon einmal einen bestimmten Eindringling gesehen hat. Dies wird als „Gedächtnis“ des Immunsystems bezeichnet und ist eine Funktion, die wir nutzen, um mit Impfstoffen Immunität zu erzeugen. Wenn das adaptive Immunsystem den Eindringling also schon einmal „gesehen“ hat (entweder als Impfstoff oder weil Sie von dem selben Erreger als Kind infiziert wurden und ihn besiegt haben), kann es schnell und mit überwältigender Stärke reagieren und verhindern, dass die Infektion Fuß fasst. Ich stelle mir das adaptive Immunsystem gerne als die „großen Kanonen“ vor: Es braucht Zeit, um sie vorzubereiten, aber sie sind unglaublich effektiv, besonders wenn sie bereit stehen, auf den richtigen Feind vorbereitet sind und warten.

Nun, diese Analogie der drei Verteidigungslinien als „Armee“ des Immunsystems ist im Vergleich zur Realität sehr simpel. Tatsächlich ist das Immunsystem eher ein Netz miteinander verbundener Kaskaden, das die Stärke und Spezifität seiner Reaktion ständig

moduliert. Schließlich macht es keinen Sinn, die Panzerbrigade einzusetzen, wenn Sie von Kampffjets angegriffen werden. Das Immunsystem muss sich auch zurückziehen können, wenn die Eindringlinge tot sind.

WT: Mehrmals wurde erwähnt, dass Eindringlinge erkannt werden und an sie gebunden wird. Wie funktioniert das? Wenn der Körper einen Eindringling noch nie gesehen hat, wie erkennt er ihn dann?

ET: Das Erkennen von „Selbst“ und „Nicht-Selbst“ ist eine der wirklich interessanten Fragen in der Immunologie. Wenn dies schief geht, d.h. wenn der Körper „Selbst“ fälschlicherweise für „Nicht-Selbst“ oder fremd hält, kann daraus eine sogenannten Autoimmunerkrankung resultieren, bei der das Immunsystem den Körper angreift.

Die Selbstidentifizierung basiert auf einer Gruppe von Identifizierungsmolekülen, die als menschliches Leukozytenantigen (HLA) oder Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) bezeichnet werden. Diese fungieren als Kennzeichnungs-Etiketten. Sie befinden sich auf der Oberfläche aller Zellen Ihres Körpers in einer für Sie fast einzigartigen Kombination. Jede Zelle mit Molekülen auf ihrer Oberfläche, die nicht mit Ihrem HLA identisch sind, wird vom Immunsystem als fremd erkannt und zerstört. Diese Zellen können von einem unpassenden, transplantierten Organ oder Ihren eigenen Zellen stammen, die Viren ausstoßen. B-Zellen, die Antikörper produzieren, können Eindringlinge direkt erkennen, aber T-Zellen brauchen die Hilfe von Antigen-präsentierenden Zellen. (Erinnern Sie sich an unsere "Wächter"-Zellen von früher? Diese Rolle können auch B-Zellen und dendritische Zellen spielen). Antigen-präsentierende Zellen kombinieren ihre eigenen HLA-Moleküle mit Fragmenten des Eindringlings. Diese Kombination aus HLA-Molekülen und fremden Antigenfragmenten wird auf der Zelloberfläche präsentiert. Eine T-Zelle mit einem passenden Rezeptor auf ihrer Oberfläche kann die HLA-Moleküle binden, die das Fremdfragment präsentieren, wie ein Schlüssel, der in ein Schloss passt. Dadurch wird die T-Zelle aktiviert, die dann die Eindringlinge bekämpfen kann.

WT: Wie erhalten die T-Zelle den passenden Rezeptor, der das HLA-Molekül und das „fremde“ Fragment „sehen“ kann, und wie bekommen B-Zellen die Rezeptoren, um Antigene direkt zu erkennen?

ET: Sowohl die B-Zell- als auch die T-Zell-Rezeptor-Diversität wird zufällig generiert. Das bedeutet, dass B- und T-Zellen mit Rezeptoren, die an unbekannte, zukünftige Antigene binden können, bereits in Ihrem Körper vorhanden sind. Die Zahl der möglichen Rezeptoren ist groß: ca. 3×10^{11} Kombinationen sind möglich. Diese Vielfalt ermöglicht die Erkennung von Antigenen von fast allen Krankheitserregern, einschließlich Bakterien, Viren, Parasiten, Würmern und einigen Krebszellen. Es ist das bestimmende Merkmal des adaptiven Immunsystems.

