

SARS-CoV-2: Virus und Impfung

- Die Inzidenzen für die Infektion mit SARS-CoV-2 sind in denjenigen Gebieten besonders hoch, wo auch die Impfquoten hoch sind. Wenn die Immunisierung die Infektion und damit die Ausbreitung des Virus reduzieren würde, müssten die Inzidenzen bei hohen Impfquoten niedrig sein.
- SARS-CoV-2 vermehrt sich zunächst in den Schleimhäuten (Epithelien) der Atemwege. In diesen ist aber die Antikörpermenge viel geringer als im Blut oder Gewebe, und daher kann eine Immunisierung keinen guten Schutz vor Ansteckung bieten. Ausserdem wird im Epithel IgA statt IgG benötigt, das in noch geringeren Mengen gebildet wird. Auch im Gehirn, in das die Viren von den Nasenhöhlen her eindringen, sind Antikörper nicht wirksam.
- Das virale S-Protein, das die Basis aller hier zugelassenen Impfstoffe bildet, ist nicht nur für die Krankheitssymptome und Schäden von SARS-CoV-2-infizierten Patienten, sondern ebenfalls für die Nebenwirkungen der Impfungen verantwortlich. Isoliertes, in Mäuse injiziertes S-Protein ruft COVID-19-ähnliche Symptome hervor. Die Menge an S-Protein, die im Novavax-Impfstoff verabreicht wird, ergibt im Blut eine Konzentration von 1 ng/ml, die im Versuch zur Ausflockung führt und damit die Thrombosen erklären kann.

Allgemeines

Im Dezember 2019 trat in Wuhan in China eine neuartige Lungenkrankheit auf. Die Patienten zeigten vor allem Lungenentzündung und Atemnot, und manche verstarben daran. Auf der Suche nach dem Auslöser der Krankheit, die COVID-19 genannt wurde, wurde aus den Patienten ein Virus isoliert, das sich in Zellkultur auf Epithelzellen der Atemwege (Lu *et al.*, 2020) oder auf Zellen aus der Niere (Li *et al.*, 2003) vermehren lässt und zu den Coronaviren gehört. Daher wurde es SARS-CoV-2 genannt. Es besteht aus einer Hülle aus einer Lipidschicht, die drei verschiedene Proteine enthält. Im Inneren befinden sich weitere Proteine sowie eine RNA, die das Genom des Virus darstellt. Die Sequenzierung des Genoms ergab eine Grösse von fast 30 000 Basenpaaren (Wu *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020). Zum Vergleich: Das Genom des Bakteriums *Escherichia coli* hat ca. 4600 000 Basenpaare, das des Menschen ca. 3 100 000 000.

Wenn sich jemand mit SARS-CoV-2 infiziert, dauert es zwei Tage, bis die ersten Symptome sichtbar werden, die Viren mit einem Antigentest nachweisbar werden und die infizierte Person das Virus an andere Personen weitergeben kann (Killingley *et al.*, 2022). Bei einem leichten Krankheitsverlauf verschwinden die Symptome, die Infektiosität und die Nachweisbarkeit von Viren nach weiteren 7 bis 10 Tagen. Nur mit PCR sind die Viren oder ihre Reste länger nachweisbar. Ein ähnlicher Verlauf wurde bei Hamstern gefunden (Sia *et al.*, 2020). Dort wurde auch gezeigt, dass sich ein gesunder Hamster von einem infizierten Hamster im Nachbarkäfig anstecken lässt, womit die Übertragbarkeit des Virus durch die Luft gezeigt ist und gleichfalls deutlich wird, dass sich Gesunde bei Infektiosen anstecken können.

Eindringen des Virus in die Zellen und Vermehrung

Da die unverletzte menschliche Haut ein unüberwindliches Hindernis für das Virus SARS-CoV-2 ist, dringt es vorzugsweise über die Atemwege oder über den Mund in den Körper ein; die Augen spielen keine Rolle (Martin *et al.*, 2021), es sei denn, sie kommen wie im Tierversuch mit einer grossen Virusmenge in Berührung (Deng *et al.*, 2020). Bleibt es dort an einer Zelle der obersten Schleimhautschicht, des Epithels, hängen, kann es in diese Zelle eindringen, sofern die Zelle den „Rezeptor“, das Protein ACE2, auf ihrer Zellmembran trägt (Li *et al.*, 2003). An diesem Rezeptor bindet das Virus mit seinem S-Protein. Anschliessend wird das S-Protein durch die Protease TMPRSS2 in S1 und S2 gespalten, und durch eine zweite Spaltung ist das Virus vorbereitet, um in die Zelle einzudringen (Hartenian *et al.*, 2020; Jackson *et al.*, 2022). Hier wird nun die RNA vermehrt und in neue Viruspartikel verpackt, die von der befallenen Zelle freigesetzt werden.

