

Herzlich Willkommen!

Hier unser vierte Newsletter, mit dem Schwerpunkt der aktuellen Studienlage, anhand einer etwas ausführlicheren Übersetzung der Meta-Studie SARS-CoV-2 Epitope und humane T-Zellen: die adaptive Immunantwort gegen COVID-19 vom Mai 2021 des von uns hoch geschätzten La Jolla Institute for Immunology.

Inhalt dieses Newsletters:

1. Nachtrag zum Veranstaltungshinweis vom 26.06.
2. Zusammenfassung der Studienlage zur Immunität gegen SARS-CoV-2

1. Nachtrag zum Veranstaltungshinweis vom 26.06.

„Prof. John P.A. Ioannidis talk on ‘COVID-19 epidemiology: risks, measures, and ending the pandemic’“

Am Samstag den 26. Juni hat Professor Ioannidis an der Universität Salzburg einen Vortrag (in englischer Sprache) über die SARS-CoV-2-Epidemie gehalten. Von Bergamo bis heute.

Wir möchten für diesen Vortrag eine unbedingte Empfehlung aussprechen diesen anzusehen!

Der Link im letzten Newsletter war für die Live-Veranstaltung mit Chat-Funktion und funktioniert dementsprechend nicht mehr. Die Aufzeichnung des ein-dreiviertel-stündigen Vortrags inkl. ausgiebiger Fragenbeantwortung ist u.a. hier zu finden: https://www.youtube.com/watch?v=B_ehqHQOBO0

2. Zusammenfassung der Studienlage zur Immunität gegen SARS-CoV-2

Studie von Alba Grifoni, John Sidney, Randi Vita, Bjoern Peters, Shane Crotty, Daniela Weiskopf, Alessandro Sette, Center for Infectious Disease and Vaccine Research, La Jolla Institute for Immunology (LJI), La Jolla, Kalifornien, USA:

„SARS-CoV-2 Human T cell Epitopes: adaptive immune response against COVID-19“

„SARS-CoV-2 Epitope und humane T-Zellen: die adaptive Immunantwort gegen COVID-19“
– veröffentlicht in: Cell Host and Microbe <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.010>

Diese Übersichtsstudie vom Mai dieses Jahres ist eine umfassende Übersicht über den Forschungsstand der weltweiten Studien zur Immunität gegen SARS-CoV-2. Die Aussagen sind nahezu durchweg positiv:

- das menschliche Immunsystem ist prinzipiell auf Viren wie SARS-CoV-2 und auf die Verhinderung der ungebremsten Verbreitung vorbereitet
- es gibt eine breite und robuste Antwort des menschlichen Immunsystems auf T-Zellenbasis gegen SARS-CoV-2
- die Immunantwort wird aufgrund Ihrer Entstehung, Wirkweise und Eigenschaften ebenso wie bei den derzeitigen auch bei künftigen Varianten des Virus, also von Alpha bis Omega, funktionieren.
- Die Fähigkeit des Immunsystems zur Reaktion hat einen größeren Einfluss auf den Krankheitsverlauf nach einer Infektion als das Virus selber.

Es gibt eine grundlegende, breite und robuste Antwort des menschlichen Immunsystems auf T-Zellenbasis gegen SARS-CoV-2, die aufgrund Ihrer Entstehung auch auf die derzeitigen und künftigen Varianten des Virus, also von Alpha bis Omega, funktionieren wird.

Die 25 Studien (acht Studien, die wir auf unserer Seite [Studien](#) aufführen und 17 weitere) werden auf wissenschaftlicher Ebene mit höchstem Anspruch untersucht, und nicht wie bei uns anhand der ermittelten Anteile an Kreuzimmunität dargestellt. Die Aussagen sind daher zurückhaltender (wie es die wissenschaftliche Sprache ohnehin ist) aber bei genauer Betrachtung fundamental als auf unserer Webseite.

Wir haben die wesentlichen Teile und die Kernaussagen übersetzt und zwischen den Zitaten (die in der Original-Reihenfolge der Studie wiedergegeben sind) Abschnittsüberschriften eingefügt, sowie einige Anmerkungen und Zusammenfassungen von Kernaussagen. Alle Links und Erläuterungen in eckigen Klammern im Text sind von uns.