Durch zufällige Erzeugung werden auch Antigenrezeptoren produziert, die an Ihre eigenen Zellen binden. Das adaptive Immunsystem muss diese Zellen eliminieren, um zu verhindern, dass Ihr Immunsystem Ihren eigenen Körper angreift. Dies geschieht in der Thymusdrüse, wo die T-Zellen, die auf "Selbst" reagieren, in einem als negative Selektion bezeichneten Prozess abgetötet werden. T-Zellen werden auch einer positiven Selektion unterzogen, um

sicherzustellen, dass sie in der Lage sind, "Selbst" zu erkennen. Alle Zellen, die "Selbst" nicht erkennen, werden ebenfalls abgetötet.

Wenn Sie mehr über den Generierungsprozess erfahren möchten, lesen Sie den Wikipedia-Artikel zu "V(D)J-Rekombination" oder diesen [Artikel](#).

WT: Das klingt sehr nach Generieren und Testen in der Informatik: Zufällig mögliche Kandidaten generieren und dann diejenigen auswählen, die funktionieren. Was passiert, nachdem ein Virus abgewehrt wurde und das Immunsystem in einen Wartezustand übergeht? Wie erinnert es sich an das Virus?

ET: Einige der B-Zellen verwandeln sich in Gedächtniszellen. Gedächtniszellen zirkulieren im Körper und warten darauf, dass Eindringlinge, die sie zuvor gesehen haben, wieder auftauchen. Wenn dies passiert (z.B. wenn Sie zum zweiten Mal Windpocken ausgesetzt sind oder wenn Sie einem Virus ausgesetzt sind, gegen das Sie geimpft wurden), treten sie in Aktion und durchlaufen schnell eine klonale Expansion, um eine Armee spezifischer Immunzellen zu bilden, die den Eindringling abwehren, bevor er Fuß fassen kann. Infolgedessen bekommen Sie die Symptome von Windpocken nicht ein zweites Mal, weil Ihr Immunsystem sie abgewehrt hat, bevor Sie überhaupt bemerkt haben, dass Sie möglicherweise krank sind. Zur Gedächtnisfunktion des Immunsystems wird viel geforscht. Obwohl wir zum Beispiel wissen, dass die Gedächtnis-Immunantwort viel stärker ist als die anfängliche, primäre Reaktion, sind sich Wissenschaftler immer noch nicht sicher, warum einige Impfstoffe zu einem stärkeren Gedächtnis führen als andere.

WT: Wie funktioniert ein "traditioneller" Impfstoff wie die Grippeimpfung?

ET: Die Grundidee eines Impfstoffs besteht darin, eine Immunität gegen einen bestimmten Virus zu erzeugen. Impfstoffe tun dies, indem sie dem Immunsystem eine harmlose Version dieses Eindringlings präsentieren, die die zweite und dritte Verteidigungslinie des Immunsystems aktiviert und Gedächtniszellen erzeugt.

Wenn Sie dann mit der eigentlichen, schädlichen Version dieses Virus infiziert sind, kann Ihr Immunsystem schneller und mit überwältigender Kraft reagieren und die Bedrohung beseitigen, bevor das Virus sich in großer Zahl replizieren und die Symptome der damit verbundenen Krankheit verursachen kann. Grundsätzlich geben Impfstoffe Ihrem Immunsystem einen Vorsprung, damit es die Infektion beseitigen kann, bevor sie wirklich beginnt. Wenn wir unsere Armeenalogie von früher überdenken, stellt ein Impfstoff sicher, dass Ihr Immunsystem den Feind schon einmal gesehen hat, weiß, wie man ihn besiegt, die richtigen Waffen im Voraus gebaut hat und schnell reagieren kann.

WT: Wie lange überleben Immunzellen? Die Zellen des Körpers werden etwa alle sieben Jahre ersetzt.

ET: Nun, das hängt von der Art der Immunzellen ab, aber im Allgemeinen überleben sie Wochen bis Jahrzehnte (im Fall von Gedächtniszellen). Wie und wie lange Gedächtniszellen genau überleben, ist noch nicht vollständig geklärt.