Wege des Virus in den Körper

Um in den Körper eindringen zu können, braucht das Virus das Protein ACE2, an dem es bindet, bevor es in die Zellen eindringen kann. ACE2 kommt in den Atemwegen vor allem in der Riechschleimhaut im Dach der Nasenhöhle vor. Die Viren, die über die Atemluft aufgenommen werden, setzen sich hier fest und verbreiten sich nach vorn in die Nase, nach hinten in die Luftröhre und die Lunge sowie in den Mundraum. Die Verbreitung geht über den Schleim, den das Epithel der Schleimhaut in den Atemwegen und im Rachen abscheiden, bei starkem Befall auch über die Atemluft. Es dauert ein paar Tage, bis die Viren in der Lunge die Alveolen, die letzten Verzweigungen der Luftwege, erreicht haben (Sia *et al.*, 2020). Das Eindringen der Viren in die tieferen Schichten der Schleimhaut wird durch die Basallamina, eine dünne, aber undurchdringliche extrazelluläre Schicht, die die Epithelzellen unter sich (zum Gewebe hin) abscheiden, stark behindert. Dadurch breiten sich die Viren zunächst vor allem oberflächlich im Epithel aus. In den Alveolen wird die Basallamina dünner, damit sie den Gasaustausch mit dem Blut nicht behindert. Hier dringen die Viren dann ins Blut vor.

In der Riechschleimhaut im oberen Nasendach befallen die Viren nicht nur die Epithelzellen, sondern auch die olfaktorischen Nervenzellen, die durch die Basallamina ins Epithel reichen und hier mit den Duftstoffen für die Geruchswahrnehmung in Berührung kommen. Diese Nervenzellen durchbrechen die Basallamina, so dass die Viren über sie direkt ins Gehirn eindringen können (Sia *et al.*, 2020).

Die Viren aus dem Rachenraum gelangen beim Verschlucken in den Magen und Darm. Auch wenn nur ein Teil der Viren die Bedingungen im Magen überlebt, können die restlichen Viren das Darmepithel infizieren. Letzteres zeigt eine hohe Expression des viralen Rezeptors ACE2 (Hikmet *et al.*, 2020), allerdings auch eine dicke Schleimschicht. Wenn im Tierversuch Viren in den Magen eingebracht werden, infizieren sie das Darmepithel und lösen nicht nur Verdauungsprobleme, sondern auch COVID-19-Symptome in der Lunge aus (Jiao *et al.*, 2021). Stuhlproben aus stark infizierten COVID-19-Patienten können infektiös sein (Wang *et al.*, 2020).

Antikörperbildung durch Krankheit oder Impfung

Obwohl bereits ein halbes Jahr nach Pandemiebeginn über COVID-19-Patienten berichtet wurde, die sich erneut infiziert hatten, wird SARS-CoV-2 mittels Impfung bekämpft. In allen Impfstoffen

wird das virale S-Protein zur Bildung von Antikörpern eingesetzt. Dabei gibt es zwei Typen von Impfstoffen: die einen enthalten das virale S-Protein als Protein (abgetötete Viren oder S-Protein-haltige Impfstoffe), während die anderen dessen Vorstufe enthalten (mRNA- oder Vektorimpfstoffe). Wenn ganze, abgetötete Viren oder isoliertes S-Protein oder Teile davon geimpft werden, werden diese durch das Blut im ganzen Körper verteilt, um Antikörper gegen das S-Protein zu bilden. Bei den mRNA- und Vektorimpfstoffen werden bestimmte Körperzellen angeregt, das S-Protein zu bilden, so dass anschliessend Antikörper gebildet werden können. Bei der Impfung mit mRNA-1273 (Moderna) wurde das S-Protein nach einem Tag im Plasma (flüssiger Teil des Blutes) nachweisbar, erreichte am fünften Tag sein Maximum und verschwand am 14. Tag wieder (Ogata *et al.*, 2022). Dabei ist bisher kaum untersucht worden, welche Körperzellen das S-Protein bilden, vermutlich sind das vor allem Leukozyten (weisse Blutkörperchen) im Blut und Endothelzellen, die die Innenseite der Blutgefäße als einzellige Schicht auskleiden und daher mit dem Impfstoff am meisten in Berührung kommen. Der Vektorimpfstoff AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) wurde bereits 30 min nach der Injektion in Leber, Lunge, Milz, Niere, Gehirn und Herz nachgewiesen (Badbaran *et al.*, 2021) und bis zu neun Tage in geringen Mengen in Knochenmark, Leber, Milz, Lymphknoten und Lunge gefunden (Stebbing *et al.*, 2022); die Verteilung auf die einzelnen Zelltypen im jeweiligen Gewebe wurde nicht angegeben.

Durch die Impfung werden Antikörper als IgG gebildet und stehen dann im Blut und im Gewebe zur Abwehr eindringender Viren bereit. Die Viren befinden sich jedoch nach der Infektion zunächst im Epithel der Schleimhäute der Atemwege. Dort wird ein anderer Antikörpertyp, IgA gebraucht, IgG kommt dort kaum vor. Die IgA-Mengen, die im Schleim der Atemwege oder im Mund bestimmt wurden, sind um den Faktor 30 - 100 kleiner als die im Blut (Guerrieri *et al.*, 2021; Piano Mortari *et al.*, 2021). Und das erklärt, warum die Immunisierung gegen SARS-CoV-2 die Verbreitung des Virus nicht hemmt, so dass in den Gebieten, in denen viel geimpft wurde, die Inzidenzen trotzdem enorme Höhen erreicht haben. Bekanntlich haben sich viele Menschen trotz Impfung mit dem Coronavirus infiziert („Impfdurchbruch“).

