

Günter Einbeck
Norikerstr. 19 B2 OG
90402 Nürnberg
015119139259
aionik@web.de

8.10.2020

Gefahren und Therapien bei COVID-19

Im folgenden Text werden Forschungsergebnisse aus USA, UK und China angeführt mit Betonung auf besondere mögliche Gefahren oder auch Heilungsaussichten bei COVID-19-Patienten, mit dem Blick auf die Verhinderung zukünftiger, durch Pathogene ausgelöste Pandemien – und in der Hoffnung, daß ähnliche Studien in Deutschland verlaufen oder durch den Blick in die aktuell verlaufenden Forschungen in USA, UK und China begonnen werden.

Im Winter 2020 könnten neue Corona- und Grippeviren zusammen die Gesundheitssysteme belasten, denn beide Virentypen mutieren schnell und die verwendeten bzw. geplanten Impfstoffe für beide Virenarten nutzen oft Adenoviren (ein Virentyp, der Schnupfen bewirkt). Aus den beiden angeführten Artikeln zu diesem Thema ist alles zu erwarten zwischen „ohne Belang“ und „extrem gefährlich“. Man muß hier eben Krankheitsbilder mit Erkrankungen studieren, die von mehreren Virentypen wie Coronavirus und Grippevirus hervorgerufen werden. Die Regierung der BRD ist bereits seit einem Jahr über die Bedrohung durch die Afrikanische Schweinepest (ASP) informiert.

Die größten Gefahren für die Bevölkerung durch COVID-19, Grippe und Mitleidenschaft durch die ASP kommen durch Unterfinanzierung von Laboren in Forschungsinstituten, Universitäten, Startups, Pharmafirmen und Krankenhäusern.

Die Politik muß sich gründlich ändern: Es müssen Milliardenprojekte für die Entwicklung von Impfstoffen gegen neue Corona- und Grippeviren und die ASP in Auftrag gegeben werden, und da sollten nach dem Vorbild USA, UK und China auch die Universitäten beteiligt werden, die eng mit Krankenhäusern zusammen arbeiten.

In diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, daß die Harvard Medical School der Harvard University in diesem Jahr allein an privaten Spenden 773 Millionen US\$ bekommen hat. Forschungspolitik und Wirtschaftsstruktur in Deutschland sollten sich daran ein Beispiel nehmen.

In der Literatur werden laufend neue mögliche Anti-COVID-19-Therapien vorgestellt, gegenwärtig um 184, von denen viele

- stark verdünnte Konzentrationen von abgeschwächten Viren oder
- RNA-Sequenzen verwenden, die für virale Proteine wie das SARS-CoV-2-Spike-Protein kodieren.

Es gibt aber auch ganz neue Verfahren. Falls diese in Deutschland noch nicht erforscht werden, sollte das sofort geschehen und die entsprechenden Forschungsprojekte dürfen nicht wie so oft an Unterfinanzierung von Universitäten und Forschungsinstituten scheitern:

- Die von MGH NEWS AND PUBLIC AFFAIRS, 26.8.2020 (in HMS News & Research) berichteten Erfolge bei Schwangeren mit schwerer COVID-19-Erkrankung durch eine Therapie mit Inhalieren von Stickstoffoxid (NO-Gas) sind zu prüfen.
- Die in GEN Genetic Engineering & Biotechnology am 18.9.2020 beschriebenen Experimente mit Heparansulfat und Heparin zur Bekämpfung von COVID-19 sind zu prüfen.
- Science News 25.9.2020: T-Zellen-basierter Impfstoff wirkt gegen mehrere Grippestämme, von John Sterling. Der von Suresh und seinem Team an der University of Wisconsin, Madison, entwickelte Impfstoff wirkt gegen ein bestimmtes Protein des Grippevirus, und zwar ein Nukleoprotein. Dieses Protein ist etlichen Grippevirenstämmen eigen und diese haben alle die entsprechenden genetischen Sequenzen in ihrem Genom. Der Impfstoff verwendet eine spezielle Kombination von Adjuvants, die die Immunantwort verstärken.
- Medium Daily Digest 26.9.2020: Wissenschaftler identifizieren genetische Faktoren, die erklären könnten, warum manche Covid-19-Fälle so schlimm verlaufen, von Alexandra

Sifferlin, 25.9.2020. Ferner: Die Journalistin Meredith Wadman berichtet in Science, daß man gegenwärtig versucht, synthetische Interferone herzustellen, mit deren Hilfe man ernstlich erkrankten COVID-19-Patienten helfen will. Ferner will man die Autoantikörper eliminieren. Das ist zu prüfen.

- GEN Genetic Engineering & Biotechnology 29.9.2020, Vitamin D könnte bei schwerstkranken COVID-19-Patienten Linderung bringen, Quelle: NIAID, 28.9.2020, Eine jetzt in PLOS ONE publizierte Studie stellt Forschungsergebnisse vor, die an der Tehran University of Medical Sciences und der Boston University Medical Center gewonnen worden sind mit dem Resultat, daß eine Erhöhung der Zufuhr an Vitamin D ganz allgemein in der Bevölkerung und besonders bei hospitalisierten COVID-19-Patienten dabei helfen könnte, den Grad der Schwere der COVID-19-Erkrankungen und auch die Anzahl der dadurch bewirkten Sterbefälle zu verringern. Genauer können Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D von mindestens 30 ng/ml im Blut das Risiko zu schwersten COVID-19-Erkrankungen, Bewußtlosigkeit, neurologischen Schäden und Tod signifikant verringern.

Wissenschaftler haben über 500 Forschungsprojekte vorgeschlagen – bewilligt wurde eine „Förderung“ von 45 Millionen Euro – permanente Unterfinanzierung ! Wie in USA, UK und China muß die Virusforschung auf ganz breiter Front erfolgen, unter Einbindung der Forschungslabors in Universitäten, Krankenhäusern, Biotech-Startups ..., denn sehr viele Forschungsprojekte können auch nur von sehr vielen Forschungsinstitutionen bewältigt werden.

Harvard Medical News & Research 14.9.2020

Gleichzeitige Bedrohung durch COVID-19 und Grippe in diesem Winter 2020/21

Das große Problem, bei neu aufgetretenen Krankheiten schnell sichere und wirksame Impfstoffe zu entwickeln

By LAUREN JETT, 10.9.2020

Dieser Artikel gehört zu den Publikationen der Harvard Medical School (HMS), die in steter Folge über Medizin, biomedizinische Forschung, medizinische Ausbildung und Versicherungsfragen in Zusammenhang mit der durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelösten COVID-19-Pandemie berichten.

CDC U.S. Centers for Disease Control and Prevention

MGH Massachusetts General Hospital

HMS Harvard Medical School

Es gibt einen verschärften Wettlauf bei der Herstellung des ersten sicheren und wirksamen Impfstoffs. Aber wenn man endlich einen solchen Impfstoff hat, müssen auch große Menschenmengen damit geimpft werden, und dafür ist das Gesundheitsfürsorgesystem der USA nicht ausgelegt.

Es gab 2018 und 2019 die Pandemie, ausgelöst durch die Spanische Grippe. Nach Auskunft von CDC wurden 45,3% der Erwachsenen und 62,6% der Kinder in den USA dagegen geimpft. Fest steht jedoch: Zur Erreichung der Herdenimmunität muß die Impftrate höher sein, insbesondere bei COVID-19.

Im Juli 2020 schreiben in *The Washington Post* und *STAT*

- Anupam Jena, der Ruth L. Newhouse Associate Professor of Health Care Policy in the Blavatnik Institute at Harvard Medical School, und

- Chris Worsham, HMS clinical and research fellow at Massachusetts General Hospital.

Fehlinformation und Furcht sind die Hauptgründe dafür, daß sich nicht hinreichend viele Leute impfen lassen.

Jedoch gibt es noch weitere Hindernisse bei einer Massenimpfung:

- Mangelnder Impfstoff und
- zu teurer Impfstoff.

Im Juli 2020 wurde im *New England Journal of Medicine* von Jena und Worsham eine Studie publiziert mit der Aussage, daß im November geborene Kinder eine 13%-ige höhere Wahrscheinlichkeit für eine Impfung gegen Grippe haben als im Juli geborene Kinder. Der Grund dafür ist die Verfügbarkeit der Kinder: Wenn ein Kind im November geboren wird, erhält es im Rahmen jährlicher diagnostischer Untersuchungen fast automatisch eine Impfung, aber die im Juli geborenen Kinder müssen für eine Grippe-Impfung extra wieder zum Kinderarzt

gebracht werden. Die Forscher ziehen den Schluß, daß nur wegen des zusätzlichen Weges zum Kinderarzt Eltern auf eine Impfung verzichten.

Nach Meldung des CDC sank die Zahl der routinemäßig erfolgenden Impfungen im Frühjahr 2020 in den USA rapide, weil die COVID-19-Pandemie aufkam.

In vielen Staaten war von den Behörden empfohlen worden, zu Hause zu bleiben und sogar auch nicht zum Arzt zu gehen, außer in ganz dringenden Fällen. Die Impfraten sanken trotz aller Empfehlungen von CDC, Ärzteverbänden und medizinischen Einrichtungen, daß Eltern ihre Kinder zum Kinderarzt zur Impfung bringen, was auch mitten in einer Pandemie sicher erfolgen kann. Seitdem haben sich die Impfraten wieder erhöht.

Vermutlich wird zum Kampf gegen COVID-19 bald der gegen Influenza hinzukommen

Ärzte und Vertreter der öffentlichen Gesundheitsdienste sagen, daß man auch dadurch das Coronavirus bekämpft, indem man die Ausbreitung der saisonalen Grippe verhindert. Die Grippeexperten von CDC befürchten, daß in den kommenden Monaten „vermutlich Corona- und Grippeviren sich in der Bevölkerung ausbreiten werden. Darum ist gerade jetzt eine Impfung gegen Grippe so wichtig wie noch nie zuvor.“

Jena warnt davor, daß eine Grippewelle auch in einem normalen Jahr die Kapazitäten der Krankenhäuser überfordern kann, und nun ist zu befürchten, daß in diesem Winter wegen Wetter und Wiedereröffnung von Schulen und Universitäten beide Krankheiten, Grippe und COVID-19, sich ausbreiten werden.

Jena: „Deshalb ist es wichtig, die Anzahl der Grippeinfektionen und Einlieferungen in Krankenhäuser durch Grippeimpfungen zu verringern. Es ist zwar so, daß bisher eine gleichzeitig erfolgende Influenza- und COVID-19-Infektion nicht beobachtet worden ist, aber in der kommenden Grippesaison könnte das eine Möglichkeit sein, und wir haben noch keine Mittel dagegen.“

Jena schlägt auch vor, daß alle Arbeiter, Studenten und Leute in Hoch-Risiko-Berufen immer dann sofort getestet werden müssen, wann immer sie Grippe-ähnliche Symptome aufweisen. Es ist zwar so, daß bei vielen durch Viren bewirkte Krankheiten solche Symptome auftreten, aber durch Tests erhält man Klarheit, ob eine Grippeinfektion vorliegt.

Kreative Lösungen

Wie kann trotz aller Probleme gewährleistet werden, daß hinreichend viele Leute gegen Grippe geimpft werden, um eine Überfüllung der Krankenhäuser zu verhindern ?

Wie können wir sicher stellen, daß Kinder auch während der COVID-19-Pandemie ihre so sehr wichtigen routinemäßig erfolgenden Impfungen erhalten ?

Und wie können wir hinreichend hohe Impfraten bei Massenimpfungen der Bevölkerung mit einem bald zu erwartenden Impfstoff erreichen, um Herdenimmunität zu erhalten ?

Jena und Worsham meinen, daß es helfen könnte, bestimmte Impfprogramme zu starten, wo die Leute zu Hause geimpft werden. Dafür könnte man z.B. „nationale Impftage“ ausrufen. Wichtig ist, daß die Impfstoffe gratis sind, damit nicht jemand aus Geldmangel auf die Impfung verzichten muß.

Jena: „Wir werden kreative Lösungen suchen müssen, um mit der gleichzeitigen Bedrohung durch zwei Infektionskrankheiten – COVID-19 und Grippe – im Winter fertig zu werden.“

Science News 20.9.2020

COVID-19 (verursacht durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2) könnte im Winter 2020/21 mit einer Grippewelle (verursacht durch das Influenzavirus H1N1) zusammentreffen, und es ist noch nicht möglich, die Folgen davon wissenschaftlich abzuschätzen

By Tina Hesman Saey, 18.9.2020

Senior Staff Writer, berichtet über Molekularbiologie. Sie hat den Ph.D. in molekularer Genetik von der Washington University in St. Louis und einen Mastergrad in Science Journalism von der Boston University

NIAID National Institute of Allergy and Infectious Disease

CDC U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

IDSA Infectious Diseases Society of America

WHO World Health Organization

Twindemic Zusammenreffen von 2 Pandemien, jeweils durch ein anderes Pathogen verursacht, das könnte im Winter 2020/21 durch COVID-19 und Influenza Realität werden

RSV respiratory syncytial virus, ein Virus das auch Schnupfen und Atemwegserkrankungen bewirkt

Diese Twindemic könnte schon auf der nördlichen Halbkugel, wo der Winter vor der Tür steht, schon ab Oktober auftreten, denn dort beginnt dann die Saison für Schnupfen und Grippe. Die Folgen sind nicht vorhersehbar, und die Gesundheitsämter versuchen, sich auf den schlimmsten Fall vorzubereiten.

Seit 2010 in den USA fordert die Grippe (Influenza, Flu) jährlich 12000 bis 61000 Menschen und zwingt 140000 bis 810000 in Krankenhäuser zur Notaufnahme, und nun droht dazu die Krankheit COVID-19 zu kommen. Beide Krankheiten könnten die öffentliche Gesundheitsfürsorge über ihre Leistungsfähigkeit hinaus belasten.

Jeanne Marrazzo, Direktorin von der Abteilung für Infektionskrankheiten an der University of Alabama bei Birmingham, sagte am 10.9.2020 bei einem Briefing der IDSA: "Es ist möglich, daß sich im Herbst die COVID-19-Pandemie verstärkt ausbreitet, weil die Leute mehr zu Hause sind und es leid sind, Masken zu tragen, Social Distancing und Handhygiene einzuhalten, und dazu kommt dann noch die saisonale Grippewelle. Zwar haben manche Bundesstaaten COVID-19 unter Kontrolle gebracht, aber immer noch gibt es eine Vielzahl hospitalisierter Menschen. Das Zusammenreffen von COVID-19-Pandemie und Grippewelle könnte schlimme Auswirkungen haben."

Experten für infektiöse Krankheiten fürchten unvorhersehbare schlimme Folgen beim Zusammenreffen von COVID-19-Pandemie und Grippewelle, das zwar aus mehreren Gründen, aber vor allem durch Überlastung des Gesundheitssystems. Weil Grippe und COVID-19 etliche gleiche Symptome zeigen, wird man gleichzeitig auf beide Krankheiten testen müssen, und dabei gibt es immer noch große Probleme um die COVID-19-Tests. Sind Menschen mit beiden Virentypen infiziert, könnten sich die Krankheitssymptome verschärfen.

Es gibt allerdings einen Hoffnungsschimmer, weil in diesem Jahr auf der Südhalbkugel Grippe und andere Atemwegserkrankungen sehr milde waren, und in der Regel schätzen Wissenschaftler daraus auf den Verlauf der Grippewelle ein halbes Jahr später auf der Nordhalbkugel.

Das Krankheitsgeschehen auf der Südhalbkugel

Die Länder auf der Südhalbkugel erleben ihre saisonale Grippewelle ab Mai mit einem Maximum im Juli und sie läuft im Oktober aus. In den letzten 6 Jahren war die Grippesaison in Australien sehr heftig.

Kanta Subbarao, Virologin und Leiterin vom Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza am Doherty Institute in Melbourne, Australien, betrieben von der WHO: „Z.B. begann 2019 in Australien die Grippewelle bereits im März und hielt sich im Jahr noch lange. Im Jahr 2020 war es nicht besser und die Grippesaison begann sogar noch eher, und zwar schon im Januar. Dann flaute sie ab und hörte bis Ende März ganz auf, als COVID-19 begann.“

Eine internationale Gruppe von Grippeforschern berichtete am 18.9.2020 in *Morbidity and Mortality Weekly Report*, publiziert von CDC, daß von April bis Juli in Australien von 60031 Menschen nur 33 positiv auf Grippe getestet wurden.

Praktisch gab es die Grippe vom späten Frühjahr bis zu den frühen Sommermonaten 2020 nicht in Südafrika und Chile.

S.J. Olsen et al. „Decreased influenza activity during the COVID-19 Pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020“. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Vol. 69, September 18, 2020, p. 1305. doi: 10.15585/mmwr.mm6937a6

Die 3 Staaten Australien, Südafrika und Chile meldeten insgesamt 51 Grippefälle, bei 83307 auf Grippe getesteten Menschen (0,06%).

Nun beachte man die Anzahl der Grippefälle von April bis Juli in 2017, 2018 und 2019 mit insgesamt 24512 von 178690 getesteten Menschen (13,7%).

Was die Ausbreitung der Grippe verhindert haben könnte

Die Grippesaison von 2019 und 2020 könnte durch die Maßnahmen der öffentlichen Gesundheitsfürsorge (public health) zur Verhinderung der Ausbreitung von COVID-19 abgemil-

dert worden sein. Verglichen mit den Grippesaisons in den 3 Jahren zuvor fiel der Prozentsatz der auf Grippe positiv getesteten Menschen im März 2020 ganz enorm, nachdem Die US-Regierung den nationalen COVID-19-Notfall erklärt hatte. Einige Bundesstaaten hatten bereits vor dieser Regierungserklärung ihren Bürgern verordnet, zu Hause zu bleiben. Gewöhnlich beginnt die jährliche Grippewelle zu Ende September (Woche 40) und dauert bis Anfang April, jedoch gibt es auch Grippefälle rund ums Jahr.

Die Regierung Australiens verordnete

- Reisebeschränkungen mit Schließung der Grenzen, was möglicherweise verhinderte, daß Grippeviren von auswärts nach Australien gelangten, und
- Lockdowns, Schulschließungen, Tragen von Masken, Social Distancing sowie Waschen und Desinfizieren der Hände, was die Ausbreitung von COVID-19 verhinderte und auch die von Grippe.

Auch andere Länder auf der Südhalbkugel berichteten über einen unerwarteten niedrigen saisonalen Anstieg von Infektionen an Grippe und einer anderen durch Viren bedingten schnupfenartigen Erkrankung der Atemwege, bewirkt durch RSV (respiratory syncytial virus). Vertreter der öffentlichen Gesundheitsbehörden äußerten die Befürchtung, daß Grippeviren und RSV sich wieder ausbreiten werden, sobald die Schulen wieder geöffnet werden – aber das geschah doch nicht.

Subbarao: „Wir prüften genau und umfassend, fanden aber nur wenige Leute mit diesen Infektionskrankheiten. Statt dessen entdeckten sie in Patienten das Rhinovirus, das Schnupfen bewirkt, woraus zu schließen ist, daß sich das Rhinovirus trotz aller öffentlichen Schutzmaßnahmen ausbreiten konnte.“

Vorhersagen für die Nordhalbkugel für Winter 2020/21

Tom Frieden, der frühere Direktor vom CDC sagte am 15.9.2020 bei einem IDSA-Briefing, daß die erlassenen Reisebeschränkungen gegen COVID-19 auch die Grippesaison leichter ausfallen lassen könnten.

Tom Frieden: „Die Grippe verbreitet sich weltweit mit dem Reiseverkehr und dieser verläuft eingeschränkt. Dasselbe muß aber nicht für COVID-19 gelten. COVID-19 ist infektiöser als Grippe, wie man bei Südafrika und Chile sehen kann: COVID-19 breitet sich rasant aus, aber nicht die Grippe.“

In den USA gingen während der Grippesaison 2019/20 die Infektionszahlen für Grippe nach Einführung der Schutzmaßnahmen gegen COVID-19 stark zurück. Im November 2019 gab es vermehrt Grippeinfektionen. Zwischen 15. Dezember und 7. März fielen 20% der Grippe-tests positiv aus – so der *MMWR*-Report. In der Woche vom 22. März waren nur noch 2,3% Grippe-positiv. Viele der Grippe-ähnlichen Krankheitssymptome, die aber nicht durch Grippe bewirkt wurden, hatten ihren Ursprung in einer COVID-19-Erkrankung (6/25/20).

Seit der Woche um den 5. April fielen weniger als 1% der Tests auf Grippe positiv aus und die Tests auf Grippe außerhalb der Grippesaison ergaben ein historisches Tief an Grippeerkrankungen:

Vom 17.5. bis 8.8.2020 zeigten nur 0,2% der auf Grippe getesteten Personen positive Resultate, im selben Zeitraum waren das 2019 2,35%, 2018 1,04% und 2017 2,36%.

Die schnelle Abnahme der Grippefälle könnte auch das natürliche Ende der Grippesaison bedeuten, jedoch war die Abnahme nach 1.März 2020 dramatisch, woraus folgen könnte, daß andere Faktoren im Spiel sind – so die Forscher. Sie vermuten, daß bei Beibehaltung von Social Distancing und anderen Maßnahmen gegen COVID-19 die Grippesaison verzögert oder aufgehalten werden könnte.

Andere Experten warnen aber vor solchen Hoffnungen, denn inzwischen weiß man, daß es nicht möglich ist, das Ausmaß der Grippeepidemien vorherzusagen.

Wird eine dieser Infektionskrankheiten dominant werden ?

Richard Webby, Virologe am St. Jude Children's Research Hospital in Memphis, Tennessee, versucht sich in der Voraussage der dominanten Grippestämme für die kommende Grippesaison, so daß man entsprechende Impfstoffe herstellen kann.

Webby und andere Grippeforscher haben oft bemerkt: Wenn ein neuer Grippestamm dominant wird und die saisonale Epidemie auslöst, verschwinden die anderen Grippestämme.

Beispiel: Als der 2009 H1N1 Grippe-Pandemie-Stamm auftauchte, verschwand der H1N1-Grippestamm, der seit 1977 Epidemien ausgelöst hatte.

Webby vermutet: Wenn ein Patient von SARS-CoV-2 und Grippeviren infiziert wird, könnten die beiden Virenarten darum wetteifern, sich im Patienten auszubreiten und dabei könnte ein Virustyp den anderen unterdrücken.

Webby: "Ich glaube nicht, daß diese beiden Virenarten sich gleichzeitig im Patienten ausbreiten können. Einer wird dominieren und den anderen verdrängen, aber ich kann nicht sagen, wer dominieren wird. Sie werden nicht in Koexistenz miteinander beide den Wirt gleichmäßig infizieren, aber ich kann mich auch irren."

Impfung gegen Grippe und COVID-19

Als im Frühjahr 2020 New York und New Jersey COVID-19-Hotspots wurden, erschienen große Mengen an Patienten in den Notaufnahmen der Krankenhäuser. Balraj Singh, Hämatologe und Krebsforscher am Joseph's University Medical Center in Paterson, N.J., wurde gebeten, die Blutgerinnsel der Patienten zu behandeln und defekte Blutzellen zu zählen. Als er damit beschäftigt war, entschloß er sich, den Patienten auf weitere Infektionen durch andere Virusarten zu testen, die ähnliche Symptome bewirken. Er und seine Kollegen entdeckten, daß drei ihrer Patienten mit SARS-CoV-2 und Grippe gleichzeitig infiziert werden. Das berichteten sie am 18.8.2020 in *Cureus*.