WT: Es gibt viele verschiedene Arten von COVID-19-Impfstoffen und einige von ihnen scheinen besser zu sein als andere. Wieso das?

ET: Es gibt viele verschiedene Arten von Impfstoffen. Der weltweit erste Impfstoff war der Pockenimpfstoff des englischen Arztes Edward Jenner. Pocken sind eine extrem gefährliche und hochansteckende Krankheit, bei deren Ausbruch etwa 10 Prozent der Bevölkerung sterben würde (in Städten bis zu 20 Prozent). Jenner postulierte, dass Melkerinnen, die im Allgemeinen gegen Pocken immun waren, aufgrund ihrer Infektion mit Kuhpocken (einer Krankheit ähnlich der Pocken, aber viel weniger virulent) geschützt waren. Jenner testete diese Hypothese, indem er den 8-jährigen Sohn seines Gärtners, James Phipps, zusammen mit 23 anderen Testpersonen mit Eiter aus Kuhpockenblasen infizierte und sie dann infektiösen Pockenproben aussetzte. Dies wird als natürlicher Lebendimpfstoff bezeichnet.

Impfstoffe verhindern viele Millionen Krankheiten und retten jedes Jahr zahlreiche Leben. Moderne Impfstoffe gibt es in vielen Formen und erfordern im Allgemeinen viele Jahre der Entwicklung und strenge klinische Tests. Werfen wir einen Blick auf einige der Impfstoffe, von denen Sie vielleicht gehört haben.

(Hier sind einige hervorragende Illustrationen zur Funktionsweise von [Impfstoffen](#). Laden Sie sie herunter und konsultieren Sie sie, während Sie den folgenden Text lesen.)

- **Inaktivierte Lebendimpfstoffe.** Inaktivierte Impfstoffe verwenden die abgetötete Version des Bakteriums oder Virus. Sie erzeugen keine so starke Immunität wie Lebendimpfstoffe, daher können im Laufe der Zeit mehrere Dosen (Auffrischimpfung) erforderlich sein, um die Immunität aufrechtzuerhalten.
Beispielimpfstoffe: Hepatitis A, Tollwut, COVID-19 (Sinopharm), COVID-19 (SinoVac), COVID-19 (Covaxin)
- **Attenuierte Lebendimpfstoffe.** Abgeschwächte Impfstoffe werden hergestellt, indem die Virulenz des Bakteriums oder Virus verringert wird, d. h. die Fähigkeit, dem Wirt (d. h. Ihnen und mir) Schaden zuzufügen. Im Allgemeinen erzeugen attenuierte Impfstoffe eine stärkere und dauerhaftere Immunantwort als inaktivierte Impfstoffe mit einem schnellen Einsetzen der Immunität.
Beispielimpfstoffe: Masern, Mumps und Röteln (MMR), Tuberkulose, Gelbfieber, Windpocken, Pocken (nur moderner Impfstoff)
- **Untereinheits-, rekombinante, Polysaccharid- und Konjugatimpfstoffe.** Diese Impfstoffe verwenden kleine Teile des Bakteriums oder Virus, wie Proteine, Zucker oder Teile des viralen Kapsids, um die Immunantwort zu aktivieren. Da sie bestimmte Teile des Krankheitserregers verwenden, rufen sie eine starke Immunantwort hervor, die auf Schlüsselteile des Virus ausgerichtet ist. Sie erfordern jedoch oft Booster-Impfungen.
Beispielimpfstoffe: Hepatitis B, Humanes Papillomavirus (HPV), Keuchhusten, Meningitis
- **Toxoid-Impfstoffe.** Toxoid-Impfstoffe schaffen eine Immunität gegen das vom Erreger produzierte Toxin. Das Immunsystem richtet sich gegen das Toxin selbst, nicht gegen