Einleitung

„Untersuchungen von humanen CD4 und CD8 T-Zellen haben gezeigt, dass diese gut 1400 verschiedene [Epitope](#) [=Peptid-Strukturen] des SARS-CoV-2 identifizieren können. Diese bemerkenswerte Breite des Repertoires an Epitope-Erkennung hat Auswirkungen auf die [...] Kreuzreaktivität und für die Immunevasion [=Immundefucht] durch SARS-CoV-2 Varianten.“

„Wir konzentrieren uns hier auf 25 Studien und deren Ergebnisse zur Katalogisierung und Beschreibung von SARS-CoV-2-Epitopen, die von menschlichen T-Zellen erkannt werden.“

Grundsätzliches

„Nach klassischer Lehrbuchdefinition ist „ein T-Zell-Epitop ein kurzes Peptid, dessen Struktur von einem Antigen-Protein bestimmt wird. Es bindet an ein [MHC-Molekül](#) und wird von einer bestimmten T-Zelle erkannt.“ Und: „Die Teile komplexer Antigene, die spezifisch von Lymphozyten erkannt werden, werden als [Determinanten](#) oder Epitope bezeichnet.““

„Jedes [Antigen](#) wird innerhalb einer Population von jedem Mensch in unterschiedlichem Maße erkannt. Das Konzept der [Immundominanz](#) bezieht sich darauf, wie stark ein bestimmtes Antigen erkannt wird, entweder in einem bestimmten [Assay](#) [d.h. einer Testprobe], einem Individuum oder einer Population, während sich die Immunprävalenz darauf bezieht, wie häufig das Antigen in einer bestimmten Population erkannt wird. Die beiden Begriffe Immunprävalenz und Immundominanz werden in der Praxis häufig als gleichbedeutend verwendet.“

„Die Immundominanz und Immunprävalenz innerhalb eines gegebenen Antigens gibt an, wie häufig und zuverlässig ein bestimmtes Epitop unter Berücksichtigung aller im Antigen enthaltenen möglichen Peptidepitope erkannt wird.“

Testmethoden

„Für den Nachweis oder die Expansion von T-Zellen gibt es eine Reihe verschiedener Methoden, die von der Stimulation mit ganzen Antigenen oder Antigenfragmenten bis hin zur Verwendung von Peptidpools oder isolierten Einzelpeptiden reichen. Es ist jedoch bekannt, dass die [in vitro](#)-Restimulation den Phänotyp und/oder die relative Häufigkeit der antwortenden T-Zellen erheblich verändert.“

Anmerkung: die Testmethode hat damit einen Einfluss auf das Testergebnis.

„Daher ist es vorzuziehen, T-Zellen wann immer möglich [ex vivo](#) zu testen. Es stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Assay-[Proben-] Methoden zur Verfügung, um spezifische T-Zell-Antworten zu untersuchen. Die verwendeten Methoden umfassen AIM, Degranulation, Proliferation, ELISA, ELISpot, ICS, Zytotoxizität und Multimer-basierte Assays.“

Einschränkungen und Probleme der Tests

„Ein Problem, das bei ELISpot- und ICS- und verwandten Assays auftritt, ist, dass sie zwar per Definition T-Zellen identifizieren, die zu einer funktionellen Antwort fähig sind, aber (ebenfalls per Definition) nur T-Zellen nachweisen, die das zu untersuchende Zytokin produzieren; daher sind sie "blind" für T-Zellen, die andere Zytokine produzieren oder die innerhalb des Zeitfensters des Assays keine Zytokine in großen Mengen produzieren.“

„Dementsprechend wird häufig beobachtet, dass AIM- und Tetramer-Assays eine höhere Sensitivität aufweisen, da sie im Vergleich zu ELISpot-Assays eine größere Anzahl von T-Zellen erkennen.“