Es wurden zwar zwei dieser drei Patienten intubiert, aber Singh und Kollegen konnten nicht definitiv sagen, ob die zweifache Infektion ihr Krankheitsbild verschlimmerte. Alle könnten eventuell doch später geheilt entlassen werden. Es war wichtig, darüber zu publizieren. Es ist also möglich, daß einige Patienten gleichzeitig 2 infektiöse Krankheiten wie COVID-19 und Grippe haben.

Vertreter der Gesundheitsdienste fragen in der Bevölkerung nach, ob sie gegen Grippe geimpft werden wollen, damit zumindest eine Virusart sich nicht weiter ausbreiten kann. Gegen COVID-19 gibt es leider noch keinen Impfstoff.

David Morens, Virologe und Arzt für infektiöse Krankheiten, ist Senior Scientific Advisor für den Direktor vom NIAID-Institut in Bethesda, Md, meint, daß es nur selten zu Doppelinfektionen mit SARS-CoV-2 und Grippe kommen wird.

Die Forscher berichteten online am 27.5.2020 im *Journal of Infection*, daß vermutlich nur 3% der COVID-19-Patienten gleichzeitig mit einem anderen Virustyp infiziert sind. Dafür werteten sie 30 Studien aus, meistens aus China, die bei COVID-19-Patienten über Doppelinfektionen durch Bakterien und Viren berichteten. Dabei fanden sie, daß zur gleichzeitigen Infektion eines COVID-19-Patienten mit einem anderen Virus RSV und Influenza A sind.

Abwehrmöglichkeiten von Mehrfachinfektionen

Morens meint, daß bisher nur selten Mehrfachinfektionen auftreten sich ein Patient in schneller Folge mit einem weiteren Virus infiziert, denn jede Infektion alarmiert das Immunsystem und bewirkt eine verschärfte Immunabwehr. Infiziert sich jemand mit einem Virus, sendet das Immunsystem das Virus bekämpfende Proteine (Interferone, SN: 8/6/20) aus. Für einige Wochen oder Monate nach einer Infektion verbleibt das Immunsystem im Alarmzustand, um schnell weitere Eindringlinge zurück zu drängen.

Das Verhindern des Eindringens anderer Virentypen ist nicht so etwas wie eine Immunität durch neutralisierende Antikörper, die man nach überstandener Krankheit gegen das verursachende Virus hat. Aber es könnte dennoch hilfreich sein.

Z.B. hat die Immunologin Ellen Foxman von der Yale School of Medicine schon lange vermutet, daß eine Erkrankung an Schupfen, durch das Rhinovirus bewirkt, die 2009 H1N1-Influenza-Pandemie in Europa verzögert hat: "Seit Jahren suche ich nach Testmöglichkeiten für diese Idee." Sie und ihre Kollegen durchmusterten die medizinischen Daten aus den drei letzten Grippesaisons von November 2016 bis März 2019 und stellten fest, daß in Patienten kaum gleichzeitig Grippevirus und Rhinovirus aktiv sind: Sie fanden Doppelinfektionen seltener, als sie der Wahrscheinlichkeit nach erwartet hatten.

Das Team publizierte darüber am 4.9.2020 in *Lancet Microbe*.

Es laufen in Labors Experimente mit menschlichen Lungenzellen in Zellkulturen, die in Petrischalen wachsen und die man nacheinander mit verschiedenen Virentypen infiziert.

Man infizierte sie zuerst mit Rhinovirus und versuchte eine Infizierung mit Grippeviren, nur wenige Tage später. Die Infektion durch das Rhinovirus steigerte die Aktivität von Genen, die mit der Interferon-Antwort des Immunsystems korreliert sind mit dem Ergebnis, daß die Grippeviren sich in den vom Rhinovirus infizierten Zellen nicht replizieren konnten – so die For-

scher. Wenn man das Interferon blockierte, konnten sich die Grippeviren auch in Zellen replizieren, die bereits mit dem Rhinovirus infiziert waren.

Foxman: „Die Interferon-Antwort der infizierten Zellen dauerte nicht lange, nur eine oder zwei Wochen.“

Subbarao fügt hinzu, daß auch dieser Schutz durch die Interferon-Antwort nicht perfekt ist. Etwa 10% der Atemwegserkrankungen werden durch Mehrfach-Vireninfektionen ausgelöst.

Einige Wissenschaftler spekulieren, daß Impfstoffe gegen Tuberkulose, Masern oder Polio (Kinderlähmung), die lebende, aber abgeschwächte Viren oder Bakterien enthalten, etwas Schutz gegen COVID-19 dadurch geben können, daß sie das Immunsystem aktivieren – so Subbarao. Der Nasenspray-Impfstoff FluMist, den man meistens bei Kindern verwendet, könnte auch einen geringen Schutz gegen andere Virentypen geben, aber Subbarao warnt, daß dieser Schutz nur kurzlebig ist und nur als Notstoppen dient, bis ein sicherer, effektiver und leicht zugänglicher SARS-CoV-2-Coronavirus-Impfstoff entwickelt worden ist.

Injizierte Grippe-Impfstoffe verwenden meistens abgetötete Viren und bieten nicht denselben umfassenden Schutz wie Impfstoffe mit lebenden, abgeschwächten Viren.

Vertreter der öffentlichen Gesundheitsämter fordern die Bevölkerung auf, sich gegen Grippe impfen zu lassen, damit die Wahrscheinlichkeit sinkt, daß Leute von beiden Virentypen (H1N1 und SARS-CoV-2) infiziert werden. Sie hoffen, auf diese Weise eine schlimme Grippezeit abwehren zu können.

Marrazzo: „Wenn es jemals ein Jahr gegeben hat, in dem man Kinder eine Grippe-Impfung zu geben hatte, dann ist es dieses Jahr.“

Questions or comments on this article? E-mail us at feedback@sciencenews.org

HMS News & Research

Erfolge bei Schwangeren mit schwerer COVID-19-Erkrankung durch eine Therapie mit Inhalieren von Stickstoffoxid

By MGH NEWS AND PUBLIC AFFAIRS August 26, 2020 Research

Dieser Artikel gehört zu den Publikationen der Harvard Medical School (HMS), die in steter Folge über Medizin, biomedizinische Forschung, medizinische Ausbildung und Versicherungsfragen in Zusammenhang mit der durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelösten COVID-19-Pandemie berichten.

NO gasförmiges Stickstoffoxid (nitric oxide)

HMS Harvard Medical School

MGH Massachusetts General Hospital

FDA U.S. Food and Drug Administration

CDC The Centers for Disease Control and Prevention

ARDS acute respiratory distress syndrome

ppm parts per million

Forscher der HMS haben am MGH herausgefunden, daß Inhalieren von gasförmigem NO für schwangere Frauen mit schwerer COVID-19-Erkrankung in Zusammenhang mit einer Therapie zur Heilung ihrer Atemwege zusätzliche wertvolle Erleichterung bringen und als Adjunct fungieren kann.

Die betreffende Studie wurde online am 26.8.2020 im Journal *Obstetrics & Gynecology* publiziert mit der Aussage, daß Forscher der HMS am MGH 6 schwangere Frauen mit schwerer COVID-19-Erkrankung therapeutisches NO-Gas haben inhalieren lassen mit dem Ergebnis, daß eine schnelle und bleibende Verbesserung ihrer Herz- und Lungenfunktionen sowie eine Abnahme der Entzündungen zu verzeichnen waren.

Diese Verbesserung führte sogar bei 5 der 6 Frauen binnen 22 Tagen zur Überwindung der viralen Infektion. Drei dieser Frauen brachten während ihres Aufenthalts im Hospital zusammen 4 Babies zur Welt, einschließlich zweier Zwillinge. Jedes Baby wurde negativ auf COVID-19 getestet und war 28 Tage nach der Geburt im guten Zustand.

Die Autoren schreiben, daß diese Ergebnisse zwar noch durch weitere klinische Testreihen bestätigt werden müssen, daß aber schon jetzt klar ist, daß sich daraus wertvolle Schlüsse für die Behandlung von COVID-19-Patienten ergeben könnten.

Lorenzo Berra, HMS Reginald Jenney Associate Professor für Anästhesie am MGH und korrespondierender Autor: „Wir sahen eine schnelle Erholung der Patienten von ihren

Atemschwierigkeiten (und zwar ohne negative Seiteneffekte) mit niedriger Atemrate und besserer Sauerstoffversorgung nach Verabreichung von hoch konzentriertem NO-Gas mit einer Atemmaske.“

Berra weiter: “Tests auf Vorliegen von Entzündungen zeigten eine dramatische Abnahme der Entzündungen nach Inhalation von NO-Gas. Von unseren 6 Patientinnen hatten 5 Frauen die Infektion überwunden, nachgewiesen durch Tests ihrer Nasenabstriche auf SARS-CoV-2 22 Tage nach der COVID-19-Diagnose. Alle Patienten konnten im stabilen Zustand das Hospital verlassen. Wir fanden diese Resultate als äußerst ermutigend.”

Das inhalierte NO-Gas wirkt als ein selektiver Lungenverstärker (pulmonary vasodilator), der die Sauerstoffversorgung durch Fluten oder Öffnen verstopfter Blutgefäße bedeutend verbessert, insbesondere in den Lungenbereichen, die vom Luftstrom besser erreicht werden, wobei innerhalb der Lungen der Anteil der durch die Krankheit lahm gelegten Bereiche verringert wird.

Die Therapie mit Inhalieren von NO-Gas wurde 1999 von der FDA für die Behandlung von Neugeborenen mit dauerhafter Lungen-Hypertension zugelassen.

Off-label: Ein Medikament ist nicht verschreibungspflichtig und kann beliebig erworben werden.

Lungen-Hypertension (pulmonary hypertension): Bluthochdruck in der Lunge, der auf der Herzseite die Blutgefäße und Kapillaren verengen bis verstopfen kann

NO-Gas in richtiger Dosierung kann Lungen-Hypertension binnen 3 bis 6 Minuten lösen.

Es ist in der richtigen Dosierung auch hilfreich gegen Thrombosen und deren Folgen für das Herz-Kreislauf-System.

Pulmonary Selective Vasodilation: Erfolgt durch Einatmen von Stickstoffoxid (NO = Nitric oxide) in hinreichender Dosierung. Dadurch werden Verengungen und Verstopfungen von Blutgefäßen und Kapillaren beseitigt, besonders wichtig in den Lungen und in der Herzregion. Natürliche Stickstoffoxide in unterschiedlicher Form haben in den Kapillaren der Lungen wichtige Funktionen.

Seitdem wurde das Inhalieren von NO-Gas off-label bei zahlreichen klinischen Behandlungen von Kindern und Erwachsenen eingesetzt, einschließlich bei Lungen-Hypertension bei Schwangerschaft, nach Herzoperationen, nach Lungentransplantationen und beim ARDS.

Die aktuelle Studie ist die erste, bei der das Inhalieren von NO-Gas bei schwangeren COVID-19-Patientinnen zur Therapie eingesetzt worden ist.

Ein kürzlich vom CDC herausgegebener Bericht schlägt vor, schwangere COVID-19-Patientinnen bevorzugt zu hospitalisieren, denn sie haben ein höheres Risiko zur Entwicklung schwerer Symptome und bedürfen besonderer Krankenfürsorge. Auch müssen sie öfter an Beatmungsgeräte angeschlossen werden als nichtschwangere Frauen.

Der Mangel an wirksamen Therapien für Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung ließ die Forscher ein interdisziplinäres Team zusammenstellen, das schwangeren Frauen eine neuartige Behandlung anbietet, und zwar das Inhalieren von NO-Gas zur Bekämpfung der fortschreitenden Atemschwierigkeiten.

Zwischen April und Juni 2020 erhielten 6 schwangere, hospitalisierte COVID-19-Patientinnen diese neuartige NO-Gas-Therapie. Jede Behandlung wurde binnen 48 Stunden nach Einlieferung begonnen, und zwar mit einer hohen und sicheren Dosierung von 160 bis 200 ppm von inhaliertem NO-Gas, für 30 bis 60 Minuten, und das 2-mal am Tag.

Bijan Safaee Fakhr, HMS Research Fellow für Anästhesie beim MGH und führender Autor der Studie: “Sogar bei dieser Dosierung ist NO-Gas leicht zu handhaben und wird vom Körper gut aufgenommen, ohne schädliche Nebenwirkungen. Wir fanden, daß durch die NO-Gas-Inhalierungstherapie bei diesen Patientinnen eine schnelle Erholung der Atem- und Lungenfunktionen mit Überwindung der Kurzatmigkeit bewirkte.”

Safaee Fakhr betont, daß hinzukommt, daß die schwangeren COVID-19-Patientinnen während ihres Klinikaufenthalts letztlich von gesunden Babies entbunden werden konnten, und daraus könnte folgen, daß die Inhalation von NO-Gas die Sauerstoffversorgung der Plazenta durch bessere Sauerstoffversorgung der Mutter hinreichend verbessert.

Die Forscher waren ferner von der möglichen antiviralen Aktivität von inhaliertem NO-Gas bei COVID-19-Patienten begeistert. Berra zitierte Klinikpersonal in einem Hospital in China, das während der 2003-2004-SARS-Epidemie das Inhalieren von NO-Gas bei infizierten Pati-

enten als Therapie angewendet hatten. Röntgenaufnahmen der Lungen zeigten eine gewaltige Verbesserung.

Berra: "Wegen der genetischen Ähnlichkeit zwischen SARS-CoV-1 (dieses Virus bewirkt SARS) und SARS-CoV-2 entschieden wir uns zu einer hohen Dosierung bei der NO-Gas-Inhalation, um die virale Replizierung zu verhindern."

Das Team fand, daß 5 der 6 COVID-19-Patientinnen, die mit NO-Gas therapiert wurden, die Infektion mit SARS-CoV-2 noch während ihres Klinikaufenthalts ohne zusätzliche antivirale Medikation überwand. Der Nachweis auf die Heilung von COVID-19 erfolgte durch entsprechende Tests der Nasenabstriche auf SARS-CoV-2. Die Heilung von der Infektion war nach 9 bis 22 Tagen nach Therapiebeginn eingetreten.

Berra: "Weitere randomisierte klinische Testreihen sind nun zur Bestätigung dieser antiviralen Effekte und sonstigen Ergebnisse erforderlich. Es muß nun die Wirksamkeit der Inhalation von NO-Gas bei SARS-CoV-2-Infektionen wissenschaftlich untermauert werden. Ferner sind die willkommenen Erleichterungen, die das Inhalieren von NO-Gas bei COVID-19-Patienten mit sich bringt, ebenfalls wissenschaftlich zu bestätigen, und das betrifft insbesondere die Milderung der Beschwerden von Herz, Lungen und Bronchien sowie von Entzündungen. Weil ferner die NO-Gas-Therapie sicher ist, ergibt sich daraus die Bestätigung zur Verwendung hochdosierter NO-Gas-Therapie bei Lungenversagen bei schwangeren Frauen, und das gilt auch bei zukünftig neu auftretenden, heute noch unbekanntem Krankheiten wie COVID-19."

Adapted from a Mass General New Release

GEN Genetic Engineering & Biotechnology 18.9.2020

Das SARS-CoV-2-Spikeprotein wird zur Bindung an den ACE2-Rezeptor auf der Oberfläche der Wirtszelle, unterstützt durch zelluläres Heparansulfat

Source: NIAID, 15.9.2020

NIAID National Institute of Allergy and Infectious Disease

RBD Receptor Binding Domain

Lungenzellen sind für SARS-CoV-2-Coronaviren willkommene Opfer, denn sie haben an ihrer Oberfläche ACE2-Rezeptoren, an die sich das Spikeprotein von SARS-CoV-2 bindet und als Eintrittstor in die Wirtszelle benutzt. In der Hälfte der Fälle wird anscheinend dieser Vorgang durch Heparansulfat an der Oberfläche der Wirtszelle gefördert, das vom SARS-CoV-2-Spikeprotein zuerst kontaktiert wird, woraufhin die RBD des Spikeproteins eine offene Konformation annimmt, um sich besser an ACE2 zu binden.

Um das Virus SARS-CoV-2 daran zu hindern, in die Wirtszelle einzudringen, haben Wissenschaftler nach Wegen gesucht, um die Interaktion von Spikeprotein und ACE2-Rezeptor wirksam zu stören. Vielleicht könnten die Wissenschaftler aber bei einer anderen Methode mehr Glück haben, und zwar indem sie Heparansulfat von der Zelloberfläche entfernen oder dafür sorgen, daß das Virus SARS-CoV-2 vor dem Erscheinen bei der Zelle mit Heparin kontaktiert wird, das eine Form von Heparansulfat ist, das bereits in der Medizin weitläufig dafür eingesetzt wird, die Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern oder diese aufzulösen.

Diese Möglichkeiten wurden von den Wissenschaftlern vorgeschlagen, die herausfanden, wie das zelluläre Heparansulfat die Interaktion zwischen Spikeprotein und ACE2-Rezeptor erleichtert. Diese Wissenschaftler führten an der School of Medicine der University of California, San Diego (UCSD), eine Studie durch, um zu beweisen, daß Heparansulfat wie ein Korezeptor funktioniert, der die Wechselwirkung zwischen Spikeprotein und ACE2-Rezeptor begünstigt.

Jeffrey Esko, PhD, Professor für zelluläre und molekulare Medizin an der UCSD und sehr berühmt: "Die Bindung von Spikeprotein und ACE2 ist komplexer, als wir dachten."

Esko leitete die Studie zusammen mit

- Gastforscher Thomas Mandel Clausen, PhD, und
- Postdoc-Forscher Daniel Sandoval, PhD.

Diese Wissenschaftler und ihre Kollegen publizierten ihre Forschungsergebnisse am 14.9.2020 im Journal *Cell* unter dem Titel "SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2". Der Artikel beschreibt, wie die Autoren im Labor unter Verwendung

menschlicher Zellkulturen nachwiesen, daß die Infektionsrate fast um 80 bis 90% gesenkt werden könnte, wenn man

- das an der Zelloberfläche befindliche Heparansulfat manipuliert oder
- exogenes Heparin zugibt.

Die Autoren schreiben: "Wir haben nachgewiesen, daß die Bindung des Spikeproteins an den ACE2-Rezeptor verhindert wird und dadurch die Infektion der Wirtszellen durch echte oder pseudotypische SARS-CoV-2-Coronaviren nicht erfolgt durch Zugabe von

- unfraktioniertem Heparin,
- nicht-antikoagulierendem Heparin,
- Heparin-Lyase und
- Lungen-Heparansulfat."

Der Artikel beschreibt, wie die Wissenschaftler herausfanden, daß Heparansulfat eine Rolle bei den pathogenen Mechanismen der SARS-CoV-2-Infektion spielt. Die Autoren schreiben: "Die genauen Studien über die Bindungsmechanismen machen wahrscheinlich, daß es eine Stelle in der Nachbarschaft des ACE2-Rezeptors gibt, wo Heparin/Heparansulfat-Bindung erfolgt. ACE2 und Heparin können in vitro unabhängig voneinander an das Spikeprotein binden und ein ternärer Komplex kann unter Verwendung von Heparin als Hilfsgerüst erzeugt werden. Aufnahmen vom Spikeprotein mit dem (Kryo-)Elektronenmikroskop machen wahrscheinlich, daß Heparin das Spikeprotein zur Annahme einer offenen Konformation bringt, so daß die RBD besser an ACE2 binden kann."

Das SARS-CoV-2-Spikeprotein muß sowohl Heparansulfat als auch den ACE2-Rezeptor binden, um in die Wirtszelle zu gelangen – so die Forschungen zu Health Sciences an der University of California San Diego (UCSD). Das Team von Esko hat für lange Zeit Heparansulfat und seine Rolle bei Gesundheit und Krankheit untersucht, aber im Labor von Esko fokussierte man sich nicht nur auf Viren. So hatte Clausen vorher untersucht, wie die Malaria-Parasiten mit den verwandten Kohlenhydraten auf menschlichen Zellen interagieren. Sand-oval hatte sich seit seiner Zeit als nichtgraduierter Student interessiert und studiert emsig die neueste Virologie.

Zur Entdeckungsgeschichte

Im März 2020 erfuhr Clausen, Associate Professor an der Universität Kopenhagen in Dänemark, von einer möglichen Wechselwirkung zwischen den SARS-CoV-2-Spikeprotein und einem anderen Kohlenhydrat, das mit Heparansulfat verwandt ist. Er stellte eine Forschergruppe zusammen und sie entdeckten im Labor, daß das SARS-CoV-2-Spikeprotein an Heparin bindet. Damit gaben sie sich nicht zufrieden, sondern forschten genau, wie die RBD an der Spitze des Spikeproteins sich an Heparin bindet. Wenn das Heparin gebunden war, öffnete sich die RBD zur besseren Anbindung an ACE2. Sie entdeckten, daß das Virus sich sowohl an Heparansulfat an der Zelloberfläche als auch an ACE2 binden muß, um in vitro in die Lungenzelle in der Petrischale zu gelangen.

Nachdem die Forscher diesen Bindungsmechanismus des Virus offen gelegt hatten, suchten sie nach Verfahren, um ihn zu unterbrechen. Sie fanden, daß Enzyme, die das Heparansulfat von der Zelloberfläche entfernen, damit das Eindringen des Virus SARS-CoV-2 in die Wirtszelle verhindern. Ferner entdeckten sie, daß Behandlungen mit Heparin die Infektion blockierte. Die Heparin-Behandlung wirkte bei den Dosen, die man aktuell Patienten gibt, wie eine antivirale Therapie, auch dann, wenn die Forscher die antikoagulierende Region des Proteins entfernten (das ist der Teil des Proteins, der die Bildung von Blutgerinnseln verhindert).

Esko betont, daß diese Forschungsergebnisse noch weit davon entfernt sind, um COVID-19-Patienten zu heilen. Die Forscher müssen nun zuerst bei SARS-CoV-2-Infektionsversuchen Heparin- und Heparansulfat-Inhibitoren im Tierversuch testen.

In einer Studie mit ähnlichem Thema haben Wissenschaftler an der UCSD die Rolle von Mikrobiomen des Menschen bei der Änderung von Heparansulfat getestet, einschließlich der Bakterien, die in und auf dem Körper leben und demzufolge die Empfänglichkeit des Menschen für COVID-19 beeinflussen.

Esko: "Dies ist eine der tollsten Forschungsergebnisse in meiner beruflichen Laufbahn:

- All unser Wissen über Heparansulfat und
- die Ressourcen, die wir über die Jahre entwickelt haben,

wurden nun genutzt ein Team interdisziplinär arbeitender Experten aus etlichen Institutionen, die schnell zur Zusammenarbeit fanden und ihre Ideen teilten. Wir hoffen, daß dies ein Silberstreifen bei der Bekämpfung der aktuellen COVID-19-Pandemie ist und wir hoffen, daß die Scientific Community nun in aller Eile diese Arbeiten fortsetzt, auch um andere Probleme zu lösen.“

Science News 7.9.2020

WHO: Steroide reduzieren die Todesrate bei schwerkranken COVID-19-Patienten

By Tina Hesman Saey, 2.9.2020

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß schwer erkrankten COVID-19-Patienten Steroide wie Dexamethason und Hydrocortison verabreicht werden sollten, weil dadurch die Todesrate gesenkt wird.