den Erreger, der das Toxin produziert.
Beispielimpfstoffe: Tetanus, Diphtherie

- mRNA-Impfstoffe. mRNA-Impfstoffe sind eine neue Art von Impfstoffen, aber Forscher untersuchen und arbeiten seit Jahrzehnten damit. mRNA-Impfstoffe bestehen aus Botenstoff-Ribonukleinsäure (mRNA), dem genetischen Material für die Komponente, die das Immunsystem auslöst (das Antigen). Die mRNA weist die Zellen Ihres Körpers (z. B. die Muskelzellen an der Injektionsstelle) an, große Mengen des Antigens zu produzieren, das dann eine Immunantwort auslöst. Die Immunantwort zerstört die Antigen-produzierende Zelle und die mRNA, die im ursprünglichen Impfstoff enthalten ist (mRNA ist instabil und wird auch von selbst abgebaut). Das Großartige an mRNA-Impfstoffen ist, dass bei der geimpften Person kein Krankheitsrisiko besteht, da nur ein kleiner Teil des Virus injiziert wird.
Beispielimpfstoffe: COVID-19 (Pfizer/BioNTech) und COVID-19 (Moderna)
- Virale Vektorimpfstoffe. Virale Vektorimpfstoffe verwenden ein anderes, harmloses Virus, um den genetischen Code für die Komponente zu liefern, die das Immunsystem auslöst (das Antigen), anstelle des Virus oder Antigens selbst. Durch die Infektion von Zellen und die Anweisung, große Mengen Antigen herzustellen, wird eine Immunantwort ausgelöst. Damit ahmt der Impfstoff nach, was bei einer natürlichen Infektion mit bestimmten Krankheitserregern – insbesondere Viren – passiert. Dieser Impfstoff hat den Vorteil, dass er eine starke Immunantwort durch T-Zellen sowie die Produktion von Antikörpern durch B-Zellen auslöst.
Beispielimpfstoffe: COVID-19 (Oxford/Astrazeneca), COVID-19 (Johnson & Johnson), COVID-19 (Sputnik V), Zaire-Ebolavirus rVSV-ZEBOV

WT: Ist ein mRNA-Impfstoff gefährlicher als ein herkömmlicher Impfstoff? Kann ich mich anstecken? Wie lange bleibt es im Körper? Wird die mRNA repliziert?

ET: Ein mRNA-Impfstoff ist viel weniger gefährlich als ein herkömmlicher Lebendimpfstoff, da kein Virus injiziert wird, sodass man sich nicht anstecken kann.

mRNA ist im Allgemeinen ziemlich instabil. Tatsächlich war eines der kniffligen Probleme bei der Entwicklung dieser Impfstoffe die Instabilität der mRNA. Wenn Sie im Labor nicht aufpassen, zersetzt sich mRNA innerhalb von Minuten bis Stunden. Als Impfstoff muss mRNA geschützt werden, indem sie in eine winzige Hülle eingeschlossen wird, und sie muss gekühlt werden, um eine Zersetzung zu verhindern. Die Schale hilft auch beim Eindringen in Zellen. Im Körper wird mRNA durch normale zelluläre Prozesse abgebaut. Seine in-vivo-Halbwertszeit kann durch die Verwendung verschiedener Modifikationen und Verabreichungsmethoden reguliert werden.

mRNA wird im Allgemeinen nicht repliziert. Es dient als eine Folge von Anweisungen zur Herstellung von Proteinen; in diesem Fall das SARS-CoV-2-Spike-Proteins. Die Zellen, die die virale mRNA enthalten, werden letztendlich vom Immunsystem abgetötet, weil sie das Spike- oder Stachel-Protein produzieren, das ein fremdes Protein ist. Infolgedessen ist die virale mRNA wahrscheinlich innerhalb weniger Tage vollständig aus Ihrem Organismus verschwunden.

WT: Wie wird ein mRNA-Impfstoff hergestellt?

ET: Einer der großen Vorteile von mRNA-Impfstoffen ist ihr Potenzial für eine schnelle, kostengünstige und skalierbare Herstellung. Dies liegt daran, dass mRNA künstlich hergestellt werden kann, ohne menschliche Zelllinien zu benötigen.