„Umgekehrt könnten T-Zellen, die von Tetrameren erfasst werden, nicht-funktional oder erschöpft sein und daher die zelluläre Antwort, die für die Immunität und die Infektionskontrolle relevant ist, überschätzen. Für SARS-CoV-2 wurde jedoch beobachtet, dass CD8-T-Zellen, die durch [HLA-Multimere](#) in COVID-19-Probanden identifiziert wurden, funktional und nicht erschöpft sind.“

„Zusammenfassend lässt sich sagen, dass [in den Studien] eine Vielzahl von Epitop-Screening- und Assay-Strategien verwendet wurden, die jeweils ihre eigenen Merkmale und potenziellen Vor- und Nachteile haben.“

Studienergebnisse

„Mehrere Studien haben Unterschiede zwischen den infizierten und den nicht exponierten Kohorten analysiert, und zwar auch im Zusammenhang mit der potenziellen Kreuzreaktivität von SARS-CoV-2-Epitopen mit homologen Sequenzen von Erkältungs-Coronaviren oder anderen Viren. Es besteht eine beträchtliche [Heterogenität](#) bei SARS-CoV-2-Infektionen und den Immunreaktionen, und dies in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung, ethnischer Zugehörigkeit, Komorbiditäten und Zeit seit Auftreten der Symptome. Bis heute ist von den Studien noch nicht beantwortet, ob die Unterschiede in den Epitopen in Zusammenhang zu diesen Variablen stehen.“

Das neuartige Coronavirus ist für die T-Zellen nicht besonders neuartig und wird im Schnitt an einigen dutzend Stellen (Epitopen) erkannt

„Es wurden insgesamt 1434 verschiedene, nicht [redundante](#), Epitope identifiziert [„die sich aus 382 CD4 und 1052 CD8-Epitopen zusammensetzen“], wobei die 10 wichtigsten Antigene 86 % der Gesamtzahl ausmachen. In diesen 10 Antigenen wird ein [Median](#) von 87 Epitopen erkannt.“

„Die Daten zeigen, dass sich T-Zell-Antworten gegen eine Vielzahl von Antigenen richten, wobei strukturelle Antigene vollständig, und andere Proteine wie nsp3, nsp12, ORF3a und ORF8 zuverlässig erkannt werden.“

„Darüber hinaus zeigen die Daten dass jedes Individuum nach vorsichtigen Schätzungen im Durchschnitt 19 verschiedene CD4 und 17 verschiedene CD8-Epitope erkennt.“

Kreuzimmunität

„[...] diese Reaktionen scheinen mit bereits bestehenden Gedächtnisreaktionen verbunden zu sein, die in einigen Fällen auf die kreuzreaktive Erkennung der SARS-CoV-2-Sequenzen durch T-Zellen zurückgeführt wurden, die durch endemische „Erkältungs“-Coronaviren und möglicherweise andere virale Spezies hervorgerufen wurden.“

„Dieses Phänomen hat wegen seines Potenzials, den Schweregrad der Erkrankung und die Impfergebnisse zu beeinflussen, und wegen seiner möglichen Auswirkungen auf die Herdenimmunität erhebliche Aufmerksamkeit erhalten.“

Anmerkung: [The BMJ formuliert im September 2020 entgegengesetzt:](#) „T-Zell-Studien haben nur spärliche Aufmerksamkeit in den Medien erhalten, im Gegensatz zur Antikörper-Forschung.“

Mit Blick auf die Artikel auf unserer Seite [Aktuelles](#), möchten wir uns dieser zurückhaltenden Bewertung anschließen!

„Epitope, die von nicht exponierten Personen erkannt werden, wurden in 12 Studien beschrieben. In einigen Fällen wiesen diese SARS-CoV-2-Epitope eine signifikante Homologie zu Erkältungs-Coronavirus-Sequenzen auf, wobei in mehreren Fällen Kreuzreaktivität auf molekularer Ebene nachgewiesen wurde.“

„Andere Studien haben untersucht, ob SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen mit anderen, näher verwandten Viren wie SARS-CoV-1 und dem Middle East Respiratory Syndrome Virus [MERS] kreuzreagieren könnten.“

„Die [Forschungsergebnisse] deuten darauf hin, dass bei nicht exponierten Spendern ein präexistentes Repertoire an kreuzreaktiven T-Zellen vorhanden ist, dass aber die SARS-CoV-2-Infektion ein weitgehend neues Repertoire an T-Zellen erzeugt, zusätzlich zu dem präexistenten.“

DIE T-ZELLEN SORGEN BEI VIELEN MENSCHEN OHNE BISHERIGEN KONTAKT ZU SARS-COV-2 BEREITS FÜR EINE AUSREICHENDE UND NACH EINER INFESTION FÜR EINE ROBUSTE IMMUNITÄT.