WHO World Health Organization

Im Juni erfolgte in UK eine umfassende Studie, aus der hervorging, daß Steroide wie Dexamethason und Hydrocortison bei der Reduzierung der Todesrate schwer kranker COVID-19-Patienten helfen könnten. Jetzt hat sich erwiesen, daß Steroide ein erfolgreiches Medikament gegen das neue Coronavirus sein können.

Forscher von der WHO werteten die Daten von 7 randomisierten klinischen Testreihen bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten aus, die bis zum 9.6.2020 mit Steroiden behandelt worden waren bzw. die normale Pflege oder ein Placebo erhalten hatten. In den Testreihen wurden folgende Steroide verwendet:

- Hydrocortison,
- Dexamethason oder
- Methylprednisolon.

Forscher berichteten in einem Report am 2.9.2020 im Journal *JAMA*, daß die in Kliniken mit Beatmungsgeräten mit Sauerstoff versorgten COVID-19-Patienten nach Beginn der Behandlung mit Steroiden eine Wahrscheinlichkeit zum Sterben von 30% hatten, aber ohne die Steroid-Behandlung von 38% (bei normaler Pflege oder mit Placebo). Wenn die Patienten nicht an Beatmungsgeräten hingen, war die Steroid-Behandlung noch vielversprechender, denn dann hatten die COVID-19-Patienten mit Steroid-Behandlung eine Sterbewahrscheinlichkeit von 23% gegen 42% bei Patienten mit normaler Pflege oder Placebo).

Es gab jeweils eine Testreihe

- in Frankreich mit Hydrocortison,
- in Brasilien mit Dexamethason und
- eine internationale mit Hydrocortison.

Über diese wurde am 2.9.2020 in *JAMA* berichtet, und in derselben Ausgabe erschien auch eine Publikation über die Auswertung dieser Studien.

Diese und andere Testreihen in der WHO-Analyse wurden früh gestoppt, weil ihre Fortsetzung nicht ethisch gewesen wäre, denn sie war darauf gegründet, kranken Patienten Steroide bei bestimmten Testgruppen zu verweigern, obwohl die UK-Studie sie als effektiv erwiesen hat.

Als die WHO am 2.9.2020 Ärzten empfahl, schwer kranken COVID-19-Patienten Steroide wie Dexamethason oder Hydrocortison zu verabreichen und nicht minder erkrankten Patienten, stützte sie sich auf diese kombinierte Analyse der publizierten Testreihen.

Vor der Vergabe von Steroiden an minder Erkrankte ist zu warnen, weil durch die Steroide das Immunsystem so unterdrückt werden kann, daß das Virus mehr Schäden anrichten kann. Inzwischen hat das NIH ebenfalls die Verabreichung von Steroiden an solche hospitalisierte Patienten empfohlen, die eine externe Sauerstoffzufuhr benötigen, z.B. durch Beatmungsgeräte.

The Scientist 9.7.2020

Können die Viren der infektiösen Krankheiten wie Grippe und COVID-19 Neurodegeneration bewirken ?

Ashley Yeager, 28.2.2019

MS Multiple Sklerose

ZNS Zentralnervensystem

Parkinson Parkinson'sche Krankheit

Wissenschaftler prüfen die Hypothese nach, daß Pathogene bei der Entwicklung von Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson spielen. Ein großes Problem ist dabei die große zeitliche Verzögerung zwischen viraler Infektion und dem Auftreten neurodegenerativer Symptome, die beim Menschen mehrere Jahrzehnte betragen kann.

2009, vor etwas mehr als 10 Jahren, arbeitete der Neurobiologe Richard Smeyne, der 2016 zur Thomas Jefferson University in Philadelphia ging, am St. Jude Children's Research Hospital in Memphis und betrachtete dort ein Video, daß eine Ente in befremdlicher Aktion zeigte. Auf einer Farm in Laos stand eine weiß und orange gefiederte Ente zuerst stand wenig entfernt von den anderen Tieren, dann watschelte sie in Kreisen herum, stützte sich ab und zu mit einem Flügel ab, verlor schließlich das Gleichgewicht und fiel um. Sie stand wieder auf, flatterte mit beiden Flügeln und fiel erneut um.

Das Video wurde im Rahmen eines Seminars gezeigt, daß der Postdoc David Boltz und sein Berater Robert Webster zeigten. Webster wurde auch „Grippejäger“ genannt, weil er das Grippe-Erforschungsprogramm des Krankenhauses leitete. Boltz und Webster erklärten, daß die Ente mit dem Vogelgrippevirus H5N1 infiziert war, an dem 2006 und 2007 Tausende von Vögeln erkrankt und dem Hunderte von Menschen zum Opfer gefallen waren. Smeyne studierte die Neurobiologie der Parkinsonkrankheit bei Mäusen, und als er nun dieses Video sah, das die motorischen Störungen bei der Ente sah, dachte er sofort, daß diese Ente *Parkinson hat*.

Nach dem Seminar sagte er das Webster, der daraufhin lachte und nur meinte, daß dies eben nur das Verhalten eines kranken Vogels sei. Aber Smeyne war neugierig geworden, welche neuronalen Mechanismen dieses abnormale Verhalten der Ente bewirkten. Er fragte sich, ob ansonsten gesunde Enten, aber infiziert mit H5N1, im Labor eine ähnliche Parkinson-ähnliche Neurodegeneration zeigen würden.

Er schritt zur Tat und im Labor von St. Jude mit der Biosicherheit der Stufe 3 infizierten er und seine Kollegen Enten mit diesem Virus. Nach einer hinreichend langen Pause danach töteten sie die Tiere, entfernten ihre Gehirne und bewahrte diese für 3 Wochen in Formaldehyd auf, um das noch aktive Virus zu töten.

Als Smeyne die Gehirne der im Labor getöteten Enten untersuchte, konzentrierte er sich besonders auf eine Gehirnregion mit dem Namen Substantia Nigra, die bei Parkinson-Patienten oftmals beschädigt ist.

Smeyne: „Als ich diese Region anschnitt, sah ich, daß die Substantia Nigra erheblich zerstört war. Tatsächlich hatten die Viren alle Neuronen zerstört.“

Er sagte dies Webster und der gab zu, daß er sich geirrt hatte und bestätigte, daß diese Ente Parkinson gehabt hatte.“

Bei der Parkinson-Krankheit gibt es Neurodegeneration durch Entzündungen von Nervensträngen und Gehirnregionen, was zum Tode führen kann.

Weil nun in dem Video die Ente die Vogelgrippe gehabt hatte, fragte sich Smeyne, ob es eine Verbindung gab zwischen der viralen Infektion und der von ihm beobachteten weitläufigen Neurodegeneration.

Wieder ging er zu Webster und fragte ihn nach den Symptomen, die Menschen gezeigt hatten, die mit H5N1 infiziert waren. Webster antwortete, daß es Entzündungsprozesse im Gehirn gab, die zu Tremor und anderen motorischen Fehlfunktionen führten. Smeyne urteilte, daß diese keine Kennzeichen der echten Parkinson sind, aber doch an die Symptome der Parkinson-Krankheit erinnern.

Smeyne: „Es war Parkinsonismus, wobei der Patient eine Untermenge der Symptome der Parkinson-Krankheit zeigt.“

Nun schaute Smeyne in der Literatur nach und las mehr über Hinweise darauf, daß die Grippeviren das Gehirn zerstören können. Die ersten Hinweise darauf stammten aus den 1940er und frühen 1950er Jahren, als man Korrelationen zwischen der Spanischen Grippe von 1918

(bewirkt durch den Virustyp H1N1) und neuronalen Fehlfunktionen entdeckte, die erst um Jahrzehnte in Form von Parkinson auftraten. Damals lautete die Diagnose auf neurodegenerative Krankheit, die ganz plötzlich bei vielen US-Amerikanern auftrat, zuerst bei 1 bis 2% der Menschen, dann bei 2,5 bis 3% und dann wieder bei 1 bis 2%.

Smeyne: "In diesen Jahren trat bei Menschen Parkinson um 50% häufiger auf als sonst."

Damals war die Wahrscheinlichkeit, daß Grippe neurodegenerative Krankheiten als Spätfolgen bewirken kann, ziemlich gering, aber für Smeyne dennoch hoch genug, um in dieser Richtung weiter zu forschen. Er und sein Team infizierten die Nasenregionen von 6 bis 8 Wochen alten Mäusen mit nichtlethalen Dosen von H5N1 oder H1N1 und beobachteten, wie das Virus sich über das Nervensystem der Tiere ausbreitete. Smeyne berichtete, daß die Ergebnisse bestürzend waren: Etliche Viren wurden von der Blut-Hirn-Schranke nicht daran gehindert, in das Gehirn einzudringen. Diese besteht aus einer halbdurchlässigen Schicht von Zellen, die das Zentrale Nervensystem (ZNS) vom Blutkreislauf des Körpers trennen. H5N1-Viren konnten z.B. recht häufig die Nervenzellen im Gehirn infizieren und töten, wobei es so schien, daß sie bevorzugt die Dopamin produzierenden Neuronen in der Substantia Nigra attackierten. Dagegen konnten alle Viren der H1N1-Virenstämme die Blut-Hirn-Schranke zwar nicht durchdringen, aber die Viren bewirkten eine Reaktion der ZNS-Immunzellen, bezeichnet mit Mikroglia, die in die Gehirnregionen Substantia Nigra und Hippocampus eindringen und dort Entzündungen mit anschließendem Zelltod verursachten.

Smeyne: "Diese beiden Grippevirenstämme wirkten also vollkommen verschieden, führten aber im Endeffekt zum selben Ergebnis. Sie bewirkten Entzündungen und Zelltod in den Gehirnregionen, die bei der Parkinson-Krankheit degenerieren."

Diese Experimente von Smeyne sind nicht die einzigen, die nahelegen, daß virale Infektionen zu neurodegenerativen Krankheiten beitragen können und diese Tatsache ist nicht auf Grippeviren beschränkt. Viele unterschiedliche Virusarten wie Masern und Herpes können z.B. in Ratten Symptome von Multipler Sklerose (MS) bewirken.

Die Menge an Herpesviren in den Gehirnen von Menschen, die an Alzheimer gestorben sind, ist größer als bei Menschen ohne diese Krankheit. Die Demenz bei manchen HIV-Patienten scheint in Zusammenhang mit der Infektion zu stehen.

Anthony van den Pol, Neurobiologe an der Yale University, zu *The Scientist*: "Man denkt in Zusammenhang mit neurodegenerativen Krankheiten nicht an Viren, weil dafür noch kein Beweis vorliegt – aber es könnte doch sein."

Eindringen in das Gehirn

Es geht sogar bis 1385 zurück, daß Ärzte in Europa einen Zusammenhang zwischen Grippe und Psychosen diagnostizierten, aber erst während und nach der Pandemie von 1918, ausgelöst von der Spanischen Grippe, wurden Zusammenhänge zwischen Grippe und Schädigungen des Gehirns näher untersucht.

Aber erst in den 1970er Jahren konnte man Beweise dafür finden. Forscher unter der Leitung von Eugenia Gamboa, damals Neurologin an der Columbia University, fanden virale Antigene in den Gehirnen von Menschen, die an der Krankheit Enzephalitis Lethargica gestorben waren. Sie hatten Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen und Doppelsehen (double vision). Etliche Forscher vermuteten, daß Enzephalitis lethargica zu den Spätfolgen der Grippeepidemie von 1918 gehört. Sie könnte echten Parkinson-Symptomen vorangehen. 1997 berichtete ein Forscherteam, daß mit Japanischer Enzephalitis infizierte Ratten eine Krankheit entwickelten, die Symptome mit sich brachte, die Parkinson bei Menschen ähnelten.

Der Zusammenhang zwischen infektiöser Krankheit und neurodegenerativen Gehirnschäden blieb aber sehr umstritten, zumal in den frühen 2003 Jahren Forscher vom Armed Forces Institute of Pathology Washington, DC, die PCR-Methode verwendeten, um im konservierten Gehirngewebe von Opfern von Enzephalitis lethargica nach Fragmenten von H1N1-Genomen zu suchen und nichts entdeckten.

Das war der Stand der Forschung, als Smeyne bei mit H5N1 infizierten Enten Schädigungen am Gehirn entdeckte, die Parkinson ähnelten. Niemand zuvor hatte das Virus daraufhin getestet, ob es Parkinson auslösen kann, bis er Mäuse mit H5N1 infizierte und schwere Schäden an der Substantia Nigra dokumentieren konnte. Seine Forschungsergebnisse enthüllten auch einen möglichen Verbreitungsweg des Virus in das Gehirn.

Smeyne meint, daß die Substantia nigra nicht das initiale Ziel des Virus ist, denn zuerst infiziert es Neuronen der Eingeweide (Magen-Darm-Trakt): "Danach geht das Virus über den Vagusnerv in das Gehirn, wobei es gewissermaßen den Vagusnerv als Hintertür zum Gehirn benutzt."

Es ist aber auch der umgekehrte Weg möglich durch Eindringen des Virus über Nase und Riechnerv: Einige Viren können in den Wirtskörper durch Nase und Mund gelangen und dann mittels Vermehrung und Ausbreitung in den Riechnerven (olfactory bulbs) weiter ins Gehirn gelangen. Durch den Zungennerv (lingual nerve) können sie dann vom Gehirn in die Zunge gelangen, und durch den Vagusnerv, der durch Genick und Thorax zieht bis zum Magen.

Smeyne meint, daß manche Wege des Virus durch den Körper des Menschen denen der Ausbreitung der Parkinson-Krankheit ähneln. Der deutsche Neuropathologe Heiko Braak hat 2003 die danach lange gültige These aufgestellt, daß Parkinson in den Eingeweiden beginnt, im Verdauungstrakt, und wandert dann erst zum Gehirn.

Smeyne: "Die Wanderung der Krankheit vom Verdauungstrakt zum Vorderhirn kann beim Menschen 25 bis 30 Jahre dauern."

Nun haben Nagetiere eine viel kürzere Lebenszeit als Menschen und so kann das Grippevirus bei Ratten denselben Weg in einigen Wochen nehmen und zu denselben Symptomen wie bei Parkinson führen.

Smeyne und seine Kollegen entdeckten dann, daß die Viren in von mit H1N1 infizierten Mäusen zwar nicht durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn eindringen können, aber dennoch durch Hervorrufen von Überreaktionen des Immunsystems im Gehirn darin schwere Entzündungen bewirken können.

Es muß gesagt werden, daß es auch Studien gegeben hat, wo bei denen kein Nachweis dafür gefunden werden konnte, daß virale Infektionen auch das Gehirn angreifen. So haben Forscher von The US Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Georgia, den Einfluß auf das Gehirn von Mäusen von Grippeviren etlicher Virenstämme untersucht, die die Spanische Grippe-Pandemie von 1918 bewirkt hatten, und diese entdeckten keinerlei Anzeichen von Entzündungen in den Gehirnen.

Mikrobiologe Terrence Tumpey, Koautor der Studie: "Für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen viraler Infektion und neurodegenerativer Krankheiten bedarf es weiterer Forschungen."

Smeyne vermutet deshalb auch, daß dieser Zusammenhang zwischen viraler Infektion und dadurch bewirkte Hirnschäden sehr kompliziert sein kann. Er und sein Team gaben an von H1N1 genesene Mäuse das Toxin MPTP, um einen Zusammenhang zwischen H1N1 und Parkinson nachzuweisen. Diese Chemikalie war in den 1970ern ein Beiprodukt gewesen von Leuten, die synthetisches Heroin herstellten, und die Konsumenten von MPTP hatten Kennzeichen der Parkinson-Krankheit entwickelt. Das Ergebnis war: Die mit MPTP behandelten, mit H1N1 infizierten Mäuse entwickelten Symptome von H1N1 und verloren um 25% mehr Neuronen in der Substantia Nigra als

- nicht infizierte Mäuse, die MPTP bekommen hatten, oder
- infizierte Mäuse, die kein MPTP erhalten hatten.

Smeyne: "Dieses Ergebnis war ein Anzeichen dafür, daß die H1N1-Infektion allein nicht Parkinson bewirkt, aber sie macht das Nervensystem empfänglich für anderes."

Ein deutlicherer Zusammenhang zwischen Vireninfektion und Neurodegeneration

Oligodendrozyte Zellen: Die Axone der Neuronen des ZNS sind umhüllt mit einer lipiden Schutzschicht, die aus Myelin besteht, das von den oligodendrozyten Zellen produziert wird.

Durch Grippeinfektion bewirktes Parkinson war nicht das einzige Phänomen, bei dem Viren zu neurologischen Schädigungen führen und dem die Forscher auf der Spur waren. So hatten in den späten 1980er und frühen 1990er Jahren Forscher Mäuse mit Masern und Herpes infiziert und beobachteten danach bei ihnen dieselbe Art von Schädigung bei deren oligodendrozyten Zellen wie bei MS-Patienten. Der Forscher van den Pol betont, daß es noch nicht klar sei, ob das Virus in die oligodendrozyten Zellen eingedrungen ist oder nur eine Überreaktion des Immunsystems hervorgerufen hat, wodurch diese Zellen zerstört wurden, auf jeden Fall war das Ergebnis, daß die Axone ihre schützende Myelin-Schicht verloren – eben wie bei MS-Patienten.

Ein weiteres Experiment wurde von Korte/Hosseini beschrieben in Hosseini et al., *JNS*, 2018, das mit Mäusen durchgeführt wurde und die Dendriten der Neuronen betraf. Die Dendriten sind die entscheidenden wichtigen Überträger der Information von Neuron zu Neuron. Wie die Forscher kürzlich zeigten, konnten sie bei mit H3N2 und H7N7 infizierten Mäusen eine Verringerung der Anzahl der Dendriten feststellen, aber das galt nicht für mit H1N1 infizierte Mäuse.

Einer der Virusstämme, die in Mäusen die Entwicklung von MS-Symptomen bewirken, war Herpesvirus 6, für den man schon eine Rolle bei der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit nachgewiesen hat. Zusammenhänge zwischen viralen Infektionen und Alzheimer sind in den letzten Jahrzehnten öfters dokumentiert worden, und genau in diese Richtung wiesen die Forschungsergebnisse von Joel Dudley und Kollegen von der Icahn School of Medicine at Mount Sinai im letzten Jahr, als sie Datenbestände in Gehirngewebebanken überprüften. Aus ihrer Publikation ging hervor, daß Patienten mit Alzheimer-Krankheit erhöhte Konzentrationen von bestimmten Virenarten aufwiesen, und zwar

- Human Herpesvirus 6 und
- Human Herpesvirus 7,

und das in 4 Gehirnregionen.

Gestützt auf genetische und proteomische Daten ermittelten die Forscher, daß Human Herpesvirus 6 die Genexpression bewirken kann, welche die Entwicklung von dem Protein Amyloid β fördert, aus der die Plaques im Gehirn bestehen, die ein Kennzeichen von Alzheimer sind.

Das ist zwar noch kein Beweis dafür, daß Viren diese Krankheit auslösen, aber es ist ein Hinweis, daß Pathogene bei der Entwicklung von neurodegenerativen Krankheiten eine größere Rolle spielen können.

Dudley: "Wir haben gegenüber unseren früheren Bemühungen zur Ermittlung des Einflusses von Pathogenen machtvolle Genomsequenzierungsverfahren, wodurch wir einen genaueren Blick auf die mikrobiellen DNA/RNA-Zusammenhänge im Gehirngewebe haben. Wir können die Gehirngewebeproben sogar noch viel besser untersuchen durch die neuen Verfahren der

- Long-read Sequenzierungstechnologie und
- Single-cell Sequenzierungstechnologie."

Auch vom HIV-Virus vermuten die Forscher, daß er Gehirnschäden verursachen kann, die Alzheimer oder Parkinson ähneln. In den 1990er Jahren zeigten Wissenschaftler, daß die HIV-Viren die Blut-Hirn-Schranke durchdringen können. Weitere Studien ergaben, daß dann, wenn das Virus in das Gehirn eindringen kann, es neuronale Zellen tötet und zum Verlust synaptischer Verbindungen führt.

Sara Salinas, Pathologin und Virologin an der University of Montpellier in France, und ihre Kollegen berichten 2018 in einem Review-Artikel in *Frontiers in Cellular Neuroscience*, daß Ärzte über HIV-Patienten berichten, die an Demenz und Verlust von Gehirnschicht leiden, also dem ähnlich, was wir bei Alzheimer-Patienten sehen.

Noch neuere Studien zeigen, daß HIV-Patienten in ihrem Gehirn Plaques von Amyloid β entwickeln.

Smeyne meint, daß HIV-Patienten in ihren Bewegungen langsamer werden und Tremor entwickeln.

Durchdringen der Blut-Hirnschranke (nach Catherine Delphia):

Virale Partikel können auf unterschiedliche Weisen das Nervensystem schädigen. Sie können die Blut-Hirn-Schranke überwinden, direkt oder durch Infizierung der Endothelialzellen, oder auch durch Verwendung eines Trojanischen Pferdes, indem sie Monozyten (weiße Blutkörperchen) infizieren, in ihnen die Blut-Hirn-Schranke passieren, danach sich in ihnen replizieren und dann die Monozyten platzen lassen, wobei neu replizierte Viren ins Gehirn gelangen. Es kommt auch vor, daß einige Viren die Blut-Hirnschranke nicht durchdringen, aber eine Reaktion des Immunsystems hervorrufen, wobei Zytokine und Chemokine erzeugt werden, die die Schranke durchdringen.

Ein genauerer Blick auf die unterschiedlichen Methoden neuronaler Kommunikation könnte dabei helfen, die Entwicklung neurodegenerativer Krankheiten besser zu verstehen.

Im ersten Halbjahr 2020 berichteten 2 Gruppen von Wissenschaftlern, daß die neuronale Kommunikation nicht nur über elektrische und chemische Signale erfolgt, sondern auch mit-

tels extrazellulärer Vesikel, die Messenger-RNAs transportieren. Jason Shepherd, Neuro-Wissenschaftler an der University of Utah und Koautor einer der beiden Studien, sagt, die Struktur dieser Vesikel sich dafür eignet, daß HIV- und andere Retroviren schützende Schalen, bezeichnet als Kapside, erbauen, die das genetische Material des Virus von Zelle zu Zelle transportieren, und die diese Vesikel kodierenden Gene könnten Überreste früherer Infektionen sein. Diese die Viren verhüllenden Kapside könnten toxische Proteine wie Amyloid β enthalten, die sich über das Gehirn verbreiten.

Shepherd ist überzeugt: "es ist völlig klar, daß Viren das Gehirn beeinflussen." Es ist bisher nur noch unerforscht, wie genau das erfolgt.