Die Herstellung funktioniert grob wie folgt. Zuerst muss das Gen identifiziert werden, das das Stachel-Protein produziert. Eine Möglichkeit besteht darin, Zellen mit Teilen des genetischen Materials des Virus zu infizieren, bis eine Zelle auftaucht, die das Stachel-Protein erzeugt. Wenn wir den genetischen Code des Virus kennen, können wir die einzelnen Gene durch die Suche nach „STOP“- und „START“-Sequenzen identifizieren und (teilweise) die Struktur der codierten Proteine aus der genetischen Sequenz vorhersagen¹. Als nächstes muss die mRNA modifiziert werden, um sie stabiler zu machen. In diesem Schritt werden Schutzkappen für die Enden der mRNA-Sequenz entworfen. (Heutzutage wird diese Konstruktionsarbeit am Computer erledigt, aber ich für meinen Teil habe es noch mit Papier und Bleistift gelernt.) Als nächstes synthetisiert man die neue, angepasste mRNA im Labor. Techniken zur Herstellung großer Mengen mRNA werden seit vielen Jahren von Molekularbiologen auf der ganzen Welt eingesetzt. Für kleine Mengen kann man die benötigten Chemikalien zur Lieferung am nächsten Tag bestellen. Schließlich werden die synthetisierten mRNA-Moleküle in Lipid-Nanopartikel oder andere Schutzhüllen eingeschlossen.

WT: Wenn man eine Impfung erhält, können Fieber, Schwellungen und Schmerzen an der Einstichstelle der Nadel auftreten. Ist das ein schlechtes Zeichen?

ET: Nein, das ist tatsächlich ein Zeichen dafür, dass Ihr Immunsystem seine Arbeit macht! Die Schwellung und der Schmerz sind darauf zurückzuführen, dass all diese Immunzellen der zweiten Verteidigungslinie zur Injektionsstelle eilen. Eine erhöhte Durchblutung erleichtert es dem Immunsystem, seine Armee ins Feld zu bringen. Wie bereits erwähnt, erhöht der Körper seine Kerntemperatur, um die Eindringlinge abzutöten (einige von ihnen können bei höheren Temperaturen nicht überleben oder sich nicht vermehren).

Davon abgesehen hat eine sehr kleine Anzahl von Menschen Nebenwirkungen auf einige Impfstoffe oder deren Bestandteile. Das Risiko einer schwerwiegenden Nebenwirkung eines modernen Impfstoffs ist unglaublich gering und im Fall des Coronavirus viel geringer als das Risiko, durch eine Ansteckung mit dem Virus bleibende Schäden oder den Tod zu erleiden.

WT: Viele Leute haben Angst, dass Impfungen Autismus verursachen. Ist das wahr?

ET: Nein. Das sind komplett Fake News! Der Mythos, dass Impfstoffe Autismus verursachen, basiert auf einem betrügerischen und völlig diskreditierten Forschungspapier des britischen

¹ Es gibt hierzu einige wirklich spannende Entwicklungen an der Schnittstelle zwischen Biochemie und Informatik. Die Fähigkeit, die Struktur eines Proteins anhand seiner Sequenz genau vorherzusagen, reduziert die für die Strukturbestimmung benötigte Zeit von möglicherweise mehreren Jahren auf Stunden. Das bedeutet, dass wir uns als Biochemiker auf das Studium der Funktion des Proteins konzentrieren können, anstatt unsere Zeit damit zu verbringen, Kristalle für die Analyse am Synchrotron zu züchten.

Gastroenterologen Andrew Wakefield. Es verknüpft den Impfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) mit Entwicklungsstörungen bei Kindern und wurde 1998 veröffentlicht. Der Betrug wurde 2004 vom Journalisten Brian Deere aufgedeckt und wird von einigen als die schädlichste medizinische Falschmeldung des 20. Jahrhunderts angesehen. Wakefield verlor seine medizinische Zulassung und sein Artikel wurde von Lancet zurückgezogen².

Mehrere andere große Studien wurden durchgeführt, um die Behauptungen von Herrn Wakefield zu untersuchen, und keine von ihnen fand einen Zusammenhang zwischen Impfstoffen und Autismus.

Ich selbst hatte meine COVID-19-Impfung, sobald ich an der Reihe war.

WT: Alle paar Monate taucht eine neue Coronavirus-Variante auf und sie scheinen immer gefährlicher zu werden. Warum mutiert das Virus so schnell und was bedeutet das für Impfungen?

ET: Tatsächlich ist dies nicht der Fall. Im Großen und Ganzen mutiert dieses Coronavirus nicht so schnell wie es könnte, und erzeugt Mutationen mit etwa der Hälfte der Rate des Influenzavirus und etwa einem Viertel der Rate von HIV. Dies ist wahrscheinlich auf das Vorhandensein eines sogenannten Korrektorenzyms zurückzuführen, das während der viralen RNA-Replikation auf Fehler (also Mutationen) prüft. Das Problem ist natürlich, dass Millionen von Menschen infiziert wurden. Obwohl wir Glück haben, dass dieses Virus vergleichsweise langsam mutiert, bedeutet die bloße Anzahl von Infektionen, dass wir weiterhin gefährliche Mutationen sehen werden.