„Es wird zwar nicht erwartet, dass eine vorbestehende T-Zell-Reaktivität vor einer Infektion schützt, aber es ist anzunehmen, dass bestehende SARS-CoV-2 kreuzreaktive T-Zellen den Schweregrad der Erkrankung modulieren können.“

„Wie aufgrund des höheren Grades an Sequenzhomologie zu erwarten war, wurde Kreuzreaktivität zwischen SARS-CoV-2-Antworten und SARS-CoV-1 und MERS im Vergleich zu gewöhnlichen Erkältungs-Coronaviren häufiger nachgewiesen. [Studien] fanden lang anhaltende Gedächtnis-T-Zellen 17 Jahre nach SARS-1 [und] berichten, dass T-Zellen, die ausgewählte A2/SARS-CoV-2 CD8+ T-Zell-Epitope erkennen, mit SARS-CoV-1 und MERS kreuzreagieren können, während sie keine Homologie mit den Erkältungs-Coronaviren teilen.“

Immunevasion (Immundefucht)

„Ein weiteres relevantes Thema ist die Auswirkung von natürlich auftretenden Mutationen auf die Epitoperkennung.“

„SARS-CoV-2 mutiert, und eine zentrale Frage ist, ob es so sehr mutieren wird, bis es den T-Zell-Antworten entkommt. Die große Bandbreite der von T-Zellen erkannten Epitope und die Tatsache, dass jedes Individuum andere Epitope erkennt, hat tiefgreifende Auswirkungen in Bezug auf die Immunevasion [Immundefucht].“

Anmerkung: Die menschlichen Immunsysteme arbeiten so gesehen dahin gehend zusammen, dass jeder Mensch „nur einige“ bestimmte [im Durchschnitt 19+17=36 der insgesamt 1434] Epitope erkennt. Wenn das Virus nun durch Veränderungen [Mutationen] bei den erkannten Epitopen der Immunantwort dieses Menschen entkommt, ist der Virus nach Übertragung auf einen weiteren Menschen erneut mit dessen Immunantwort konfrontiert, der die mutierten Epitope möglicherweise gar nicht beachtet, sondern die Antwort an anderen der 1434 Epitopen ausrichtet.

Das Entscheidende bei einer SARS-CoV-2 Infektion ist also weniger das Virus als das Immunsystem.

„Das Thema der potenziellen Immunevasion durch Varianten wurde durch die Beobachtung verstärkt, dass mehrere neuere SARS-CoV-2 VOCs [= [Variants of Concern](#) = [besorgniserregende Varianten](#)] ungewöhnlich viele Mutationen akkumuliert oder umgekehrt. Studien haben gezeigt, dass die meisten Epitope innerhalb der VOCs konserviert sind. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen wurde teilteil, dass die Antigene, die die Sequenzvariationen der Varianten B.1.1.7, B.1.351, P.1 und CAL.20C enthalten, von Individuen, die zuvor mit dem SARS-CoV-2-Ahnenstamm infiziert waren oder die eine COVID-19-Impfung erhielten, kreuzweise erkannt werden.“

„[...] was auf einen insgesamt vernachlässigbaren Einfluss der VOCs im Zusammenhang mit den T-Zell-Reaktionen [...] hindeutet.“

DIE BESORGNISERREGENDE VARIANTEN GEBEN DEN T-ZELLEN KEINEN ANLASS ZUR BESORGNIS

„Es scheint unwahrscheinlich, dass die neuen Varianten der Erkennung durch T-Zellen entgehen werden, und zwar sowohl auf Populations- als auch auf individueller Ebene.“