Gehirnschäden (gemäß Catherine Delphia)

Sind die Viren erst einmal im Gehirn, können sie die Gehirnzellen infizieren oder ihre Myelinhülle, und sie danach töten. Dennoch müssen die Viren nicht extra in das Gehirn eindringen, um es zu schädigen, denn sie können eine Immunüberreaktion hervorrufen, wobei Mikroglia aktiviert werden, die dann irgendwie gesunde Neuronen schädigen,

Eine der Folgen ist Vergeßlichkeit

Ein Problem beim Verstehen der Reaktion des Gehirns auf eine virale Infektion ist das verzögerte Einsetzen von neurodegenerativen Symptomen, und zwar lange nachdem das Immunsystem die Infektion besiegt hat. Z.B. hat im 1. Halbjahr 2020 Martin Korte an der Technischen Universität Braunschweig in Deutschland mit seinen Kollegen berichtet, daß eine Minderung der Erinnerungsfähigkeit von Mäusen, die mit gewissen Virenstämmen der Grippe infiziert worden waren, auch dann eintrat, wenn die Mäuse sich von der viralen Infektion erholt hatten. Es zeigt sich, daß ihre Gehirne sogar noch 30 bis 60 Tage nach der Infektion voll von Mikroglia waren. Die Konzentrationen an Mikroglia können um 60 Tage nach der Infektion wieder auf normale Pegel zurückgehen, wobei sich die Neuronen in jungen Mäusen vollständig erholen und die kognitiven Fähigkeiten der Tiere wie Gedächtnisleistungen sich normalisieren. Korte berichtet an *The Scientist*, daß die Anzahl der Mikroglia sogar noch 120 Tage nach der Infektion erhöht sein kann, und das entspricht beim Menschen mit seiner höheren Lebenszeit von 10 Jahren.

Van den Pol meint, daß eine derartig verzögerte Reaktion bewirken kann, daß Viren neurodegenerative Krankheiten bewirken können.

Van den Pol: "In der Wissenschaft haben wir es oft mit Effekten und Reaktionen im Bereich von Millisekunden zu tun, hier aber liegen diese im Bereich von Jahrzehnten. Das Virus infiziert den Körper und möglicherweise kommen in dessen Folge Jahrzehnte später neurodegenerative Symptome auf – aber eine solche Langzeitverzögerung ist schwer zu beweisen."

Van den Pol meint weiter, daß der Zusammenhang zwischen viralen Infektionen und neurologischen Symptomen besser erforscht werden muß und man dabei herausfindet, wie die neurodegenerativen Symptome lange Zeit nach Infektion und Genesung davon entstehen. Wenn man z.B. herausfinden würde, wie die Infektionen das Immunsystem beeinflussen, könnte das dazu führen, daß man die durch das Immunsystem bewirkte Mikroglia-Überproduktion mit der Folge von Entzündungen im Gehirn gemindert werden kann, um Langzeitschäden am Gehirn zu verhindern.

Bis dahin sollte nach Meinung von Smeyne die Impfung gegen Grippe – oder auch die Einnahme von Tamiflu – dabei helfen, neurologische Komplikationen als Spätfolgen der Grippeinfektion zu verhindern. Er und seine Kollegen testeten diese Methode an Mäusen, nachdem ihre Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen Grippe, dem Toxin MPTP und Parkinson aufgedeckt hatten. Sie gaben einer Gruppe von Mäusen 30 Tage vor der Infizierung der Tiere mit dem Virus eine H1N1-Impfung. Eine andere Gruppe von Mäusen wurde etwa 1 Woche nach ihrer Infizierung mit Tamiflu behandelt. Bevor man den Tieren beider Gruppen eine niedrige Dosis MPTP gab, konnten sie sich erst von der Infektion erholen. Während Kontrollmäuse, die weder Impfung noch Tamiflu bekamen, Parkinson-ähnliche Symptome aufwiesen, zeigten die behandelten Mäuse keine neurodegenerativen Effekte.

Smeyne: "Es ist uns gelungen, die Mäuse gegen neurodegenerative Symptome infolge einer Grippeinfektion zu schützen, und zwar durch rechtzeitige Behandlung mit Tamiflu oder durch vorherige Impfung."

Smeyne resümiert, daß weiterhin der Verdacht besteht, daß Vireninfektionen das Gehirn schädigen können, aber um das wirklich zu beweisen, sind weitere Studien notwendig. Bis-

her gibt es tatsächlich noch keinen schlagenden Beweis dafür, daß eine Virusinfektion Parkinson, oder Alzheimer oder eine sonstige neurologische Krankheit bewirken können.
Van den Pol: "Ich sympathisiere mit der Idee, daß Viren das Gehirn auf vielerlei Weisen schädigen können, aber gegenwärtig ist das nur eine Hypothese."

Die Frage, ob COVID-19-Patienten durch das Virus neurodegenerative Schäden erleiden, hat eine große gesellschaftliche und politische Bedeutung: Würde eine solche Schädigung vorliegen, müßte jeder COVID-19-Genesene in verantwortlicher Position auf neurodegenerative Schäden untersucht werden, und zwar periodisch immer wieder, weil diese Schäden erst etliche Jahre später auftreten könnten.

Harvard Medical News & Research 14.9.2020

Durch COVID-19 ausgelöste Blutgerinnsel

By MGH News and Public Affairs, 9.9.2020, Forschung

Dieser Artikel gehört zu den Publikationen der Harvard Medical School (HMS), die in steter Folge über Medizin, biomedizinische Forschung, medizinische Ausbildung und Versicherungsfragen in Zusammenhang mit der durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelösten COVID-19-Pandemie berichten.

HMS Harvard Medical School

MGH Massachusetts General Hospital

DIC disseminated intravascular coagulation (Verlust der Faktor V Proteine, die die Blutgerinnung ermöglichen)

Erhöhtes Auftreten von Blutgerinnsel-Faktoren bei schweren Fällen von COVID-19.

In einer neuen Studie der HMS wird berichtet, daß Forscher des MGH herausgefunden haben, daß hospitalisierte, schwer erkrankte COVID-19-Patienten mit einer hohen Konzentration an Blutgerinnungsproteinfaktor V ein erhöhtes Risiko zu ernstlichen Schäden durch Blutgerinnsel etwa in der Form von Thrombosen und Lungenembolien haben,

Haben aber schwer erkrankte COVID-19-Patienten niedrige Konzentrationen an Faktor V Protein, dann scheinen sie ein erhöhtes Risiko für den Tod durch eine Form von DIC zu haben, das ist eine oft tödlich verlaufende abnormale Neigung zur Bildung von Blutgerinnseln in engen Blutgefäßen im gesamten Körper, was zum Verlust der Gerinnungsproteinfaktoren führt, die die Fähigkeit des Blutes zur Koagulation steuern.

Ihre Studien führten sie an hospitalisierten, schwer an COVID-19 erkrankten Patienten am MGH in Abteilungen für Intensivbehandlung durch mit dem Ziel, Störungen der Faktor V-Aktivität zu erforschen,

- was die möglichen Ursachen bei Blutgerinnungsabnormalitäten bei COVID-19-Patienten sind und

- um die für Hoch-Risiko-Patienten passende Koagulationstherapie zu finden.

Die Ergebnisse der Studie wurden online am 24.8.2020 im *American Journal of Hematology* publiziert mit Senior Study Author Elizabeth Van Cott, HMS-Professor of pathology at MGH und Koautor Jonathan Stefely, HMS Clinical Fellow in pathology at MGH: "Bisher konnten wir nur bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten eine solche starke Erhöhung von Blutgerinnselproteinfaktor V beobachten, sonst bei keiner anderen Krankheit." Van Cott betreibt diese Forschungen seit 25 Jahren !

Patienten mit schwerer COVID-19 (bewirkt durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2) können in Blutbahnen und Blutgefäßen Blutgerinnsel entwickeln, auch in Arterien, Lungen und Extremitäten (Armen, Beinen, Fingern, Zehen). Bisher sind die Mechanismen, die Koagulationsabnormalitäten bei COVID-19-Patienten bewirken, noch unbekannt.

Ein überraschender Fall

Im März 2020, also noch zu Anfangszeiten der COVID-19-Pandemie in Massachusetts, fanden Van Cott und Kollegen bei einer Blutprobe eines Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung an seinem Beatmungsgerät hohe Konzentrationen an Blutgerinnungsproteinfaktor V. Dieser Patient hatte 4 Tage später eine schlimme Lungenembolie, verursacht durch möglicherweise tödliche Blutgerinnsel an der Verbindung von linker und rechter Lungenarterien. Dadurch wurden die Forscher auf die Blutgerinnungsproteinfaktoren aufmerksam, nicht nur Faktor V, sondern auch die Faktoren VIII und X.

Sie studierten nun die Konzentrationen dieser Blutgerinnungsproteinfaktoren und andere Parameter nacheinander bei 102 COVID-19-Patienten und verglichen die Ergebnisse mit denen von

- kritisch kranken Patienten ohne COVID-19 und
- früheren Forschungen an Kontrollgruppen.

Die Forscher fanden deutlich erhöhte Konzentrationen an Faktor V bei COVID-19-Patienten, verglichen mit denen bei Kontrollgruppen. Ferner zeigte sich, daß bei allen gemessenen klinischen Parametern die hohe Faktor V-Aktivität bei COVID-19-Patienten am auffälligsten war. Bei 33% der Patienten mit erhöhter Faktor V-Aktivität gab es entweder Thrombosen oder Lungenembolie, aber diese gab es nur bei 13% der Patienten mit niedrigeren Faktor V-Konzentrationen. Aber die Todesraten waren signifikant höher bei Patienten mit niedrigeren Faktor V-Konzentrationen, was vermutlich durch einen DIC-ähnlichen Zustand bewirkt wurde, bei dem Van Cott und Kollegen fanden, daß dem klinischen Krankheitsprozeß in Richtung Tod durch DIC eine meßbare Änderung in der Gestalt oder Wellenform von einem Plot vorausging, bei dem die Fähigkeit zur Lichtabsorption gegen die Zeit aufgetragen wurde, die das Blut zur Koagulation benötigt.

Van Cott: "Das Studium der Wellenform kann wirklich wichtige Ergebnisse liefern, um abschätzen zu können, ob ihr Patient in seinem klinischen Krankheitsverlauf zu DIC kommt oder nicht. In diesem Fall sind nämlich die Labortests, die man gewöhnlich zur Diagnose auf DIC durchführt, nicht hilfreich."

Die Forscher betonen noch, daß die Erhöhung der Faktor V-Konzentration bei COVID-19-Patienten 9 bei manchen Patienten zu Fehldiagnosen führen kann, weil unter normalen Umständen bei Leberdisfunktion oder DIC die Faktor V-Konzentrationen niedrig sind. Ärzte können dadurch irrtümlich annehmen, daß der Patient Mangel an Vitamin K hat.

Jonathan Stefely: "Diese Untersuchung wurde durch den o.g. überraschenden Fall begonnen und dann in großer Eile von einem interdisziplinären Team Pathologen am MGH während des Höhepunkts der COVID-19-Pandemie durchgeführt."

Die Studie wurde intern vom MGH finanziert. Adapted from a Mass General news release.

Harvard Medical News 3.8.2020, Harvard University, News & Research

'The Ultimate Quest'

Scientists share latest on SARS-CoV-2 vaccine designs, equity and more

By STEPHANIE DUTCHEN, 31.7.2020

Dieser Artikel gehört zu den Publikationen der Harvard Medical School (HMS), die in steter Folge über Medizin, biomedizinische Forschung, medizinische Ausbildung und Versicherungsfragen in Zusammenhang mit der durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelösten COVID-19-Pandemie berichten.

HMS Harvard Medical School

HHS U.S. Department of Health and Human Services

MassCPR Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness

NIH The National Institutes of Health

FDA US Food and Drug Administration

Mittlerweile haben wir die COVID-19-Pandemie und am 1.9.2020 sind vermutlich 25 Millionen Menschen von SARS-CoV-2 infiziert worden und 850000 Menschen daran gestorben.

Nur Impfstoffe können wirksam helfen, und darum ist die dringendste Frage: Wann haben wir einen sicheren und wirksamen COVID-19-Impfstoff? Es müssen die Menschen aller Altersklassen und jeder Rassen- und Gesellschaftszugehörigkeit sowie beide Geschlechter vor COVID-19 geschützt werden. Ein Impfstoff würde den Krankheitsverlauf mildern und Leben retten, und ferner würde durch ihn das normale gesellschaftliche und wirtschaftliche Leben wiederkehren können, so wie es 7 Monate vor Beginn der Pandemie gewesen ist.

Das ist den Wissenschaftlern sehr gut bewußt und darum haben sie seit Monaten ihr ganzes Leben darauf angestellt, Impfstoffe gegen dieses neue Coronavirus zu entwickeln und zu testen. Ferner laufen bereits Vorbereitungen für die weltweite Massenproduktion und gerechte Verteilung.

Kürzlich haben die weltweit besten Leiter von COVID-19-Impfstoff-Entwicklungsgruppen am 28.7.2020 ein öffentliches Briefing gegeben, und zwar die Mitglieder vom MassCPR (Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness), wobei u.a. dargestellt wurden:

- Stand der wissenschaftlichen Forschung an COVID-19-Impfstoffen mit klinischen Testreihen und Vorbereitungen zur Massenproduktion und weltweiten Verteilung.
- Anforderungen an das öffentliche Gesundheitswesen.
- Ethische Verpflichtungen bei klinischen Testreihen und Verteilung der Impfstoffe.

Die Sprecher behandelten folgende Hauptthemen:

- Eigenschaften der hoffnungsvollsten Impfstoffkandidaten, die in kommenden oder bereits angelaufenen klinischen Phase 3-Testreihen an Menschen auf Sicherheit und Wirksamkeit an Zehntausenden von Menschen getestet werden und bis Ende des Jahres beendet sein könnten.
- Die Notwendigkeit zur gleichzeitigen Entwicklung etlicher verschiedener Impfstoffe wegen der Berücksichtigung der Diversität der Menschen und um sicher zu stellen, daß die Menschen, die durch COVID-19 am meisten gefährdet sind, einen leichten und vorrangigen Zugang zu den Impfungen erhalten. Ferner muß zur Stärkung des Vertrauens in das medizinische Versorgungssystem den unterprivilegierten Gruppen der Zugang zum Impfstoff möglich gemacht werden.
- Es gibt noch viele weitere Fragen und Herausforderungen. Z.B. ist es wichtig, daß man dann dem Impfstoff die Zulassung gibt, wenn man weiß, daß er sicher und wirksam ist – aber genau das ist sehr problematisch. Wenn man aber zu sehr mit der Freigabe zögert, riskiert man ebenfalls Menschenleben.

George Q. Daley, Dekan der HMS (Harvard Medical School), beim Briefing: "Ein sicherer und wirksamer Impfstoff wird das Ende der Pandemie bewirken, und wir sind uns sicher, daß wir genau darauf zu arbeiten."

Er betonte dann noch: "Von einem Impfstoff fordern wir, daß er sicher und wirksam ist. Jeder muß geimpft werden können, ohne daß negative Nebenwirkungen auftreten."

Die Gründung von MassCPR

Das Briefing lief unter dem Titel "Vaccines: The ultimate quest in COVID-19" und war das 3. Öffentliche Briefing von MassCPR. Zuvor hatten Briefings stattgefunden zu den Zielen bei der Gründung von MassCPR und Fragen der Eröffnung.

MassCPR war im März 2020 durch eine Übereinkunft zwischen

- Harvard University und
- China Evergrande Group

ins Leben gerufen worden. Die Leitung sollte bei der HMS liegen.

Die Gründung von MassCPR folgte den Zielen,

- die unmittelbar anstehenden Probleme der COVID-19-Pandemie zu lösen und
- spätere Pandemien durch rechtzeitige Bekämpfung neuer Pathogene zu verhindern.

Zu MassCPR gehören Hunderte von Wissenschaftlern an, die gehören zu

- 15 Universitätseinrichtungen in Boston,
- Medical Schools,
- Forschungsinstitute,
- Biotechnologische Firmen und
- Ausbildungshospitälern.

MassCPR stellte 16,5 Millionen US\$ für Projekte für den Kampf gegen COVID-19 innerhalb der nächsten 12 Monate bereit, worin Gruppen zur Erforschung von Impfstoffen gehören.

Eine Sache höchster Dringlichkeit

Leider ist es so, daß die Entwicklung von Impfstoffen normalerweise 5 bis 10 Jahre benötigt, aber hier im Fall der Bekämpfung von COVID-19 begann die erste klinische Phase I-Testreihe bereits 6 Monate nach der vollständigen Sequenzierung des Genoms von SARS-CoV-2 (das war Mitte Januar 2020. Bei den klinischen Phase I-Testreihen will man vor allem die beste Dosierung ermitteln.

Lindsey Baden, Associate Professor für Medizin an der HMS und am Brigham and Women's Hospital, Spezialist für infektiöse Krankheiten und Impfstoffe: "Das ist sicher sehr schnell, aber wir müssen eben so schnell wie dieses Virus sein."

Baden ist Co-principal Investigator der ersten klinischen Phase III-Testreihe auf einen COVID-19-Impfstoffkandidaten, die am 27.7.2020 unter Mitarbeit der NIH (National Institutes of Health) begann. Bei klinischen Phase III-Testreihen werden Sicherheit und Wirksamkeit von experimentellen Therapien mit geläufigen Standardtherapien verglichen.

Baden und andere Sprecher betonten, daß die Sicherheit des Impfstoffs oberste Priorität besitzt, trotz des enormen Zeitdrucks durch Vorverschiebung der Fertigstellungstermine, um möglichst rasch einen Impfstoff zu erhalten. Man war sich einig, daß zur Auslöschung des SARS-CoV-2-Virus viele unterschiedliche Impfstoffkandidaten gleichzeitig zu entwickeln seien. Dabei nimmt man das finanzielle Risiko in Kauf, das durch die gleichzeitige Entwicklung mit Vorbereitung zur Massenproduktion gegeben ist. Das dient dem Zweck, daß die Massenproduktion für jeden beliebigen Impfstoff sofort beginnen kann, wenn er die Zulassung durch die FDA zur freien Verteilung erhalten hat.

Es war die vorherrschende Meinung, daß im Frühjahr 2021 der erste Impfstoffkandidat seine Zulassung erhält. Im besten Falle könnte ein Impfstoff eine Notfall-Zulassung mit beschränkter Verteilung schon im Herbst 2020 verfügbar sein – das meinte Dan Barouch, der William Bosworth Castle Professor of Medicine an der HMS, Direktor vom Center for Virology and Vaccine Research am Beth Israel Deaconess Medical Center und ebenfalls an der Leitung der Abteilung für Impfstoffentwicklung vom MassCPR beteiligt.

Barouch fügte aber skeptisch hinzu: „Dann müßten aber auch ungeheuer viele glückliche Umstände eintreten.“

Es ist zu bedenken, daß nach der Impfung der Körper etwa 1 bis 2 Monate benötigt, um zu maximaler Leistung zu kommen und es ist auch nicht immer vorhersagbar, wo und wann COVID-19-Infektionen auftreten.

Kenneth Mayer, Professor of Medicine an der HMS und Medical Research Director und Co-chair am Fenway Institute: "Das Jahresende könnte eine große Überraschung bringen dadurch, daß bei den Teilnehmern der klinischen Testreihen hinreichend viele Infektionen vorliegen, so daß die Frage der Effizienz geklärt werden kann."

Mayer fügte hinzu, daß es durch Testergebnisse schon aus der ersten klinischen Testreihe möglich sein könnte, zukünftige Impfstoffentwicklungen ohne Kosten auf Sicherheit abzukürzen, und zwar z.B. durch Klärung der Frage, ob der Impfstoff in einer einzigen Impfung mit einer Dosis erfolgen soll oder besser durch 2 Dosen, die im Abstand von einigen Tagen oder Wochen verabreicht werden.

Wirkungsweisen der Impfstoffe

Arlene Sharpe, Faculty Co-leader vom MassCPR und Leiterin des Departments of Immunology vom Blavatnik Institute an der HMS, gab eine Übersicht über natürliche und durch Impfung bewirkte Immunität. Sie beschrieb, wie die 4 Haupttypen funktionieren:

- Genetische Impfstoffe aus Strängen von DNA und mRNA, die virale Gene enthalten und dadurch das Immunsystem aktivieren.
- Virale Vektor-Impfstoffe, die harmlose Versionen eines anderen Virus verwenden, z.B. den Adenovirus (er bewirkt Schnupfen), damit diese virale Gene in Zellen bringen und das Immunsystem aktivieren.
- Protein-basierte Impfstoffe, die ganze virale Proteine oder Proteinfragmente verwenden, um das Immunsystem zu aktivieren.
- Impfstoffe, die gesamte Viren in abgeschwächter oder inaktivierter Form enthalten (die keine Krankheit bewirken können) und das Immunsystem aktivieren.

Weitere Sprecher lieferten kurze Beschreibungen für etliche klinische Testreihen, die gegenwärtig oder in naher Zukunft in HMS und MassCPR-Communities und darüber hinaus stattfinden.

Baden sprach auch über die klinische Phase III-Testreihe, die gerade vor einem Tag in einigen Einrichtungen, darunter dem Brigham and Women's Hospital, begonnen haben. Dieses Forscherteam testet einen mRNA-Impfstoff, der sich zur besseren Aufnahme im Körper in einer Lösung von winzigen Fettpartikeln befindet. Er wird in die Muskeln injiziert und von Zellen im Körper aufgenommen, die daraufhin Antigene auf ihrer Oberfläche ausbilden, die B- und T-Zellen des Immunsystems zur Verteidigung alarmieren. Dieser Impfstoffkandidat wird von der Pharmafirma Moderna hergestellt.

Barouch gab eine vielversprechende Übersicht über die Erfolge in seinem Labor: Bei einer natürlichen Infektion mit SARS-CoV-2 und anschließender Impfung mit einem DNA-Impfstoff, der virales Material vom Spikeprotein des Virus enthält, konnte die Anzahl der Viren in den Lungen von Rhesusaffen vermindert werden und die Tiere gegen erneute Infektion schützen. Zwei Tage nach diesem Briefing kündete die Gruppe von Barouch in *Nature* an, daß eine einzige Dosis von der letzten experimentellen Impfstoffversion, die einen Adenovirus mit Namen Ad26 zusammen mit dem Coronavirus-Spikeprotein verwendet, das Immunsystem von Makaken so stimuliert daß es Antikörper zur Neutralisierung von SARS-CoV-2 produziert. Barouch äußerte die Hoffnung, daß seine Gruppe die klinischen Testreihen an Menschen in diesem Herbst beginnen kann. Der Impfstoffkandidat wird von Johnson & Johnson hergestellt, der zugesagt hat, 1 Milliarde Dosen davon ohne Gewinn herzustellen.

Nicole Frahm vom Bill and Melinda Gates Medical Research Institute beschrieb die Arbeiten zur Herstellung Protein-basierter Impfstoffe, die Adjuvants enthalten. Adjuvants sind Substanzen, die Immunreaktionen beschleunigen, verlängern und in ihrer Vielfalt vergrößern können. Frahm meint, daß Protein-basierte Impfstoffe und Adjuvants am besten zur Massenimpfung der Menschen in ärmeren Ländern geeignet sind. Ganz wichtig dabei ist, genau die richtige Dosis vom Adjuvant zu finden, mit der die Immunreaktion weder zuwenig noch zuviel stimuliert wird.