Mutationen können aus verschiedenen Gründen gefährlich sein: Entweder weil die direkte Wirkung der Mutation das Virus ansteckender macht (zum Beispiel Mutationen, die es dem Virus erleichtern, in menschliche Zellen einzudringen), oder weil die Mutation die Wirksamkeit unserer Impfstoffe verringert. Dies kann passieren, wenn der vom Immunsystem erkannte Teil des Virus (das Antigen) mutiert und anders aussieht, so dass die Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung geringer ist. Zurück zu unserer Schlüssel-Schloss-Analogie: Unser passgenauer Schlüssel hat seine Form verändert und passt schlecht oder gar nicht. Die Wirksamkeit von Impfstoffen nimmt ab, je nachdem, wie schlecht diese Übereinstimmung ist, weshalb wir oft von einer prozentualen Wirksamkeit von Impfstoffen gegen Virusvarianten sprechen.

Mit fortschreitender Pandemie werden weiterhin gefährliche Mutationen auftauchen und die ursprünglichen, weniger schädlichen Varianten verdrängen, weshalb wir so schnell wie möglich impfen und die Fallzahlen senken müssen, nur um die Wahrscheinlichkeit für Mutationen zu verringern.

WT: Es gibt Spekulationen, dass das Virus, das COVID-19 verursacht, auf einem Markt in Wuhan von Tieren auf Menschen übersprungen ist. Wie funktioniert das?

² Mehr Information darüber: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c696>

ET: Wir wissen nicht genau, woher das Coronavirus genau stammt. Wir verstehen jedoch, wie Viren von tierischen auf menschliche Wirte überspringen können (z. B. Vogelgrippe, die durch das Vogelgrippevirus verursacht wird).

Im Allgemeinen infizieren menschliche Influenzaviren den Menschen und ursprünglich infizierten Vogelgrippeviren Vögel. Beide können jedoch Schweine infizieren. Wird ein Schwein von beiden Viren gleichzeitig infiziert, kann es zu einer sogenannten „Antigenverschiebung“ kommen: Die Viren können ihr Erbgut bei der Vermehrung vermischen. Dies wird als "Reassortment" bezeichnet und kann zu einem neuen Influenzavirus-Subtyp führen, der die meisten seiner Gene vom menschlichen Influenzavirus und einige vom Vogelvirus hat. Es kann auch passieren, dass das Vogelvirus mutiert, um den Menschen zu infizieren, was der heutigen Vogelgrippe gelungen ist.

Wenn wir Pech haben, ist dieses neue Virus ansteckender und verursacht schwerere Symptome als das ursprüngliche menschliche Influenzavirus, während es dem Gedächtnis unseres Immunsystems „unbekannt“ ist – eine gefährliche Kombination.

WT: Danke, Evelyn, für dieses sehr informative Interview!

Biographien:

Evelyn Tichy ist eine internationale Expertin für öffentliche Gesundheit und Infektionskrankheiten, die für einen der größten deutschen Anbieter von COVID-Tests arbeitet. Zuvor war sie bei der WHO tätig, um die Reaktion auf die Ebola-Krise zu bewerten. Sie erhielt einen Ph.D. (Dokortitel) in Biochemie von der University of Cambridge, UK, und ein Diplom in Mikrobiologie, Virologie und Immunologie von der Universität Tübingen, Deutschland. In ihrer Freizeit beschäftigt sich Evelyn mit Ruderbooten.

Walter Tichy ist seit 1986 Professor für Informatik am Karlsruher Institut für Technologie in Karlsruhe. Seine Forschungsinteressen umfassen Software Engineering, Parallel Computing und Künstliche Intelligenz. Er ist vor allem für seine Arbeit im Software-Konfigurationsmanagement und empirische Studien an Programmierern bekannt. Vor Karlsruhe war er Assistant Professor an der Purdue University. Er erhielt einen Ph.D. und einen Master of Science in Informatik von der Carnegie-Mellon University in Pittsburgh. In seiner Freizeit spielt er seinen Flügel.