„Angesichts dieser Daten, die darauf hinweisen, dass eine Immundefucht vor Erkennung durch T-Zellen nicht stattfindet, ist es auch relevant, die immunologischen und virologischen Merkmale zu betrachten, die eine T-Zell-Immundefucht durch SARS-CoV-2 unwahrscheinlich machen.“

„Erstens: Je breiter die T-Zell-Antwort in Bezug auf Epitope ist, desto unwahrscheinlicher wird eine virale Immunevasion, da jedes einzelne Epitop, das durch virale Mutation entkommen kann, nur einen kleinen Teil der Gesamtimmunität ausmachen würde und somit einen geringen Selektionsdruck darstellt. Angesichts der Tatsache, dass SARS-CoV-2 ein großes RNA-Virus ist, ist die Breite der CD4- und CD8-T-Zell-Antworten nicht überraschend.“

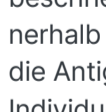
EINE IMMUNEVASION GIBT ES EIGENTLICH NUR BEI CHRONISCHEN INFESTIONEN (HIV, HERPES), NICHT ABER BEI AKUTEN INFESTIONEN (SARS, MERS, SARS-COV-2)

„Zweitens gibt es in der Literatur nur wenige Beispiele für T-Zell-Epitop-Immunevasion beim Menschen für ein Virus, das akute Infektionen verursacht. Im Gegensatz dazu ist bekannt, dass Viren, die chronische virale Infektionen verursachen, wie z. B. HIV und HCV, der T-Zell-Epitop-Erkennung entgehen. Dies ist auf einen grundlegenden Unterschied im Selektionsdruck zurückzuführen. Innerhalb einer einzelnen Person gibt es einen starken Selektionsdruck für eine chronische Virusinfektion, der T-Zell-Antwort über die Zeit zu entgehen. Im Gegensatz dazu stellt in einer Population von Menschen die Vielfalt der [HLA-Allele](#) [also die Vielfalt der individuellen Immunantworten] eine grundlegende Herausforderung für die Immunevasion des Virus dar. Dieses Phänomen ist eine Grundvoraussetzung für den evolutionären Vorteil der menschlichen Immun-Diversität [HLA-diversität im Originaltext]. Das Entkommen eines oder mehrerer T-Zell-Epitope in einem Individuum wird dem Virus höchstwahrscheinlich keinen Selektionsvorteil im nächsten Wirt verschaffen; tatsächlich sind Escape-Mutationen eher nachteilig, weil die ursprüngliche virale Proteinsequenz bereits auf Funktionalität in Bezug auf den menschlichen Wirt selektiert wurde.“

DIE FUNKTIONSWEISEN UND EIGENSCHAFTEN VON VIRUS, IMMUNSYSTEM UND DER ÜBERTRAGUNG ZWISCHEN DEN MENSCHEN MACHT EIN ENTKOMMEN DES VIRUS NAHEZU UNMÖGLICH

„Drittens ist ein wesentliches Merkmal von SARS-CoV-2 die Schnelligkeit der Replikation und Übertragung im oberen Respirationstrakt des Menschen. Ungefähr die Hälfte der SARS-CoV-2-Übertragungen findet in der präsymptomatischen Phase der Infektion statt, bevor eine T-Zell-Antwort ausgelöst wurde (bei einer zuvor nicht exponierten oder unentperten Person). Die Kinetik der SARS-CoV-2-Replikation und -Übertragung ist unvereinbar mit dem T-Zell-Druck, der bei den meisten Individuen weder eine Hauptkomponente der Intra-Host-Selektion noch ein evolutionär relevanter Druck ist, obwohl virale Escape-Mutationen bei akuter Infektion während der virämischen Phase schnell entstehen können. In Kombination machen es diese virologischen, immunologischen und epidemiologischen Faktoren unwahrscheinlich, dass SARS-CoV-2 den menschlichen T-Zell-Antworten auf Populationsebene entkommt.“

Bis bald und mit den Besten Grüßen,
und nicht: „Bleiben Sie Gesund“, sondern „Sie sind Gesund“!



Christian Hannig
Geschäftsführer