Zusammen mit einer klinischen Testreihe, die von Oxford University und AstraZeneca durchgeführt wird, gehören die Studien von Baden und Barouch zur Operation „Warp Speed“, einem Forschungsprogramm zur Beschleunigung der Entwicklung von Diagnostik- und Behandlungsverfahren für COVID-19 im Auftrag vom HHS (U.S. Department of Health and Human Services). Im Verlauf dieses Programms wird bis Ende 2020 bei bis zu 150000 Menschen die Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs getestet - so Mayer.

In diesem Programm werden nur wenige der mehr als 170 Impfstoffkandidaten getestet, an deren Entwicklung Forscher gegenwärtig rund um die Welt arbeiten, von ersten vorklinischen Studien bis hin zu regulären klinischen Versuchsreihen an Menschen.

Bei allen Impfkationen haben wir das Problem:

- Die Impfung muß sicher und wirksam sein.
- Die Leute müssen bereit zur Impfung sein.
- Die Impfung muß für die ganze Bevölkerung zugänglich sein.

Es müssen alle Menschen geimpft werden

Baden betont: "Wir können die Wirkungsweise des Impfstoffs nur dadurch herausfinden, daß wir ihn an Menschen testen."

Bisola Ojikutu, Assistant Professor of Global Health and Social Medicine an der HMS und Assistant Professor für Medizin am Brigham and Women's meint, daß bei klinischen Testreihen die Teilnehmer eine möglichst hohe Diversität aufweisen müssen, damit geprüft werden kann, wie er bei den unterschiedlichsten Menschen wirkt und daß er sicher und effizient ist, also bei jungen und alten Menschen, bei Menschen aller Rassen, ethnischer und gesellschaftlicher Gruppen ... Das ist besonders bei der Krankheit COVID-19 wichtig, weil das neue Coronavirus SARS-CoV-2 für unterschiedliche rassische und soziale Gruppen unterschiedliche Infektions- und Todesraten aufweist, und es bei Schwarzen, Latinos und Indianern die meisten Todesopfer gibt.

Bisola Ojikutu: "Diversität bei klinischen Testreihen gehört zum wissenschaftlichen Selbstverständnis und fördert soziale Gerechtigkeit."

Ojikutu und andere Forscher sorgen sich darum, daß selbst dann, wenn die Diversität bei den Teilnehmern der Testreihen hinreichend hoch ist, die Bereitschaft zur Impfung unter benachteiligten Bevölkerungsschichten gering sein wird. Ojikutu meint, daß sowohl frühere Erkenntnisse als auch neue aus Massenimpfungen für andere Krankheiten nahelegen, daß wahrscheinlich Schwarze und Latinos gegen COVID-19 nicht so umfassend geimpft werden wie die weiße Bevölkerung.

Ojikutu umreißt die Schwierigkeiten, die es bei Massenimpfungen für Patienten und Klinikpersonal gibt:

- Sie können individuell oder systembedingt sein.
- Sie können durch zu hohe Kosten verursacht sein.

- Sie können auf lang gehegtem Mißtrauen gegenüber dem Klinikpersonal beruhen, verursacht durch schlimmes ethisches Mißverhalten oder eher subtilere Formen der Diskriminierung.

Sie regte deshalb im Juni 2020 den Entwurf gewisser Regelungen für Klinikpersonal und Forscher an, damit besondere Sorge dafür getragen wird, daß bei klinischen Testreihen die Diversität hinreichend hoch ist und die Massenimpfung auf Schwarzen und Latinern zugute kommt. Sie meinte, daß der erste Schritt in dieser Richtung ist, dieses Problem als solches überhaupt zu erkennen.

Es gibt allerdings sehr viel größere Bedenken in der Richtung, daß der Zugriff auf den Impfstoff für die Menschen vieler Nationen nur sehr schwer zu ermöglichen ist.

Baden wies auf folgendes hin: Die erste Charge bei der Lieferung von COVID-19-Impfstoffen betrug 320 Millionen Dosen, und zwar für die Bürger der USA. Aber die Weltbevölkerung umfaßt 7,8 Milliarden Menschen – was ist mit denen ?

Baden: Wir dienen uns selbst am besten dadurch, daß wir alle Menschen impfen."

Frahm bemerkte, daß die Anzahl der SARS-CoV-2-Infektionen in den Nationen steigt, in denen die Menschen nur über ein mittleres bis kleines Einkommen verfügen. Für diese wären billige Impfstoffe die einzige Lösung. Ihre Gruppe ist emsig damit beschäftigt, die Hürden zu überwinden, die sich durch die Kosten ergeben, aber auch durch die Notwendigkeit, daß die Impfstoffe für den Transport hinreichend gekühlt werden müssen.

Frahm: "Unser Ziel in Nationen mit geringerem Einkommen ist eher die Überallverfügbarkeit als die Schnelligkeit, mit der die Massenimpfung erfolgt."

Sprecher betonten dann, daß die letzte Herausforderung darin besteht, die Anzahl der zu impfenden Leute zu bestimmen und die Testpersonen auszuwählen, um die Wirksamkeit des Impfstoffs zu bestimmen, die im Idealfall 99% betragen sollte. Barouch meint aber daß auch weniger als 99% noch hilfreich sein können.

Barouch: "Sogar eine Effektivität von 60 bis 70% könnte Herdenimmunität bewirken und die Pandemie beenden."

Die Mitarbeiter der Gesundheitsdienste könnten parallel zur Impfung mit einem Impfstoff geringer Wirksamkeit weitere Präventionsmaßnahmen durchführen und auf diese Weise den Schutz der Bevölkerung erhöhen - so Baden.

Die Sprecher betonen immer wieder, daß alle Schutzmaßnahmen nur dann greifen, wenn sich hinreichend viele Menschen impfen lassen.

Baden. "Sogar dann, wenn wir über einen Impfstoff mit 90% Wirksamkeit verfügen, aber nur sich 30 bis 40% der Leute impfen lassen, haben wir ein Problem."

Ojikutu meint, daß auch dann, wenn einige Leute nicht geimpft werden können oder sich gegen die Impfung entscheiden, die Gelegenheit besteht, die Wankelmütigen zu überzeugen.

Ojikutu: "Wenn wir sehen, daß Leute nur unsicher sind, können wir versuchen, sie zu überzeugen."

Das weitere Vorgehen

Mit dem Wettlauf um die Herstellung des ersten tauglichen Impfstoffs entstehen immer neue Probleme. Vor allem ist den Leuten zu erklären, was eine erfolgreiche Impfstoffstrategie ausmacht.

Baden: "Ist unser Ziel, die Erkrankung an COVID-19 zu verhindern ? Soll die Schwere der Krankheit vermindert werden ? Soll die Todesrate vermindert werden ? Ist eine Infektion zu verhindern ? Gilt das alles und vielleicht noch mehr ? Es gibt viele Vorgehensweisen, um den Erfolg der Impfung zu messen."

Weitere Fragen in diesem Zusammenhang:

- Schützt die auf natürliche Weise durch SARS-CoV-2-Infektion erworbene Immunität gegen erneute Infektion ?
- Bewirken Impfstoffe ebenfalls Immunität ? Wenn ja, welche biologischen Mechanismen bewirken das ? Funktionieren unterschiedliche Impfstoffe auf dieselbe Weise ?
- Wie lange bleibt eine Impfstoffdosis effizient ? Wird SARS-CoV-2 unterschiedliche Typen entwickeln, die eine Anpassung der Impfstoffe wie bei der saisonal auftretenden Grippe erfordern ?

- Funktioniert ein Impfstoff in unterschiedlichen Populationen anders ? Muß man bei Impfungen das Alter der betreffenden Person berücksichtigen ?
- Weil es so scheint, daß nach Infektion oder Krankheit die Anzahl der Antikörper gegen SARS-CoV-2 mit der Zeit abnimmt, setzt sich das immer weiter fort bis zum völligen Verschwinden ? Bedeutet das, daß die Wirkung eines Impfstoffs ebenfalls rasch verschwindet ?

Zumindest auf die letzte Frage gibt es eine Antwort, die Hoffnung macht: Die Abnahme der Antikörper in den ersten Monaten nach einer COVID-19-Erkrankung ist ebenfalls nach vielen anderen Krankheiten zu beobachten - so Barouch.

Barouch meint, daß es eine wichtige Frage ist, ob die Anzahl der SARS-CoV-2-Antikörper sich nach dem ersten Rückgang nach der Krankheit auf einem bestimmten Level stabilisiert und wie lange Antikörper im Blut verbleiben.

Barouch: "Leider haben wir diese sehr wichtige Kenntnis nicht."

Baden erinnert daran, daß es zwar eine riesige Menge an Unsicherheiten und Fragen um das neue Coronavirus SARS-CoV-2 gibt, aber die Wissenschaftler arbeiten ja auch erst ein halbes Jahr an den Lösungen, und so etwas dauert seine Zeit."

Daley, Dekan der HMS: "Es gibt Gründe zur Hoffnung, aber wir müssen mit Umsicht vorgehen. Auf lange Sicht ist ein COVID-19-Impfstoff das beste Mittel, um die Pandemie zu beenden, aber es ist unwahrscheinlich, daß wir diese Krankheit zu Verschwinden bringen können."

Die Sprecher meinen, daß die Wissenschaftler, die gegen SARS-CoV-2 ankämpfen, von den Erfolgen und Fehlschlägen lernen können, die im Kampf gegen frühere Krankheiten gemacht worden sind und die jetzt bei den Testreihen auf Impfstoffkandidaten zu erwarten sind.

Bruce Walker, Faculty Co-leader von MassCPR und der Phillip T. and Susan M. Ragon Professor für Medizin an der HMS erinnert die Anwesenden daran, daß zwar Therapien und Impfstoffe die beste Waffe gegen COVID-19 sind, aber daß die Leute auch heute inmitten der Pandemie ihr nicht ausgeliefert sind, sondern für sich selber Schutzmaßnahmen in Form des Tragens der Gesichtsmasken ergreifen können.

Finanzielles Risiko der Impfstoffentwicklung nicht durch Pharma-Industrie zu tragen

- Die US-Regierung gewährt für "Warp Speed" zur Fertigstellung des COVID-19-Impfstoffs der Firma Moderna eine Förderung in Höhe von 2,5 Milliarden US\$.

Auch Deutschland sollte die Impfstoffentwicklung mit solchen Finanzmitteln fördern. Die Risiken der Impfstoffentwicklung sind nicht von einzelnen Firmen zu tragen. Diese Firmen benötigen eine solide staatliche Förderung.

- Peter J. Hotez, MD, PhD, Dekan der National School of Tropical Medicine am Baylor College of Medicine: "Der Gewinner im Wettlauf um den ersten Impfstoff muß akzeptieren, daß sein Impfstoff ein eingebautes Verfallsdatum hat, weil er vom Markt bald durch einen besseren Impfstoff verdrängt wird, wie wir das bereits gesehen haben bei der Entwicklungen von Impfstoffen gegen Rotavirus, homofluous Grippe-Virus-Typ B, HPV ...

Es ist eher die Regel als die Ausnahme, daß die ersten Impfstoffe keineswegs die besten sind und bald durch bessere ersetzt werden." Die Impfstoffentwicklung ist ein extremes Risikogeschäft, weil der Gewinner im Rennen laufend befürchten muß, nur auf Halde zu produzieren, weil bald ein neuer und viel besserer Impfstoff auf den Markt kommt.

- Gupta, PhD, Assistant Professor für Biochemie und strukturelle Biologie, von UT Health San Antonio: Die mRNAs von SARS-CoV-2 können sich dann problemlos dem Immunsystem als menschliche mRNAs tarnen, wenn diese viralen mRNAs ihre Kappe entsprechend verändern. Diese ohne großen Aufwand erfolgende Kostümierung hat großen Erfolg, denn auf diese Weise werden die viralen mRNAs nicht vom menschlichen Immunsystem als solche erkannt.

- Michael Betts, Immunologe am Penn Institute for Immunology: "Wir denken normalerweise, daß Verstehen und Behandlung einer Ebola-Infektion sehr schwierig sind. Nun zeigt es sich, daß bei COVID-19-Patienten als Immunreaktion viel stärkere Plasmablasts auftreten können als bei Ebola-Patienten."

Die Ärztin Nuala Meyer, Professorin für Medizin am Hospital der University of Pennsylvania, bestätigt, daß es absolut ungewöhnlich ist, daß ein solcher Plasmablast als Reaktion des Immunsystems für Tage andauert.

Es bleibt zu hoffen, daß bei der großen Menge an Wissenschaftlern, die weltweit die immunologischen Fragen um COVID-19 untersuchen, bald einige Antworten gefunden werden. Meyer: "Es bleibt für uns eine riesige Menge an Arbeit."

In der Tat: Im Umfeld der immunologischen Probleme bei COVID-19 gibt es noch eine riesige Menge an Fragen zu klären. Impfstoffentwicklung und immunologische Forschung sind Sache des Staates, denn es gibt dabei so viele Unwägbarkeiten, daß sich das kein Konzern leisten kann – zumal jederzeit ein neuer Impfstoff von einer anderen Firma um die Ecke kommen kann, wodurch es nicht möglich wird, die hohen Kosten der Impfstoffentwicklung durch Impfstoff-Massenverkäufe wieder ausgleichen zu können.

Mit der Ausrufung und Finanzierung des Programms „Warp Speed“ hat US-Präsident Donald Trump bewiesen, daß er das verstanden hat – dem sollte sich Deutschland anschließen, auch dem Ziel von MassCPR, die Virus-Forschung so zu intensivieren, daß alle strukturellen Einzelheiten von SARS-CoV-2 und anderen Viren offen gelegt werden, um in der Zukunft zu einer viel wirksameren Bekämpfung von infektiösen Krankheiten zu kommen, so daß Pandemien in Zukunft unmöglich werden.

Leider ist die Regierung der BRD unter der Führung der Kanzlerin Dr. Angela Merkel immer noch nicht dazu bereit, die notwendigen bio- und gentechnologischen Forschungen und Entwicklungen durch Förderungen mit mehreren Milliarden Euro in Auftrag zu geben.

Hier hat man z.B. zu fragen:

Sind deutsche Firmen an der Impfstoffherstellung beteiligt, die die EU der Firma AstraZeneca übertragen hat ?

BARDA Biomedical Advanced Research and Development Authority

Anfang Juni 2020 ließ AstraZeneca verlauten, daß in Absprache mit seinen Partnern bis zu 2 Milliarden Dosen von AZD1222 pro Jahr hergestellt werden sollen, und damit hat die Firma ihr Produktionsziel von 1 Milliarde Dosen, das es vor einem Monat bekannt gegeben hat, verdoppelt. Die Pharmaindustrie und die indische Firma SII (früher: Serum Institute of India) stimmten zu, 1 Milliarde Dosen für Nationen mit geringem BIP herzustellen, und damit wird zu Ende des Jahres 2020 mit der Herstellung von 400 Millionen Dosen begonnen.

AstraZeneca erhält weitere Förderungen von 2 Organisationen, und zwar 750 Millionen US\$ zur Herstellung und Verteilung von 300 Millionen Dosen bis zum Jahresende:

- 383 Millionen US\$ von CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness), und
- 367 Millionen US\$ von GAVI (The Vaccine Alliance).

The New York Times meldete am 3.6.2020, daß AstraZeneca, die University of Oxford und weitere Partner sich dazu entschieden haben, sich wie andere Firmen an der Entwicklung der fünf COVID-19-Impfstoff-Spitzenkandidaten zu beteiligen, die von der Administration von US-Präsident Donald Trump empfohlen worden sind. Diese 5 Spitzenkandidaten erhalten jeweils eine zusätzliche finanzielle Förderung durch die Administration, Hilfen bei klinischen Testreihen und für den Verlauf der Operation Warp Speed-Initiative der Administration auch noch finanzielle und logistische Unterstützung für die Herstellung. Es wird erwartet, daß in den kommenden Wochen AstraZeneca darüber berichten wird.

Im Mai 2020 hat AstraZeneca von der BARDA für Entwicklung, Herstellung und Verteilung von AZD1222 eine Finanzhilfe von 1,2 Milliarden US\$ erhalten. Die von der BARDA geförderte Entwicklung und Herstellung beginnt im Herbst 2020. Darin eingeschlossen ist eine klinische Phase III-Testreihe mit 30000 Teilnehmern, ferner eine weitere Testreihe zur Prüfung des Impfstoffs auf Verträglichkeit bei Kindern.

Also, Frau Dr. Angela Merkel, Bundeskanzlerin der BRD: Wann fängt die Forschungsförderung in Bio- und Gentechnologie nach dem Vorbild der USA in Deutschland im Bereich von etlichen Milliarden Euro an ?

Das Projekt „Warp Speed“

Die Administration von US-Präsident Donald Trump hat das Projekt „Operation Warp Speed“ gestartet, das von HHS and DoD gefördert wird mit dem Ziel, die US-Bürger bis Januar 2021 mit 300 Millionen Impfstoffdosen zum Schutz gegen SARS-CoV-2 zu versorgen – kostenlos. Unter der Bezeichnung Operation Warp Speed steuern DoD und HHS Förderung und Koordinierung der Entwicklung von Impfstoffen, Medikamenten und Diagnoseverfahren für COVID-19.

Zur Garantierung der Förderung arbeitet BARDA zusammen mit DoD Joint Program Executive Office for Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Defense and Army Contracting Command. Sanofi bestätigt, daß dadurch die Vorbereitungen zur Massenproduktion des Impfstoffs in den Einrichtungen von Sanofi und GSK in den USA unterstützt werden.

Daran sollten sich andere Regierungschefs ein Beispiel nehmen.

Sehr aufschlußreich ist, daß der französische Pharmariese Sanofi im dicken Geschäft mit den USA steht – wo bleiben die deutschen Firmen ? Auf die fehlt jeder Hinweis in den folgenden beiden Berichten. Der US-Präsident Donald Trump unterstützt die COVID-19-Forschung und Impfstoffentwicklung mit Milliarden von US\$ - was macht die Kanzlerin Dr. Angela Merkel ?

Der US-Pharmariese Pfizer arbeitet mit der deutschen Firma BioNTech u.a. für die Entwicklung des Impfstoffkandidaten BNT162b2.

Was ist mit der Zusammenarbeit von US-Firmen und US-Regierung mit einem deutschen Pharmariesen wie Merck KG, Darmstadt, natürlich unterstützt von der Regierung der BRD ?

GEN Genetic Engineering & Biotechnology 3.8.2020

Die Firmen Sanofi und GlaxoSmithKline erhalten eine Förderung von 2,1 Milliarden US\$ zur Beschleunigung ihrer klinischen Testreihen auf COVID-19-Impfstoffe

31.7.2020

GSK	GlaxoSmithKline
NIH	The National Institutes of Health
FDA	Food and Drug Administration
DoD	U.S. Department of Defense
CDC	The Centers for Disease Control and Prevention
BARDA	Biomedical Advanced Research and Development Authority
HHS	U.S. Department of Health and Human Services, es umfaßt die Agencies FDA, NIH, CDC und BARDA
ACT	Access to COVID-19 Tools (Accelerator)
WHO	World Health Organization

Die Firmen Sanofi (Frankreich) und GlaxoSmithKline (USA) erhalten vom HHS und DoD 2,1 Milliarden US\$ zur Beschleunigung von Entwicklung und Herstellung rekombinanter, Proteinbasierter COVID-19-Impfstoffe, die von Sanofi hergestellt werden. Das melden die beiden Firmen, und das wird von der US-Regierung bestätigt.

Die Gewährung dieser Förderung von HHS and DoD erfolgt im Rahmen von Operation Warp Speed, welches die Administration von Präsident Donald Trump gestartet hat, damit die US-Bürger bis Januar 2021 300 Millionen Impfstoffdosen zum Schutz gegen SARS-CoV-2 erhalten.

HHS Secretary Alex Azar II: “Die Anzahl von unterschiedlichen Impfstoffen, die bei dem Projekt „Warp Speed“ gefördert werden, scheint zu garantieren, daß wir bis Ende 2020 mindestens einen sicheren und effektiven Impfstoff haben.”

Unter der Bezeichnung Operation Warp Speed steuern DoD und HHS Förderung und Koordinierung der Entwicklung von Impfstoffen, Medikamenten und Diagnoseverfahren für COVID-19.

Zur Garantierung der Förderung arbeitet BARDA zusammen mit DoD Joint Program Executive Office for Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Defense and Army Contracting Command. Sanofi bestätigt, daß dadurch die Vorbereitungen zur Massenproduktion des Impfstoffs in den Einrichtungen von Sanofi und GSK in den USA unterstützt werden.

Roger Connor, Präsident von GSK Vaccines: “Wir danken der US-Regierung dafür, daß sie eine wichtige Rolle bei der frühen und erheblichen Finanzierung der Entwicklung und Massenproduktion dieses mutmaßlich erfolgreichen Impfstoffkandidaten spielt.”

Dieser Sanofi-GSK-Impfstoff kombiniert

- das SARS-CoV-2-Spikeprotein-Antigen von Sanofi, basierend auf rekombinanter DNA-Technologie, mit
- dem AS03-Adjuvant von GSK, speziell ausgerichtet auf diese aktuelle Pandemie.

Dieser Impfstoff rangiert unter den 17 Spitzenkandidaten ("Front Runners") unter nahezu 280 COVID-19-Therapien, aufgelistet in *GEN's updated "COVID-19 Drug & Vaccine Candidate Tracker."*

Thomas Triomphe, Executive Vice President und Leiter der weltweit agierenden Impfstoff-Forschungsabteilung mit der Bezeichnung Sanofi Pasteur: "Mit unserem Partner GSK erwarten wir den Beginn unserer klinischen Phase I/II-Testreihe auf unseren rekombinanten Impfstoff plus Adjuvant im September 2020."

Das Ende der klinischen Phase III-Testreihe könnte bis Ende 2020 möglich sein

Sanofi meldet, daß die Erprobung des Impfstoffs + Adjuvant zuerst in der klinischen Phase I/II-Testreihe erfolgt und mit der klinischen Phase III-Testreihe fortgesetzt wird. Möglicherweise kann das bis 31.12.2020 beendet werden.

Die beiden Firmen wollen sich nach erfolgreicher Beendigung der klinischen Testreihen bei der FDA in der 1. Hälfte 2021 um die Erteilung der Zulassung (U.S. regulatory approval) bemühen.

Die französische Firma Sanofi erhält sogar den größten Teil der Förderung, wobei mehr als die Hälfte die late-stage-Entwicklung des Impfstoffs unterstützen soll, einschließlich einer klinischen Phase III-Testreihe mit sehr vielen Teilnehmern auf Sicherheit, Effizienz und andere Merkmale. Der Rest der Förderung gilt der Vorbereitung zur Massenproduktion und Verteilung von 100 Millionen Impfstoffeinheiten als Anfang.

Die beiden Firmen haben zugestimmt, die Impfstoffeinheiten in Produktionsanlagen in den USA für den sofortigen Gebrauch fertig zu verpacken, so daß die Impfstoffeinheiten sofort verpackt und verschickt werden können, wenn die klinischen Testreihen erfolgreich sind und die Zulassung durch die FDA vorliegt.

Während die klinischen Testreihen durchgeführt werden, soll nach dem Willen vom HHS ein Demonstrationsprojekt zur Impfstoffherstellung beginnen, um noch während der Testphase auf den Impfstoff Erfahrungen zum schnellen Übergang auf Massenproduktion und Vertrieb zu sammeln.

HHS bestätigt, daß im Fall einer Massenimpfaktion der Impfstoff für jeden US-Bürger verfügbar und kostenlos sein wird. Dennoch kann die Verabreichung des Impfstoffs, also die Impfung, etwas kosten, weil das Personal der Gesundheitsfürsorge dies für richtig hält. So etwas ist übrigens bei Impfaktionen, wo der Impfstoff von der Regierung bezahlt wird, die Regel.

Mutmaßlich ist der Preis pro Dosis des Impfstoffs von Sanofi/GSK kleiner als der von der Konkurrenz für deren Produkte

Ein Analyst vermutet, daß der endgültige Preis für eine Dosis des Impfstoffs von Sanofi/GSK kleiner ist als die mit viraler, dem SARS-CoV-2-Genom entnommener RNA arbeitenden Impfstoffe der anderen Spitzenkandidaten, vor allem von

- Pfizer und BioNTech (BNT162b2) und
- Moderna (mRNA-1273).

Mani Foroohar, MD, Managing Director und Senior Research Analyst mit dem Fokus auf Genetic Medicines, schrieb in einer Notiz für Investoren: „Ein großer Teil der Förderung gilt

- klinischen Versuchsreihen zum Test der Tauglichkeit,
- Vorbereitung zur Massenproduktion und
- dem Aufbau eines Vertriebsnetzes,

immer vorausgesetzt, daß der aktuelle Preis für eine Dosis die von der US-Regierung (PFE/BNTX) vorgegebene Grenze von 19,50 US\$ pro Dosis nicht zu sehr überschreitet. Für mRNA-1273 kalkulieren wir z.Z. mit 20 US\$ pro Dosis (40 US\$ pro Komplettimpfung. Mehr dürfte in der Pandemie eine Impfung nicht kosten.“

Die US-Regierung hält sich die Option für weitere 500 Millionen Dosen offen.

Sanofi und GSK teilen mit, daß sie die Massenproduktion für Impfstoff mit Antigen für die Herstellung von 1 Milliarde Dosen weltweit pro Jahr vorbereiten. Die Firmen haben der Regierung von UK zugesichert, daß sie nach Vorliegen der Zulassung durch die FDA bis zu 60 Millionen Dosen an UK liefern werden.

Die beiden Firmen bestätigen, daß sie Unterhandlungen mit EU-Institutionen wie der Europäischen Kommission (EC) und etlichen globalen Organisationen begonnen haben. Sanofi fügt hinzu, daß Frankreich und Italien sich darum bemühen, daß die Staaten der EU von Sanofi und GSK mit dem Impfstoff beliefert werden, wofür ein industrielles Netzwerk aus Produktionsanlagen und Vertriebsnetz geschaffen wird.

Beschleunigung der Massenproduktion von Impfstoffen für den weltweiten Bedarf

GSK und Sanofi planen die Gründung von ACT-Accelerator (Access to COVID-19 Tools Accelerator) für 2021 und 2022 zur Sicherung der weltweiten Versorgung mit ihrem COVID-19-Impfstoff. Er soll die globale Zusammenarbeit für eine Entwicklung, Produktion und Auslieferung von Tests, Therapien und Impfstoffen für COVID-19 beschleunigen.

Zu den ACT-Partnern gehören wichtige Personen von Regierungen, globalen Gesundheitsorganisationen und Konzernen sowie auch Philanthropen wie Bill Gates.

Globale Organisationen, die am ACT-Accelerator beteiligt sind:

- WHO.
- Bill & Melinda Gates Foundation.
- Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI).
- Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND).
- Gavi, The Vaccine Alliance.
- The Global Fund.
- Unitaid.
- Wellcome Trust.
- The World Bank.
- Die von der World Bank unterstützte Global Financing Facility.

GSK ist für Entwicklung und Herstellung von Adjuvant-gestützten COVID-19-Impfstoffen mit Sanofi weitere Partnerschaften eingegangen, darunter mit Clover Biopharmaceuticals, Medicago, the University of Queensland, Vir Biotechnology, Xiamen Innovax Biotech und Xiamen University.

Der Pharmagigant Sanofi ist zur Entwicklung eines mRNA-Impfstoffs für etliche weitere infektiöse Krankheiten eine Partnerschaft mit Translate Bio eingegangen, wodurch seine mögliche Förderung für die Firma biotech in Lexington, Massachusetts (MA), auf maximal 2,3 Milliarden US\$ steigen kann.

Die Firmen wollen die ersten klinischen Testreihen für Menschen für COVID-19-Impfstoffe im 4. Quartal 2020 beginnen, wobei nicht nur 5, sondern sogar 7 verschiedene Impfstoffe getestet werden sollen, die sie entwickeln wollen.

Translate Bio hat Einrichtungen für die Massenproduktion von mRNA-Impfstoffen geschaffen und Sanofi teilt mit, daß eine jährliche Produktion von 90 bis 360 Millionen Dosen angestrebt wird.

Erläuterung zum nachfolgenden Report:

Kann man bei der Virusforschung und Impfstoffentwicklung für Grippeviren etwas für SARS-CoV-2 lernen ? Jedes Jahr steht die WHO vor dem Problem, abzuschätzen, welche Virenstämme ein halbes Jahr später in der Grippesaison aktiv sind und rechtzeitig bis dahin Impfstoffe zu entwickeln.

Science News 25.9.2020

T-Zellen-basierter Impfstoff wirkt gegen mehrere Grippestämme

By John Sterling

UW University of Wisconsin in Madison

TRM-Zellen *tissue-resident memory T-Zellen (das sind Gedächtnis-T-Zellen, die permanent im Gewebe zu finden sind)*

Wissenschaftler an der University of Wisconsin in Madison sagen, daß sie bei der Entwicklung von Impfstoffen, die gleichzeitig gegen mehrere Grippestämme wirken, Fortschritte gemacht haben. Sie publizierten jetzt im Journal *Cell Reports Medicine* eine Studie mit dem Titel "Programming Multifaceted Pulmonary T Cell Immunity by Combination Adjuvants", bei der sie eine T-Zellen-basierte Strategie zur Entwicklung von Impfstoffen beschreiben, die gleichzeitig gegen mehrere Grippestämme eingesetzt werden können. Der im Experimentierstadium befindliche Impfstoff wird durch die Nase verabreicht und sorgt für langdauernden Schutz gegen mehrere Grippestämme, indem als Immunantwort aktivierte T-Zellen in den Lungen von Mäusen Eindringlinge eliminieren.

Die Forscher schreiben: "Für Impfstoffentwickler stellt die Programmierung der T-Helferzellen ein großes Problem dar. Man verwendet eine Kombination von mehreren Adjuvants, die kräftige CD8- und CD4-T-Zellen-Antworten bewirken. Das Prinzip einer durch Impfstoffe induzierten und durch T-Zellen bewirkten Immunität gegen Atemwegserkrankungen wird durch die Forscher beschrieben, was aber nur für Fachleute verständlich ist und hier auf englisch belassen wird: „A acrylic-acid-based adjuvant (ADJ) in combination with Toll-like receptor (TLR) agonists glucopyranosyl lipid adjuvant (GLA) or CpG, promotes mucosal imprinting but engages distinct transcription programs to drive different degrees of terminal differentiation and disparate polarization of $T_H1/T_C1/T_H17/T_C17$ effector/memory T cells ... "Combination of ADJ with GLA, but not CpG, dampens T-cell receptor (TCR) signaling, mitigates terminal differentiation of effectors."

Dadurch wird die Bildung von CD4- und CD8- T_{RM} -Zellen verstärkt, die gegen die Grippeviren H1N1 und H5N1 schützen. Die durch Impfstoff aktivierten CD4-T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der optimalen Programmierung von CD8- T_{RM} -Zellen und der Kontrollierung des Virus. Die Forschungsergebnisse liefern eine tiefere Einsicht in die durch Impfstoff induzierte, gegen mehrere Virenstämme gleichzeitig bewirkte Immunität durch in den Schleimhäuten sitzende aktivierte T-Zellen, und das hat auch Bedeutung für die Entwicklung von Impfstoffen, die gegen Pathogene in den Atemwegen gerichtet sind, einschließlich Grippeviren und SARS-CoV-2."

Marulasiddappa Suresh, DVM, Professor für Immunologie in the School of Veterinary Medicine, der die Forschung leitete: „Durch diese Forschung eröffnet sich ein Weg zur Entwicklung universeller Grippeimpfstoffe, so daß man nicht jedes Jahr einen neuen Impfstoff entwickeln muß."

Durch diese Forschungsergebnisse kann man besser verstehen, wie T-Zellen-basierte Immunität im Atemwegstrakt bewirkt und beibehalten werden kann. Bisher gab es hier in unserem Verständnis zu große Lücken, was sich hinderlich auf die Impfstoffentwicklung auswirkte. Die Forscher halten es für wahrscheinlich, daß sie mit derselben Strategie gegen andere Pathogene der Atemwege vorgehen können, auch gegen das SARS-CoV-2-Coronavirus, das COVID-19 bewirkt.

Suresh ist Tierarzt und hat große Erfahrung beim Studium von gegen virale Eindringlinge gerichteten T-Zellen-Reaktionen: „Gegenwärtig haben wir auf dem Pharmamarkt für Menschen keine Impfstoffe, die man in die Schleimhäute bringen kann, die dann eine T-Zellen-stimulierte Immunität wie diese hier bei Mäusen bewirken."

Die neue Strategie könnte das große WHO-Problem lösen, bei den saisonalen Grippe-Epidemien rechtzeitig die passenden Impfstoffe zur Verfügung zu haben. Dafür programmiert man T-Zellen so, daß sie gleichzeitig gegen mehrere Virenstämme wirken, indem sie das Immunsystem die spezifischen Antikörper gegen unterschiedliche Virenstämme bilden lassen. Diese neue Methode zur Bekämpfung von in die Atemwege eindringenden Pathogenen verwendet T-Gedächtnis-Zellen, die permanent im Gewebe sind, und zwar hier in diesem Fall im Gewebe des Atemwegstrakts und den Epithelzellen der Lungenschleimhaut (lining of lung). Die TRM-Gedächtnis-Zellen führen die Angriffsspitze im Kampf gegen Pathogene.

Suresh: "Wir wußten früher nicht, wie man diese TRM-Gedächtnis-Zellen mit Hilfe eines sicheren Protein-Impfstoffs aktivieren kann, aber nun haben wir ein Verfahren, um sie in den Lungen zu stimulieren, so daß sie gegen Grippe schützen. Sobald eine Zelle infiziert wird, wird sie von den Gedächtniszellen zerstört, so daß sich die Infektion nicht weiter verbreiten kann."

Impfstoffe gegen Grippe wirken auf das Immunsystem so ein, daß es besser Grippeviren erkennen und bekämpfen kann. Diese Impfstoffe verwenden Proteine, die man auf der Oberfläche der Viren findet, und darauf reagiert das Immunsystem mit der Produktion von neutralisierenden Antikörpern, die die angreifenden Pathogene blocken durch Andocken.

Die WHO muß nun jedes Jahr abschätzen, welche Grippe-Virenstämme in der kommenden Grippesaison dominant sein werden, damit rechtzeitig Impfstoffe entwickelt und zur Verfügung gestellt werden können. Also kann es vorkommen, daß man mit dem verabreichten Impfstoff doch nicht einen dominanten Virenstamm bekämpfen kann. Grippeviren mutieren sehr schnell und können nach Zeit und Region differieren. Der Schutz durch die Impfung ist weder langdauernd noch universell.

Suresh: "Obwohl die Leute, die jährlich gegen Grippe geimpft werden und entsprechend Antikörper produzieren, wirken diese nicht auch gegen andere Virenstämme (no cross-protection). Wenn in einer Grippesaison ein neuer Virusstamm erscheint und er nicht von der WHO vorhergesehen war, wirkt gegen ihn die durch die Impfung induzierten Antikörper nicht. Dann kann eine Pandemie auftreten, denn gegen einen völlig neuen Grippevirusstamm haben wir dann auch nach der Impfung keine Antikörper. Das ist bei Grippe wirklich ein großes Problem."

Der von Suresh und seinem Team entwickelte Impfstoff wirkt gegen ein bestimmtes Protein des Grippevirus, und zwar ein Nukleoprotein. Dieses Protein ist etlichen Grippevirenstämmen eigen und diese haben alle die entsprechenden genetischen Sequenzen in ihrem Genom. Der Impfstoff verwendet eine spezielle Kombination von Adjuvants, die die Immunantwort verstärken. Sie wurden von den Forschern zur Stimulation der schützenden T-Zellen in den Lungen entwickelt. Diese Adjuvants regen im Fall des experimentellen Grippe-Impfstoffs die T-Zellen zur Bildung unterschiedlicher T-Zellen-Typen an:

- Gedächtnis-Helfer-T-Zellen (memory helper T cells) und
- Killer T-Zellen.

Dadurch gewährt die Impfung eine mehrstufige Immunität.

Die Forscher zeigten das am Mausmodell (Tierversuch mit Mäusen), wo der Grippe-Impfstoff nach der Impfung eine langdauernde Immunität für mindestens 400 Tage verlieh, und zwar gleichzeitig gegen mehrere Grippevirenstämme.

Als nächstes will man diese Impfstofftests an Frettchen und nichtmenschlichen Primaten durchführen, denn diese Tiermodelle sind bei der Grippeforschung nützlicher, weil sie dem Menschen näher stehen und man aus ihnen mehr Kenntnisse über die Infektion von Menschen und die Übertragung der Viren erhalten kann.

Übertragung dieser Impfmethode auf andere Pathogene

Suresh meint, daß man die Verwendung einer Kombination von Adjuvants für einen Grippe-Impfstoff auf andere Pathogene übertragen könnte, um damit das Repertoire der Forscher zur Herstellung von Impfstoffen zu erweitern. Er und sein Team haben Verfahren ausgearbeitet, um durch eine einzige Impfung gegen mehrere, für Erkrankungen der Atemwege verantwortliche Virentypen Immunität zu erreichen. Diese werden gegenwärtig getestet, und zwar bei der Entwicklung eines Impfstoffs gegen Tuberkulose, der auf derselben Strategie beruht. Diese Krankheit infiziert jährlich weltweit mehr als 10 Millionen Menschen. Ferner werden auch Impfstoffe entwickelt und getestet gegen RSV (respiratory syncytial virus) beim Menschen. RSV tritt besonders bei Kindern auf, wobei untere Bereiche der Atemwege infiziert werden.

Die Forscher glauben, daß dieses Verfahren zur Erstellung eines Impfstoffs auch gegen SARS-CoV-2 eingesetzt werden kann.

Suresh: "Nach dem, was wir aus der Immunforschung bei COVID-19 wissen, müßte diese Strategie zur Impfstoffherstellung auch da nützlich sein."

Also entwickelt nun dieses Forscherteam einen experimentellen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 (COVID-19) und führt Labortests zur Bestimmung von Effektivität bei Mäusen und Hamstern durch. Diese Tiermodelle verwendet oft für COVID-19.

Es liegen bereits noch nicht veröffentlichte Studien an Mäusen vor, aus denen hervorgeht, daß der Impfstoff in den Lungen eine starke T-Zellen-Immunität gegen COVID-19 induziert.

Neben der Übertragbarkeit dieser Strategie zur Impfstoffherstellung könnte sie auch Vorteile bei der Sicherheit des Impfstoffs bringen – so Suresh.

Langdauernde T-Zellen-Immunität kann durch lebende Viren in Impfstoffen erlangt werden. Z.B. werden weltweit für

- Masern,
- Mumps und
- Hühnerpocken (chickenpox)

Impfstoffe verwendet, in denen sich lebende, replizierungsfähige Viren befinden, vor allem milde Versionen dieser Pathogene. Diese lebenden Impfstoffe stimulieren das Immunsystem sehr stark und verleihen fast lebenslange Immunität. Sie haben den Nachteil, daß man sie wegen Gesundheitsrisiken nicht schwangeren oder immunsystemgeschädigten Menschen verabreichen darf.

Im Fall des Impfstoffs des Teams an der UW in Madison ist er ein Protein und enthält keine lebenden Viren, so daß er auch an Schwangere und Immungeschädigte verabreicht werden könnte, was die Anzahl der Menschen, denen man durch die Impfung Immunität geben will, bedeutend erhöht.

Suresh fügt hinzu, daß man in den letzten Jahren bei der Entwicklung von Impfstoffen von der Verwendung lebender Viren abgekommen und zur Verwendung von Protein-Impfstoffen übergegangen ist. Das hat den Grund, daß es immer mehr Menschen mit Schädigung des Immunsystems gibt, bewirkt durch Chemotherapie, Strahlungstherapie oder Krankheiten wie HIV/AIDS.

Suresh: "Wir wußten früher nicht, wie man in den Lungen mit Impfstoffen ohne lebende Viren T-Zellen-Immunität bewirken kann. Wenn wir die richtigen Kombinationen der von uns entwickelten Adjuvants verwenden, könnten wir damit in den Lungen T-Zellen-Immunität bewirken, die auch länger erhalten bleibt."

Im nachfolgenden Report wird berichtet, wie der hochverdiente NIH-Direktor Dr. Anthony Fauci alles in Bewegung setzt, um in den USA Tests bei Personen auf SARS-CoV-2 mit einem Durchsatz bis zu 100000 Tests pro Tag bis Ende September 2020 zu realisieren, während der amtierende US-Präsident Donald Trump die COVID-19-Tests auf die Personen beschränken will, die Symptome auf COVID-19 zeigen.

So mancher Regierungschef mag darin das Spiegelbild seiner eigenen Regierungsaktionen sehen.

GEN Genetic Engineering & Biotechnology 3.8.3030

NIH investiert 248,7 Millionen US\$ zur Beschleunigung der Tests auf COVID-19-Infektion

3.8.2020

NIH National Institutes of Health der USA

RADx Rapid Acceleration of Diagnostics

EUA Emergency use authorization

NGS Next-generation-Sequenzierung

Inzwischen gibt es auch in den USA die COVID-19-Pandemie und trotz aller Bemühungen sind die Tests auf die Infektion eines Menschen mit SARS-CoV-2 immer noch zu langsam, zu schlecht und zu teuer. Nun hat das NIH angekündigt, daß es einigen Firmen bei der Entwicklung ihrer Technologien helfen will, um die Sache zu beschleunigen, und dafür werden 7 biomedizinisch-diagnostische Firmen mit insgesamt 248,7 Millionen US\$ gefördert. Die Förderung soll einige neue Testverfahren unterstützen, die an bestimmten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes oder im Labor erfolgen. Es wird angestrebt, daß spätestens im September 2020 Anzahl, Methode und Verfügbarkeit der Tests auf einige Millionen pro Woche

erhöht werden. Diese Initiative läuft unter der Bezeichnung RADx (Rapid Acceleration of Diagnostics des NIH).

Francis S. Collins, MD, PhD und Direktor vom NIH: "Mit der RADx-Initiative wurden einige der fähigsten und erfinderischsten biomedizinischen Firmen der USA unterstützt, damit die Entwicklung von Technologien und Geräten für COVID-19-Tests hinreichend beschleunigt wird. Die ausgewählten Innovationen stellen die unterschiedlichen Verfahren dar, auf die sich unsere Hoffnung stützt, daß sie den Bedürfnissen der Nation genügen werden."

Unter diesen 7 Firmen sind kleine Start-ups und große öffentliche Organisationen. Ihre jeweiligen Technologien unterscheiden sich meistens sehr stark und genau dadurch wird es möglich, daß damit unterschiedlichste Bedürfnisse erfüllt werden.

Vier dieser Technologien verwenden Innovationen auf dem Gebiet der Labor-basierten Testverfahren

- NGS-Technologien,
- CRISPR und
- Integrierte Mikro-Flüssigkeitschips (integrated microfluidic chips), mit deren Hilfe Testkapazität und Testanzahl dramatisch erhöht werden können, während die Testergebnisse immer schneller zur Verfügung stehen.

Drei Technologien verwenden Plattformen zur Bereitstellung von Tests auf

- Nukleinsäure und
- virale Antigene,

die vor Ort bereits schon schnelle Ergebnisse liefern, also in Einrichtungen der Gesundheitsdienste, Produktionsanlagen, Kinderheimen, Pflegeeinrichtungen und Schulen.

Ferner gibt es bei einigen Tests gewisse Erleichterungen, indem von der Testperson nicht Blut, sondern Speichel genommen wird.

Das FDA hat zur allgemeinen Hilfestellung bei der Testdurchführung mit externen Beratern von NIH und RADx zusammengearbeitet. Ferner unterstützt es RADx mit einer möglichst schnellen Gewährung von EUA (Emergency use authorization). Die Firmen, die von NIH mit dieser Förderung unterstützt werden, haben entweder bereits die EUA für COVID-19-Tests oder haben sie beantragt.

NIH startete RADx am 29.4.2020, nur wenige nach später, nachdem ihm der Congress eine außerordentliche Unterstützungszahlung zur Entwicklung neuer Technologien für COVID-19-Tests von 1,5 Milliarden US\$ zugesichert hatte mit dem Ziel, daß im Herbst 2020 pro Woche Millionen von US-Bürgern schnell auf COVID-19 getestet werden können. Zu dieser Zeit rief Collins Wissenschaftler und Ingenieure der USA dazu auf, sich der innovativsten Testmethoden zu bedienen. Die Reaktion war überwältigend und brachte bisher Vorschläge für 650 Projekte ein.

Wie wurden diese 7 Firmen ausgewählt ? Das NIH untersuchte rund 100 der besten und innovativsten Testverfahren und prüfte sie eine Woche lang. Von diesen 100 Firmen kamen 31 in die engere Wahl und kamen zu Phase 1, in der die Projekte für 4 bis 6 Wochen sehr intensiv geprüft wurden. Die hier genannten 7 Gewinner sind die ersten Testverfahren, von denen man annahm, daß sie durch RADx zur Massenproduktion und nationenweite Verteilung geeignet sind. Es sind mehr als 20 Firmen verblieben, bei denen die Prüfung in Phase 1 erfolgt, und nach Bestätigung der Erfüllung der Meilensteine können sie in den kommenden Wochen zu Phase 2 gelangen.

Zusätzlich werden Dutzende von vielversprechenden Konzepten verfolgt, und wenn sie die RADx-Innovationsprüfung bestehen, haben sie die Chance, die Phase 1- und/oder Phase 2-Förderung zu erhalten.

Bruce J. Stromberg, PhD, Direktor vom NIBIB und Leiter von RADx Tech, einer von 4 Komponenten der NIH-Initiative RADx: "Dies ist ein interessanter Meilenstein. Das wird die Testkapazität in den USA binnen weniger Monate exponentiell vergrößern. Dies und andere Technologien, die in der RADx-Pipeline sind, werden der Fürsorge für die Patienten und insgesamt der Gesundheitsfürsorge dienen, indem sie die Ausbreitung von SARS-CoV-2 stoppen und uns viel besser rüsten für zukünftige drohende Infektionswellen durch Pathogene und andere Krankheiten."

Die vielen kleinen Pharma-, bio- und Gentechfirmen in den USA haben als wichtige Einnahmequelle die Lizenzvergabe auf ihre Patente (IP = Intellectual Property). Viele davon sind äußerst sinnreiche Anwendungen bekannter technologischer, nicht patentierbarer Verfahren:

- *lateral flow immunoassay test* Dient hier zum qualitativen Nachweis von antiviraler RNA mit Hilfe von Antikörpern, Kombination aus Dünnschichtchromatographie und Immunfärbung. In anderen Anwendungen oft verwendet in Form von Teststreifen bei Schwangerschaftsteststreifen, Drogenteststreifen oder Allergenschnelltests.

- *Multiplexed Diagnostic System for Bio-Threat Agents, also auch virale RNA.* Es dient der schnellen Analyse auf bio-threat-Agents bei Patienten, also meistens auf Pathogene wie Archäen, Bakterien und Viren. Wichtig ist, daß gleichzeitig etliche unterschiedliche Analyseverfahren aktiv sind (das bedeutet: multiplexed). Untersucht wird in Proben aus Blut oder Speichel. Im allgemeinen Fall sind Antigentests und serologische Tests eingeschlossen mit Tests auf Bakterien, Toxine und Viren, vor allem Influenza A, Influenza B und RSV zur Identifizierung von Patienten mit Atemwegserkrankungen.

- *Isothermal amplification of nucleic acids* Vorhandene RNA wird isothermal exponentiell so weit verstärkt (amplificated), daß die Nachweisgrenze überschritten wird.

Die folgenden Firmen haben die wichtigsten RADx-Meilensteine erfüllt und werden eine Förderung für Massenproduktion und Vertrieb erhalten:

Testverfahren, die in bestimmten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes erfolgen (Point-of-care Diagnostic tests oder POD tests)

Mesa Biotech, San Diego

Diese Firma bietet den Accula-Test auf SARS-CoV-2 an: Ein in der Hand gehaltenes RT-PCR-Testgerät auf virale RNA mit einer kompakten, für eine einzige Verwendung vorgesehenen Cartridge darin. Die Testergebnisse können 30 Minuten nach dem Test von der herausziehbaren Cartridge abgelesen werden.

Quidel, San Diego

Die Firma liefert ein Testkit mit dem Namen Quidel Sofia SARS Antigen FIA test kit. Es arbeitet mit lateral flow immunoassay und Sofia- und Sofia 2-Analysegeräten, z.B. in Arztpraxen oder Apotheken. Es gibt gegenwärtig bereits Tausende von Quidel-Analysegeräten, verstreut auf die gesamte USA. HHS hat diese Technologie für den Gebrauch in Pflegeheimen vorgesehen. Das Analysegerät zeigt die Ergebnisse binnen 15 Minuten auf elektronischem Wege an.

Talis Biomedical, Menlo Park, CA

Diese Firma bietet das Testgerät unter dem Namen Talis One COVID-19 test an. Es besteht aus einer multiplexed Cartridge unter Verwendung eines kompakten Talis One-Instruments. Bei diesem Testverfahren auf SARS-CoV-2 wird eventuell vorhandene RNA isothermal verstärkt (amplification of viral RNA). Es erfolgt ein optischer Test auf diese RNA. Das Ergebnis wird binnen 30 Minuten ausgegeben.

Labor-gestützte Testverfahren

Ginkgo Bioworks, Boston

NGS *Next-generation-Sequenzierung*

Ginkgo Bioworks baut seine bedeutende Automatisierung zur Handhabung der Proben und zur Erhöhung des Durchsatzes weiter aus, wobei NGS-Technologien zur gleichzeitigen Verarbeitung von Zehntausenden von individuellen Tests eingesetzt werden. Diese Firma arbeitet zusammen mit Universitäten, Schulen, öffentlichen und privaten Firmen sowie örtlichen Communities. Ginkgo Bioworks beabsichtigt, vom Einsammeln der Probe bis zur Resultatausgabe alles in 24 bis 48 Stunden zu bewältigen. Es wird von der Firma erwartet, daß sie bis September 2020 auf 50000 Tests am Tag und bis Ende des Jahres auf 100000 Tests pro Tag kommen wird.

Helix OpCo, San Mateo, CA

Helix beabsichtigt, große Mengen von standardisierten Kits mit Abstrichstäbchen (nasal swabs) an Verwaltungen und Einrichtungen der öffentlichen Gesundheitsfürsorge, deren Angestellte und andere Kunden zu versenden, so daß diese Zehntausende von Proben einsammeln, die gleichzeitig und innerhalb 24 bis 48 Stunden verarbeitet werden. Die Verarbeitung der Proben erfolgt gleichzeitig in großen Mengen mit Hilfe von sehr hoch entwickelter Automation und NGS-Technologien. Es wird von der Firma erwartet, daß sie bis September

2020 auf 50000 Tests am Tag und bis Ende des Jahres auf 100000 Tests pro Tag kommen wird.

Fluidigm, San Francisco

Jede BioMark HD-Microfluidics-Plattform hat die Kapazität zur Verarbeitung von Tausenden von SARS-CoV-2-PCR-Tests am Tag, wobei vor allem Speichelproben untersucht werden. Mit vielen Fluidigm-Instrumenten in Laboratorien von Kliniken und Forschungseinrichtungen im gesamten Bereich der USA kann die Verarbeitung der Proben massenweise erfolgen und die Anwendung ihrer fortgeschrittensten integrierten Flüssigkeitschips (fluidic chips) zu Hunderttausenden von neuen Tests pro Tag bis Herbst 2020 hochgefahren werden.

Mammoth Biosciences, South San Francisco

Die Mammoth Biosciences bietet ein Testgerät auf SARS-CoV-2 unter dem Namen DETECTR an. Diese Anlage verwendet CRISPR-Technologie, die einen einfacheren Arbeitsablauf bei signifikant schnellerer Durchführung leistet, im Vergleich zu konventionellen PCR-Tests im Labor. Diese Hochdurchsatzversion kann zu einer vielfach größeren Testkapazität in kommerziellen Labors führen.

Medium Daily Digest 26.9.2020

Wissenschaftler identifizieren genetische Faktoren, die erklären könnten, warum manche Covid-19-Fälle so schlimm verlaufen

Alexandra Sifferlin, 25.9.2020

NIH The National Institutes of Health

Heute (am 25.9.2020) haben Forscher aus verschiedenen Laboren (einschließlich von NIH) im Journal *Science* zwei Artikel publiziert, die dabei helfen könnten, zu erklären, warum bei manchen Menschen COVID-19 so sehr schlimm verläuft, während andere COVID-19-Erkrankte kaum Symptome haben. Das ist eines der größten Rätsel der COVID-19-Pandemie.

Folgendes weiß man bereits: Ein großer Teil der COVID-19-Patienten mit schlimmen Symptomen weist Antikörper auf, die das Immunsystem des Patienten angreifen anstatt das Virus. Bei den untersuchten Fällen mit dieser abnormen, fehlgeleiteten Immunantwort sind die Betroffenen sehr oft Männer (was auch erklären könnte, warum mehr Männer als Frauen an COVID-19 sterben).

Die gefundenen Forschungsergebnisse sind einige der ersten, die von COVID Human Genetic Effort publiziert worden sind, einem weltweit auf Zusammenarbeit ausgelegtem Projekt, mit dem erforscht werden soll, ob es genetische oder immunologische Unterschiede bei den Menschen gibt, die dabei eine Rolle spielen, ob sie bei Infektion durch SARS-CoV-2 ernstlich krank werden oder gegenüber dem Virus eher resistent sind. Man hat Tausende von COVID-19-Patienten studiert, um zu ermitteln, ob es genetische Faktoren gibt, die entscheidend dafür sind, wie der Verlauf einer COVID-19-Infektion bei einem Menschen ist.

Die NIH gaben die Ergebnisse so zu Protokoll: Die Forscher fanden, daß von den Menschen, die ernstlich an COVID-19 erkranken,

- mehr als 10% fehlgeleitete Antikörper haben, die das eigene Immunsystem angreifen anstatt das die Krankheit bewirkende Virus (man bezeichnet sie mit Autoantikörper), oder
- mehr als 3,5% eine spezifische genetische Mutation haben, die das Immunsystem beeinflusst.

Beide Gruppen entwickeln keine kräftige, auf Typ I Interferon beruhende Immunantwort, die normalerweise auf 17 Proteinen beruht, die für den Schutz der Zellen und des Körpers vor Viren ganz wichtig sind.

Ob diese Proteine durch

- Autoantikörper oder
- wegen eines fehlerhaften Gens nur in unzureichenden Mengen produziert worden sind oder eine unpassende antivirale Immunreaktion bewirkt worden ist,

wissen wir noch nicht, aber dieser Mangel an diesem Satz von Typ I Interferon-Proteinen erscheint als typisch bei den Leuten, die ernstlich an COVID-19 und der damit verbundenen Lungenentzündung (pneumonia) erkranken.

Zusammengefaßt kann man feststellen, daß diese Forschungsergebnisse folgendes sagen: In einer kleinen Gruppe von Menschen, die ernstlich an COVID-19 erkranken, funktioniert die körpereigene Interferonantwort nicht, und zwar entweder wegen

- genetischer Besonderheiten oder
- fehlgeleiteter Antikörper.

Diese Entdeckung könnte auf die Behandlung von COVID-19-Patienten Einfluß haben.

Die Journalistin Meredith Wadman berichtet in *Science*, daß man gegenwärtig versucht, synthetische Interferone herzustellen, mit deren Hilfe man ernstlich erkrankten COVID-19-Patienten helfen will. Ferner will man die Autoantikörper eliminieren.

Written by, Alexandra Sifferlin

Editor of Medium's Covid-19 Blog. Deputy Editor, Elemental. Prior: TIME Magazine. I've covered epidemics, including MERS, Ebola, Zika, and now Covid-19.

GEN Genetic Engineering & Biotechnology 29.9.2020

Schwere COVID-19-Erkrankungen scheinen mit Genen, Autoimmunität und Interferon-Mangel in Zusammenhang zu stehen

28.9.2020

NIH The National Institutes of Health

NIAID the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, gehört zu NIH

LOF loss-of-function, bei einem Gen der Verlust seiner Funktion

IFN Type I-Interferon-Immunität (gegen beliebige Pathogene)

auto-Abs Auto-Antikörper (sie greifen körpereigenes Gewebe an und neutralisieren in vitro die Fähigkeit von Typ I-IFN zur Blockade der SARS-CoV-2-Infektion)

Viele Forscher sind weltweit damit beschäftigt, zu ermitteln, warum bei manchen Menschen COVID-19 sehr milde verläuft und bei anderen sehr schwer und sogar zum Tode führen kann. Bei SARS-CoV-2, der seit einem halben Jahr die COVID-19-Pandemie bewirkt, weiß man dies erst seit Beginn der Pandemie, aber derselbe Sachverhalt ist bei anderen Pathogenen schon seit Jahren bekannt, und das wird vom Casanova-Labor an der Rockefeller University untersucht.

Bereits im Januar 2020 wandte man im Casanova-Labor die Aufmerksamkeit der Krankheit COVID-19 zu, und hat es seine Ergebnisse, die auch durch Zusammenarbeit mit Kollegen aus anderen Instituten zustande gekommen sind. in 2 Artikeln in *Science* publiziert, aus denen hervorgehen könnte, warum COVID-19 so extrem verschieden verläuft. Die Ergebnisse könnten auch etwas dabei helfen, die molekularen Ursachen dafür zu verstehen, daß Männer so viel schwerer von COVID-19 betroffen sind als Frauen.

Der erste Artikel hat den Titel "Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19".

Der zweite Artikel hat den Titel: "Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19."

Seit February 2020 sind Tausende von COVID-19-Patienten untersucht worden, um herauszufinden, ob genetische Faktoren die so sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe bei COVID-19 mit verursachen. Die Forscher waren

- Helen Su, MD, PhD, Senior Investigator am NIAID,
- Jean-Laurent Casanova, MD, PhD, Leiter vom St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases an der Rockefeller University und
- ihre Kollegen wie Qian Zhang, MD, Research Associate im Casanova-Labor.

Zhang erkannte z.B., daß unter fast 660 schwerkranken COVID-19-Patienten eine beträchtliche Anzahl seltene genetische Varianten besaßen, und zwar genau bei den 13 Genen, von denen man bereits wußte, daß für die Immunabwehr des Körpers gegen Grippeinfektion kritisch sind, und bei mehr als 3,5% dieser Patienten gab es darunter kein funktionierendes Gen. Weitere Experimente zeigten, daß bei der Immunantwort auf eine Infektion durch SARS-CoV-2 hin die Immunzellen von diesen 3,5% überhaupt kein nachweisbares Typ I-Interferon produzierten.

Insbesondere fanden sie eine Anhäufung von seltenen Genvarianten mit LOF bei den 13 Stellen im menschlichen Genom, die bekannt dafür sind, daß sie bei einer Grippeinfektion die TLR3- und IRF7-abhängige Type I-Interferon-Abwehr steuern (IFN). Sie traten bei 659

Patienten mit lebensbedrohender Lungenentzündung auf, aber nur bei 534 Patienten mit mildem COVID-19-Verlauf.

Die Autoren konnten zeigen, daß menschliche Fibroblasten mit Mutationen, die diese Vorgänge beeinflussen, für SARS-CoV-2 als Einfallstore dienen.

Die Forscher untersuchten nun fast 1000 schwerstkranke COVID-19-Patienten mit lebensbedrohender Lungenentzündung und entdeckten, daß mehr als 10% Autoantikörper gegen Interferone hatten, und das bereits zu Beginn der Infektion, und von diesen waren 95% Männer. Diese 101 Patienten hatten schon zu Anfang ihrer schweren Erkrankung neutralisierende IgG Autoantikörper (auto-Abs) gegen

- IFN- ω (bei 13 Patienten) oder
- die 13 Typen von IFN- α (bei 36)

oder gegen beide bei 52 Patienten.

Einige wenige hatten auto-Abs gegen die anderen 3 Typ I-IFNs.

Die auto-Abs neutralisieren in vitro die Fähigkeit von Typ I-IFN zur Blockade der SARS-CoV-2-Infektion. Die Forscher bemerkten, daß diese auto-Abs nicht in den 663-COVID-19-Patienten mit mildem Krankheitsverlauf gefunden werden konnten. Bei der Untersuchung von 1227 gesunden Personen traten auto-Abs nur bei 4 Personen auf.

Also kann man feststellen, daß bei beiden Gruppen mit fehlender Immunabwehr diese durch Mangel an Typ I-Interferon bewirkt wird.

Unter Typ 1-Interferon faßt man 17 Proteine zusammen, die eine wichtige Rolle beim Schutz der Zellen und des Körpers gegen Viren spielen.

Der Mangel an diesen Proteinen kann etliche Ursachen haben:

- Diese Proteine werden durch auto-Abs neutralisiert.
- Sie werden aus genomabhängigen Ursachen in unzureichenden Mengen produziert.
- Es erfolgt durch Schwäche oder Beschädigung des Immunsystems eine unzureichende Immunantwort gegen eine Virusinfektion.

Auf jeden Fall konnte gezeigt werden, daß die Abwesenheit dieser Proteine signifikant häufig bei schwerstkranken COVID-19-Patienten mit Lungenentzündung auftritt.

Diese Ergebnisse wurden hier erstmalig von der COVID Human Genetic Effort publiziert. Das ist ein internationales Projekt, in das mehr als 50 genetische Forschungszentren und Hunderte von Hospitälern eingebunden sind.

Erläuterung zum nachfolgenden Report

Ein **C-reaktives Protein (CRP)** gehört zur Familie der Pentraxine, wird in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben. Gemeinsam mit Caeruloplasmin, Fibrinogen, Haptoglobin, Ferritin und anderen gehört das CRP zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Blutkonzentrationen im Rahmen entzündlicher (infektiöser und nichtinfektiöser) Erkrankungen ansteigen. Den stärksten Stimulus der Akute-Phase-Reaktion bilden dabei bakterielle Infektionen.

Das CRP wird als unspezifischer Entzündungsparameter unter anderem zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Grundsätzlich folgt die CRP-Konzentration im Plasma der Krankheitsaktivität mit einer Verzögerung von 12 bis 24 Stunden.

CRP ist Teil des Immunsystems. Es ist ein Opsonin, welches das Komplementsystem aktivieren kann. Die Expression des CRP in der Leber wird am stärksten durch Interleukin 6 (IL-6) angeregt.

GEN Genetic Engineering & Biotechnology 29.9.2020

Vitamin D könnte bei schwerstkranken COVID-19-Patienten Linderung bringen

Quelle: NIAID, 28.9.2020

ARDS acute respiratory distress syndrome, eine schwere Atemwegserkrankung

CRP C-reactive protein

Hypoxia Sauerstoffmangel, Hypoxie

Eine jetzt in *PLOS ONE* publizierte Studie stellt Forschungsergebnisse vor, die an

- der Tehran University of Medical Sciences und
- der Boston University Medical Center

gewonnen worden sind mit dem Resultat, daß eine Erhöhung der Zufuhr an Vitamin D ganz allgemein in der Bevölkerung und besonders bei hospitalisierten COVID-19-Patienten dabei helfen könnte, den Grad der Schwere der COVID-19-Erkrankungen und auch die Anzahl der dadurch bewirkten Sterbefälle zu verringern. Genauer können Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D von mindestens 30 ng/ml im Blut das Risiko zu schwersten COVID-19-Erkrankungen, Bewußtlosigkeit, neurologischen Schäden und Tod signifikant verringern. Patienten mit hinreichend viel Vitamin D hatten in ihrem Blut niedrigere Konzentrationen vom Entzündungsmarker CRP und höhere Konzentrationen an Lymphozyten.

Michael F. Holick, PhD, MD, Professor für Medizin, Physiologie, Biophysik und molekulare Medizin an der Boston University School of Medicine: "Diese Studie liefert die direkte Erkenntnis, daß eine hinreichende Zufuhr von Vitamin D die Schwere der COVID-19-Fälle mindern kann, darin eingeschlossen die Schwere des Zytokinsturms (Freisetzung von zu vielen Zytokinen ins Blut, so daß die Zytokine körpereigenes Gewebe angreifen) und die Häufigkeit der Todesfälle."

Holick ist korrespondierender Autor des von den Forschern publizierten Artikels mit dem Titel "Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection."

Das neue Coronavirus SARS-CoV-2 bewirkt die Krankheit COVID-19 mit Krankheitserscheinungen nicht nur bei den Atemwegen. Die COVID-19-Erkrankungen können sehr milde verlaufen oder zu schwersten Schäden an Atemwegen und Lungen führen, auch zu vielfachem Organversagen und Tod.

Die Autoren schreiben, daß es bis zum 20.5.2020 im Iran 126949 bestätigte COVID-19-Erkrankungen gegeben hat mit 7183 Todesfällen (entspricht 86 Todesfällen je 1 Million Einwohner).

Die Autoren schreiben, daß Vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D oder 1,25(OH)2D) eine unterstützende Wirkung auf das Immunsystem hat. Schon früher war vermutet worden, daß Vitamin D gegen COVID-19 eine schützende Wirkung haben könnte.

Die Wechselwirkung von Vitamin D mit dem Rezeptor in Immunzellen stärkt die angeborene und auch die erworbene Fähigkeit des Immunsystems, eine Invasion von bakteriellen oder viralen Pathogenen abzuwehren.

Vitamin D hat auch die Wirkung, daß es den Renin-Angiotensin Pathway verändert und die Anzahl der ACE2-Proteine vermindert (diese dienen dem SARS-CoV-2-Virus als Eingangstor in die Zellen).

Die Autoren schreiben: "Deshalb kann die Verabreichung von Vitamin D bei COVID-19-Patienten einen Zytokinsturm und nachfolgende ARDS verhindern, die häufig die Todesursache bei schwerstkranken COVID-19-Patienten sind."

Das Forscherteam betont, daß im Iran Mangel an Vitamin D verbreitet ist, besonders bei alten Leuten, mit der Folge, daß bei ihnen COVID-19-Erkrankungen mit schweren Symptomen verlaufen.

Die Forscher analysierten für ihre Studie die Daten von 235 hospitalisierten COVID-19-Patienten. Ihr Blut wurde auf die Konzentration an 25-Hydroxyvitamin D im Blutserum geprüft. Die Patienten wurden gemäß der Schwere ihrer COVID-19-Erkrankung ausgesucht, wie dem Schweregrad der Symptome, Bewußtlosigkeit, Schwierigkeit beim Atmen mit der Folge von Hypoxia und Tod. Das Blut der Patienten wurde auch auf CRP-Proteine und die Anzahl der Lymphozyten untersucht.

Die Forscher verglichen bei Patienten, die älter als 40 Jahre waren, die Meßwerte, die sie bei Patienten mit bzw. ohne Vitamin D-Mangel gefunden hatten: Bei hinreichender Vitamin D-Versorgung war die Wahrscheinlichkeit, an COVID-19 zu sterben, 51,5% von der Wahrscheinlichkeit, daß Patienten mit Vitamin D-Mangel sterben.

Ein Vitamin D-Mangel liegt vor, wenn im Blut die Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D geringer als 30 ng/ml ist, also wenn gilt: Konzentration an 25(OH)D < 30 ng/ml.

Die Wissenschaftler schreiben:

- "9,7% der Patienten älter 40, die eine hinreichende Vitamin D-Versorgung hatten, erlagen ihrer Krankheit.
- 20% der Patienten älter 40, die Vitamin D-Mangel hatten, erlagen ihrer Krankheit."

Ausreichende Vitamin D-Versorgung erbrachte auch viel geringere Konzentrationen von CRP im Blutserum und erhöhte Anzahl von Lymphozyten.

Die Forscher schreiben: "Die gegenwärtige Studie belegt einen Zusammenhang zwischen ausreichender Vitamin D-Versorgung (= 25(OH)D \geq 30 ng/ml) und abnehmendem Risiko zu einer schweren COVID-19-Erkrankung. Nach Berücksichtigung aller begleitenden Faktoren konnte festgestellt werden: Ausreichende Versorgung mit Vitamin D vermindert das Risiko zu

- schwerer COVID-19-Erkrankung,
- lebensgefährlichen Konzentrationen von CRP im Blut und
- zu wenig Lymphozyten im Blut."

Das Team schlug vor, daß die signifikante Reduktion von CRP im Blutserum, zusammen mit dem angestiegenen Prozentsatz an Lymphozyten, Ein Anzeichen dafür ist, daß ausreichende Versorgung mit Vitamin D auch dabei helfen kann, die Immunantwort zu stärken, vermutlich verbunden mit einem verminderten Risiko eines Zytokinsturms als Folge der SARS-CoV-2-Infektion.

Die Forscher schreiben: "Alle diese Vorteile für das Immunsystem werden wahrscheinlich auch das Risiko vermindern, sich diese lebensbedrohende virale Infektion überhaupt zuzuziehen."

Holick publizierte schon früher eine Studie, in der vermutete, daß eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D das Risiko zum Einfangen eines Coronavirus um 54% senkt, und er glaubt, daß das auch gegen andere Viren helfen könnte, besonders solche, die Krankheiten der oberen Atemwege wie z.B. Grippe bewirken.

Holick: "Es gibt große Befürchtungen, daß eine gleichzeitige Infektion mit Grippe- und Coronaviren die Krankheitssymptome wesentlich verschlimmern und die Todesrate erhöhen könnte."

Die Forscher empfehlen weitere kontrollierte Studien zur genauen Ermittlung der Rolle von Vitamin D beim Verlauf von COVID-19-Erkrankungen und wie eine ausreichende Vitamin D-Versorgung dabei helfen kann, die Symptome, Komplikationen und Todesrate bei einer SARS-CoV-2-Infektion zu mindern.

Gegenwärtig ist fraglich, wie hoch die Konzentration an Vitamin D im Blut sein muß, damit die Immunantwort optimal ist.

Die Forscher schreiben: "Es verbleibt fraglich, wie hoch die Konzentration von 25(OH)D im Blutserum sein muß, damit dadurch das Immunsystem optimal unterstützt wird. Wir können aber auf der Basis der verfügbaren Literatur und der bisher gewonnenen Erkenntnisse feststellen, daß eine zusätzliche Zuführung von Vitamin D im Rahmen der Vorschriften von der Endocrine Society zur Erreichung einer 25(OH)D-Konzentration im Blutserum mindestens 30ng/ml betragen muß, und das gilt für

- Kinder und Erwachsenen und
- eine Prophylaxe gegen COVID-19 und für COVID-19-Patienten zur Milderung ihrer Symptome."

Holick meint auch, daß diese jetzt publizierte Studie dabei helfen wird, eine einfache und billige Strategie zur Verbesserung der Fähigkeit des Immunsystems zur Bekämpfung einer Coronavirus-Infektion und zur Minderung der Schwere der Krankheitssymptome zu entwickeln, womit

- künstliche Beatmung und
- der Zytokinsturm als Folge der Überreaktion des Immunsystems mit häufiger Todesfolge vermieden werden können.

Holick: "Weil eine Unterversorgung mit Vitamin D bei Kindern und Erwachsenen in den USA und weltweit so weit verbreitet ist, und das besonders in den Wintermonaten, sollte jeder sich um eine hinreichende Versorgung mit Vitamin D selber kümmern, um gar nicht erst von SARS-CoV-2 infiziert zu werden oder im Falle der COVID-19-Ansteckung mildere Krankheitssymptome zu erreichen."

AstraZeneca beginnt mit der klinischen Phase III-Testreihe für den COVID-19-Impfstoffkandidaten AZD1222 in den USA mit 30000 Teilnehmern

1.9.2020

NIH *The National Institutes of Health*

BARDA *Biomedical Advanced Development Authority*

NIAID *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, zu NIH gehörig*

WARP SPEED Mit diesem Projekt will die Administration des US-Präsidenten Donald Trump sicher stellen, daß für die Bürger der USA bis Januar 2021 bis zu 300 Millionen Impfstoffeinheiten zum Schutz gegen SARS-CoV-2 zur Verfügung stehen.

Die US-Firma AstraZeneca gibt bekannt, daß sie heute mit der klinischen Phase III-Testreihe für den COVID-19-Impfstoffkandidaten AZD1222 beginnt, den sie zusammen mit der University of Oxford und ihrer Tochterfirma Vaccitech entwickelt hat. Diese Testreihe gilt für 30000 Teilnehmer und wird in den USA durchgeführt. Insgesamt sind Testreihen mit 50000 Teilnehmern geplant.

Diese klinische Phase III-Testreihe (D8110C00001 trial, NCT04516746) soll endgültig Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität von AZD1222 (frühere Bezeichnung: ChadOx1 nCoV-19) zur Prävention von COVID-19 feststellen. Die Teilnehmer erhalten nach dem Zufallsprinzip (randomisiert) 2 Dosen entweder von AZD1222 oder einem Kochsalz-Placebo zur Kontrolle. Die Verabreichung von Impfstoffen bzw. Placebos erfolgt im Abstand von 4 Wochen. 20000 Teilnehmer erhalten den Impfstoff, 10000 das Placebo.

AstraZeneca fügte hinzu, daß bei 3000 Teilnehmern genau geprüft werden: Lokale und systemische Reaktionen und Immunantworten.

Mene Pangalos, Executive Vice President von der Abteilung für BioPharmaceuticals R&D bei AstraZeneca: "Sollte sich herausstellen, daß dieser Impfstoff wirksam gegen COVID-19 schützt und sicher ist, erhalten wir von der FDA die Zulassung und werden alles tun, damit er so schnell wie nur möglich für alle Menschen weltweit verfügbar und auch erschwinglich ist."

Nach Aussage von ClinicalTrials.gov wird die klinische Phase III-Testreihe an 62 Einrichtungen durchgeführt und diese sind es auch, die die 30000 Teilnehmer rekrutieren, mit einem Mindestalter von 18 Jahren und mit einer möglichst großen Diversität:

- Alle Rassen, Ethnien und geographischen Bevölkerungsanteile sollen hinreichend vertreten sein.
- Die Teilnehmer können gesund sein oder haben bekannte Krankheiten wie z.B. HIV.
- Die Teilnehmer haben z.B. durch hohes Alter ein erhöhtes Infektionsrisiko durch SARS-CoV-2.

Testzentren außerhalb der USA gibt es ebenfalls, und zwar in Chile und Peru. Die Auswahl der Testregionen erfolgte nach der vorhergesagten Transmissionsrate des Virus. Die Firma sagt, daß dort auch bald die Suche nach Teilnehmern beginnen wird.

AstraZeneca gibt weiter bekannt, daß klinische Testreihen der letzten Phase in weiteren etlichen Ländern anlaufen, und zwar in UK, Brasilien und Südafrika. Zusätzliche Testreihen sollen in Japan und Rußland beginnen.

In allen diesen Testreihen zusammen gibt es 50000 Teilnehmer.

AstraZeneca gibt bekannt, daß Ergebnisse der klinischen Testreihen der letzten Phase (late-stage trials) später im Jahr 2020 ausgewertet werden, und zwar in Abhängigkeit von der Infektionsrate innerhalb der Communities, aus denen die Teilnehmer der Testreihen stammen. AZD1222 ist ein Impfstoff, der einen Adenovirusvektor und das SARS-CoV-2-Spikeprotein verwendet. Nach der Impfung wird das SARS-CoV-2-Spikeprotein auf der Oberfläche des Virus produziert, was eine Immunantwort hervorruft, die bei einer späteren Infektion durch das Virus dieses bekämpft.

AZD1222 gehört zu den 19 Spitzenkandidaten ("Front Runner" candidates) unter den fast 300 COVID-19-Therapien, die gegenwärtig getestet werden. Sie werden aufgeführt in der Liste von *GEN*, updated und gerade Publiziert unter dem Titel "COVID-19 Drug & Vaccine Candidate Tracker".

Paradigmen für Entwicklung und Verteilung von AZD1222

Am 31.8.2020 verkündete AstraZeneca seine Zustimmung zur Einhaltung der höchsten Sicherheitsstandards und zum weltweit weitestmöglichen Zugriff auf den Impfstoff AZD1222 für alle Menschen und formulierte 2 Paradigmen, die für Entwicklung und Verteilung des Impfstoffs gelten: "Folge der Wissenschaft" und "Die Patienten kommen zuerst".

AstraZeneca bekräftigte ferner erneut, daß es seine Produktionskapazität für AZD1222 auf 3 Milliarden Dosen erhöhen wird und seine Versorgung auf Rußland, Südkorea, Japan, China, Latein Amerika und Brasilien ausweiten wird.

AZD1222 wurde von dem Jenner Institute der University of Oxford entwickelt, dessen Forscher sich im April 2020 mit Kollegen von der Oxford Vaccine Group der University of Oxford zusammentat, um mit den klinischen Phase I/II-Testreihen für ihren Impfstoff zu beginnen (COV001 Phase I/II trial, NCT04324606).

Forscher von AstraZeneca, der University of Oxford und Partner haben am 20.7.2020 erste vorläufige Daten für COV001 publiziert, woraus sich zu ergeben scheint, daß AZD1222 hinreichend sicher und wirksam ist und eine akzeptable Immunogenizität gegen SARS-CoV-2 besitzt. Die Forscher berichteten, daß unter den 543 Teilnehmern der randomisierten Testreihe auf AZD1222 eine einzige Dosis bei 95% der Teilnehmer am Tag 28 nach der Injektion eine 4-fache Erhöhung von SARS-CoV-2-Antikörpern ergab. Bei allen Teilnehmern gab es eine T-Zellen-Immunantwort mit einem Maximum bei Tag 18 und sie blieb für 2 Monate nach der Injektion.

Die Forscher meinten in ihrem in *The Lancet* publizierten Artikel: „Die vorläufigen Ergebnisse dieser ersten mit Menschen durchgeführten klinischen Testreihe spricht dafür, sie mit den klinischen Phase II/III-Testreihen fortzusetzen.“

Im April verkündete AstraZeneca, daß es eine weltweit organisierte Entwicklung, Produktion und Verteilung für seinen Impfstoff anstrebt. Durch die Partnerschaft mit der University of Oxford soll eine schnelle Massenproduktion und Verteilung ermöglicht werden, sobald sich der Impfstoff in klinischen Studien als zuverlässig erwiesen hat. AstraZeneca hat auch eine Lizenzvereinbarung (license agreement) mit der University of Oxford und deren Tochterfirma Vaccitech unterschrieben, die Rechte für den Zugriff auf die Plattformtechnologie hinter AZD1222 gestattet.

Förderung durch BARDA und NIAID

AstraZeneca leitet die von BARDA und NIAID geförderten klinischen Testreihen.

BARDA hat eine Förderung von 1,2 Milliarden US\$ für Entwicklung, Produktion und Verteilung von AZD1222 im Rahmen von Operation Warp Speed zugesagt.

Zusätzlich zur Förderung von der klinischen Phase III-Testreihe in den USA will BARDA eine weitere Testreihe fördern, die speziell zum Test des Impfstoffs bei Kindern ausgelegt ist. AstraZeneca hat im Gegenzug zugestimmt, BARDA mit 300 Millionen Dosen des Impfstoffs zu beliefern.

An den Phase III-Testreihen ist auch das vom NIAID unterstützte Netzwerk CoVPN (COVID-19 Prevention Network) beteiligt, ein Netzwerk für klinische Testreihen, das im Juli 2020 gegründet wurde. Seine Aufgabe ist, für die Rekrutierung von Tausenden von Freiwilligen zu sorgen, die an groß angelegten klinischen Testreihen auf COVID-19-Impfstoffe und monoklonale Antikörper teilnehmen sollen.

Wegen dem Projekt Warp Speed wurden unter dem Netzwerk CoVPN bereits vier existierende und vom NIAID geförderte Netzwerke für andere Krankheiten zusammengefaßt:

- HIV Vaccine Trials Network (HVTN) mit Sitz in Seattle
- HIV Prevention Trials Network (HPTN) mit Sitz in Durham, N.C.
- Infectious Diseases Clinical Research Consortium (IDCRC) mit Sitz in Atlanta
- AIDS Clinical Trials Group mit Sitz in Los Angeles.

Werden auch von der Regierung der BRD deutsche Firmen in Deutschland mit Milliarden Euro gefördert ?

Deutsche Firmen stehen jedenfalls bereit.

GEN Genetic Engineering & Biotechnology 15.4.2020

Konstruktionsplattform für Massenproduktion von COVID-19-Impfstoff-Kandidaten

April 14, 2020

Quelle: MilliporeSigma

Jenner Institute *The Jenner Institute (eigentlicher Name), an der University of Oxford*
MilliporeSigma gehört zu Merck KGaA, Darmstadt

MilliporeSigma und das Jenner Institute berichten, daß das Institut mit Vorbereitungen für die Massenproduktion ihres COVID-19-Impfstoff-Kandidaten ChAdOx1 nCoV-19 begonnen hat. Udit Batra, CEO von MilliporeSigma: Nachdem die klinischen Tests für diesen Impfstoff zugelassen sind, ist seine Massenherstellung äußerst dringend. Der Impfstoff muß in hinreichender Menge sicher und schnell vom Labor zum Patienten gebracht werden.

Batra: "Uns ist es gelungen, die Zukunft der Impfstoffherstellung bei uns in der Gegenwart beginnen zu lassen. Das ist ein wichtiger Schritt in der Behandlung von COVID-19 und anderen Krankheiten, die die öffentliche Gesundheit bedrohen. Diese Arbeit markiert einen Meilenstein beim Fortschritt in der Entwicklung von Impfstoffen, da nun die klinischen Tests beginnen sollen."

Batra weiter: Unter Bezugnahme auf frühere Arbeiten von MilliporeSigma gelang es, die Massenproduktion von ChAdOx1 nCoV-19, dem Impfstoffkandidaten von Jenner, vorzubereiten. Gewöhnlich dauert der Herstellungsvorgang 6 Monate, aber MilliporeSigma unterstützte das Jenner-Team darin, in gerade mal 2 Monaten die bereits bestehende Herstellungsplattform für die Herstellung des neuen Impfstoffkandidaten umzurüsten und dabei kritische Herstellungsprozesse zu verbessern.

Ein anderer MilliporeSigma-Beauftragter: "In den letzten beiden Jahren hat die Zusammenarbeit von MilliporeSigma mit dem Jenner Institute zur Entwicklung einer schnellen, sehr vergrößerungsfähigen Plattform geführt, wobei viel Wert auf Qualität der Herstellung gelegt und bereits verfügbare Technologien für die Adenovirus-Plattform des Instituts verwendet wurden."

Die frühere Arbeit an der Plattform hatte der Entwicklung von Impfstoffkandidaten für Tollwut gegolten, aber sie wurde nun aufgerüstet mit etlichen verschiedenen Adenovirus-Konstrukten, um die zukünftige Entwicklung und Herstellung von Impfstoffen zu beschleunigen. Wenn eine Pandemie wie jetzt durch SARS-CoV-2 droht, ist es äußerst wichtig, schnell effektive Behandlungen gegen die neuen Krankheiten zu entwickeln. Die beiden Organisationen verkündeten bereits im April 2018 ihre Partnerschaft zur Entwicklung leistungsfähigerer Fertigungsprozesse für Impfstoffe."

Sandy Douglas, PhD, Projektleiterin für die Beschleunigung der Herstellungsprozesse am Jenner Institute: "In einer bisher nicht möglich gewesenen Eile hat das Team vom Jenner Institute einen Herstellungsprozeß im Umfang von 10 l geleistet, basierend auf der kürzlich zusammen mit MilliporeSigma erstellten Plattform. Damit bereiten wir uns auf die nächste Stufe mit der Herstellung viel größerer Mengen vor. Unsere Zusammenarbeit – von Jenner Institute und MilliporeSigma – ist ein Beweis dafür, wie dadurch die notwendige Reaktion auf solche Epidemien und Pandemien beschleunigt werden kann, z.B. durch die schnelle Bereitstellung Leben rettender Impfstoffe für die gesamte Weltbevölkerung."

GEN Genetic Engineering & Biotechnology 29.4.2020

Der Konzern Merck & Co. Geht mit ISB eine Partnerschaft ein für die Entwicklung von COVID-19-Therapien

27.4.2020

ISB *Institute for Systems Biology*

BARDA *Biomedical Advanced Research and Development Authority*

Merck & Co. teilte heute mit, daß es eine Partnerschaft mit dem Institute for Systems Biology (ISB) eingehen will, um Medikamente und Impfstoffe gegen COVID-19 zu entwickeln. Ferner sollen die molekularen Mechanismen dieser durch SARS-CoV-2-Infektion bewirkten Krankheit ermittelt werden.

Der finanzielle Rahmen für diese Zusammenarbeit wurde zwar nicht angegeben, aber Merck und ISB wiesen doch darauf hin, daß man sich auf den Vertrag HHSO100201600031C bezieht, der 2016 von der BARDA dem Pharmariesen unterbreitet worden war, und dieser hat

den potentiellen Wert von etwa 78,5 Millionen US\$. Er war gemäß GovTribe ursprünglich am 29.8.2016 unterbreitet worden zur schnelleren Entwicklung von dem Impfstoff-Kandidat V920 "gegen das Ebola-Virus unter Verwendung eines „recombinant vesicular stomatitis virus vector". Diese Vertragslaufzeit ging ursprünglich bis 31.5.2020 und wurde nun bis 30.9.2024 verlängert.

Im Dezember 2019 teilte Merck mit, daß von der FDA die Zulassung für den Ebola-Impfstoff ERVEBO® (Ebola Zaire Vaccine, Live) vorliegt, was durch die präventive Vergabe an Menschen über einem Lebensalter von 18 Jahren gegen Ebola, verursacht durch *Zaire ebolavirus*, getestet worden war.

Merck teilte mit, daß es sich für weitere finanzielle Unterstützung und Forschungsarbeit zusammen mit Forschern von ISB bereit erklärt habe, um weitere therapeutische Maßnahmen und Impfstoffentwicklungen zu erforschen.

Durch diese Zusammenarbeit mit Merck wird es möglich, daß

- Wissenschaftler von ISB (Institute for Systems Biology),
- Gesundheitsmitarbeiter (health workers) vom Swedish Medical Center und
- ein Konsortium für Forschungsorganisation und biomedizinische Firmen COVID-19-Patienten vom Swedish Medical Center ihre Blutproben und Nasenswabs auf SARS-CoV-2 untersuchen lassen, und zwar zu ganz unterschiedlichen Zeiträumen nach der Infektion, was einschließt: Anfängliche Infektion, akute Erkrankung und Genesung.

Ermittlung und Wertung de Infektionsauswirkung

Merck und ISB betonen, daß

- proteomische,
- metabolomische,
- transcriptomische und
- gentechnische

Verfahren angewendet werden, um die Blutproben zu untersuchen. Damit soll die Auswirkung der Infektion auf die unterschiedlichen Organe und sonstigen Gewebearten bestimmt werden. Ferner will man potentielle Biomarker herausfinden, um das Risiko zu schwerer Erkrankung bei einem Menschen vorherzusagen.

Merck und ISB betonen, daß zusätzlich die Proben noch dahingehend analysiert werden, um ein Profil der Immunreaktion zu erhalten und daraus weitere Kenntnisse für die Impfstoffentwicklung und Antikörpertherapie zu erhalten, wie z.B.

- Änderungen der Anzahl der Immunzellen der Patienten infolge einer SARS-CoV-2-Infektion und
- Identifizierung der neutralisierenden Antikörper in Proben von COVID-19-Genesenen.

Gemäß Merck und ISB werden in dieser Testreihe werden anfänglich Proben von 200 Patienten untersucht, mit der Möglichkeit zur Erweiterung auf 300 Patienten.

Merck hat mit dieser Ankündigung zum ersten Mal die Entwicklung einer möglichen COVID-19-Therapie in Aussicht gestellt. Im März 2020 hat Merck in Reaktion auf die sich ausbreitende COVID-19-Pandemie zur schnellen Hilfe die folgende Spende angekündigt:

- 500000 Personenschutzmasken für das New York City Emergency Management und
- 300000 Masken für das Office of Homeland Security and Preparedness von New Jersey.

James R. Heath, PhD, Präsident und Professor beim ISB: "ISB und Swedish Medical Center gehören beide dem Netzwerk Providence St. Joseph Health an und haben die Leitung einer kürzlich begonnenen wissenschaftlichen Testreihe, die den Zweck hat, unser Verständnis für COVID-19 zu verbessern, und dieses Vorhaben wird ganz entscheidend von Merck gefördert. Wir stellen dabei alle unsere Fähigkeiten über Systems Biology zur Verfügung und hoffen, daß wir wichtige Einblicke in die molekularen Abläufe erhalten, die bewirken, daß COVID-19 bei unterschiedlichen Menschen dramatisch anders verlaufen kann."

Nachtrag:

Heath und Jason D. Goldman, MD, am Swedish Medical Center, sind die beiden Forschungsleiter dieser Studie.

Anfängliche finanzielle Unterstützung für diese Studie kamen von Wilke Family Foundation, M.J. Murdock Charitable Trust, Swedish Foundation, Parker Institute for Cancer Immunotherapy und Washington State Andy Hill CARE Fund.

Es gab eine wertvolle Zusammenarbeit mit anderen Forschergruppen von Stanford University, Adaptive Biotechnologies, Bloodworks Northwest, Isoplexis, Metabolon, Nanostring, Olink, Providence Molecular Genomics Laboratory, Scisco Genetics, 10x Genomics ...

Also, ganz offensichtlich stehen die deutschen Firmen bereit.

Der US-Pharmariese Pfizer arbeitet mit der deutschen Firma BioNTech u.a. für die Entwicklung des Impfstoffkandidaten BNT162b2 zusammen – das reicht aber nicht: Es ist in Deutschland nach dem Vorbild vom MassCPR ein Konsortium zur Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen zu schaffen, das dafür Milliarden Euro zur Verfügung bekommt. Hier kann man von der Harvard Medical School (HMS) lernen – und der gesamten Boston Scientific Community !

Literaturempfehlung

In der Literatur um Professor George Church und die Harvard Medical School (bitte googeln unter "news GCLab") finden Sie jede Menge an populärwissenschaftlichen Artikeln über CRISPR, ebenso in den Harvard Medical News der Harvard Medical School (HMS), die sich jedermann als Email kostenlos zuschicken lassen kann.

Lisa Randall „Verborgene Dimensionen – eine Reise durch den extradimensionalen Raum“ 2006

George Church „Regenesis“ 1912,

John Craig Venter „Life at the Speed of Light“ 2013

Nick Bostrom „Superintelligence“ 2014

Die Bücher von Werner Heisenberg, Manfred Eigen, Steven Weinberg, Alan Guth, Kip Thorne, Andrei Linde, Stephen W. Hawking, Martin Rees ...

Bücher von Computerdruck & Verlag:

"Modernisierung von Religionen"

"Heiliger Krieg - Religionen und ihr Mißbrauch"

„Das Standardwerk über die Ewigkeit“

„Im Kyberzoikum“

„Die neue Bibel“

„Zivilisationsmechanik“

„Von Zeitalter zu Zeitalter – Wege zur Unsterblichkeit“

„Kritische Fragmente – Technikfeindlichkeit und Deutschenfeindlichkeit der 1968er“

„HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“

Dieses Buch wird fortlaufend überarbeitet. Es erscheint 2020 oder später und die überarbeiteten Versionen werden von Zeit zu Zeit ins Netz gestellt.

„Fortschritte in Synthetischer Biologie“, eine kleine Sammlung von Artikeln zur entstehenden Synthetischen Biologie

„Die Industrielle Revolution 5.0 – Fortschritte in Synthetischer Biologie“

„Die Industrielle Revolution 5.0 II – Fortschritte in Synthetischer Biologie“

Dieses Buch enthält vor allem Berichte von der Publikationsplattform der Harvard Medical School (HMS) „News GCLab“ und aus den Harvard Medical News, ferner aus dem Journal Medium Daily Digest

„Die Industrielle Revolution 5.0 III – Kosmologisches und astrophysikalisches Curriculum für Biologen, Mediziner und Gentechniker“

„Die Industrielle Revolution 5.0 IV – Fortschritte in Synthetischer Biologie vor dem Hintergrund von Kosmologie, Astrophysik und Elementarteilchentheorien“

„Die Industrielle Revolution 6.0 – Superzivilisation und Androiden im Kyberzoikum“

„Entwicklung von Superhumans (= Androiden)“

„Die Industrielle Revolution 6.0 II – Übergang Anthropozän (Anthropozoikum) zum Kyberzoikum, KI-gesteuerte Konstruktion von Superhumans, Neuformulierung von Buddhismus und Christentum als transhumanistische Lehren“

Auf der Internetseite www.aionik.de können alle diese Schriften kostenlos heruntergeladen werden. Die o.g. Titel sind am Ende der Liste zu finden