Wirkungen des viralen S-Proteins im Körper

In allen Impfstoffen ist das virale S-Protein der zentrale Bestandteil. Da es auch der Hauptbestandteil der Virushülle ist, ist es denkbar, dass die Impfung zu ähnlichen Nebenwirkungen führt wie die Infektion mit dem Virus (Cosentino and Marino, 2022; Trougakos *et al.*, 2022a, 2022b). Tatsächlich wurde gezeigt, dass das S1-Protein bei Mäusen nach Injektion in die Schwanzvene oder Einbringen in die Lunge zu COVID-19-ähnlichen Symptomen führt (Colunga Biancatelli *et al.*, 2021; Nuovo *et al.*, 2021). Man findet es in den Endothelzellen der Blutgefäße im Gehirn, der Leber und im Fettgewebe unter der Haut wieder, ebenso in den Macrophagen und Kupferzellen der Leber (Nuovo *et al.*, 2022). Wenn S-Protein ins Blut gegeben wird, bilden sich Fibrin-Ausflockungen, die sich nur schwer wieder auflösen (Grobbelaar *et al.*, 2021). Dazu genügt eine geringe Konzentration von 1 ng/ml, was im menschlichen Körper (ca. 5 l Blut) der Menge von 5 µg entspricht, die mit NVX-CoV2373 (Novavax) geimpft wird (Dunkle *et al.*, 2022). Bei der Impfung mit mRNA-1273 (Moderna) wurden im Plasma im Mittel 68 pg/ml erreicht (Ogata *et al.*, 2022). Allerdings dürfte der Wert im Blut höher liegen, da das S-Protein auch in den Blutzellen und nicht nur im Plasma vorkommt. Bei einem Patienten, der nach der Impfung Blutplättchenmangel (Thrombozytopenie) bekam, wurden 10 Tage nach der Impfung 10 ng/ml S-Protein im Blut gemessen (Appelbaum *et al.*, 2022). Das Protein ACE2, an das das virale S-Protein bindet, wird in

Thrombozyten (Blutplättchen) exprimiert (Zhang *et al.*, 2020). Daher ist eine Ausflockung durch Zugabe von S-Protein zu Thrombozyten denkbar, wobei auch andere, ähnliche Pathomechanismen möglich sind. Ausserdem beeinträchtigt der S1-Teil des S-Proteins die Blut-Luft-Schranke in der Lunge, so dass es dort zu Blutungen kommt (Colunga Biancatelli *et al.*, 2021). Allein diese pathophysiologischen Merkmale zeigen, dass die Impfung gegen SARS-CoV-2 Nebenwirkungen wie Thrombosen oder Blutungen erwarten lässt, und viele sind inzwischen beschrieben worden.

Gibt es Alternativen zur Immunisierung?

Als Alternative zur Impfung gegen SARS-CoV-2 wäre eine Strategie denkbar, bei der Stoffe, die an das virale S-Protein binden, im Körper verteilt werden und auf diese Weise die Bindung des S-Proteins an seine Rezeptoren behindern. Besonders Stoffe, die inhaliert werden können und dabei in die Atemwege gelangen, in denen sich die Viren zuerst festsetzen, erscheinen als eleganter Ansatz (Zhang *et al.*, 2021). Stoffe, die am viralen S-Protein binden, sind aus vielen Pflanzenarten beschrieben worden (Ahmad *et al.*, 2021; Hafez Ghoran *et al.*, 2021; Mieres-Castro *et al.*, 2021; Patel *et al.*, 2021). Oft ist jedoch nicht bekannt, wie sie sich im Körper verteilen und welche Nebenwirkungen sie haben. Das müsste in entsprechenden Studien untersucht werden.

Literatur

Ahmad, S. *et al.* (2021) 'Indian Medicinal Plants and Formulations and Their Potential Against COVID-19-Preclinical and Clinical Research', *Frontiers in Pharmacology*, 11, p. 578970. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.578970>.

Appelbaum, J. *et al.* (2022) 'SARS-CoV-2 spike-dependent platelet activation in COVID-19 vaccine-induced thrombocytopenia', *Blood Advances*, 6(7), pp. 2250–2253. Available at: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005050>.

Badbaran, A. *et al.* (2021) 'Digital PCR to quantify ChAdOx1 nCoV-19 copies in blood and tissues', *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*, 23, pp. 418–423. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.10.002>.

Colunga Biancatelli, R.M.L. *et al.* (2021) 'The SARS-CoV-2 spike protein subunit S1 induces COVID-19-like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial cells', *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 321(2), pp. L477–L484. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00223.2021>.

Cosentino, M. and Marino, F. (2022) 'The spike hypothesis in vaccine-induced adverse effects: questions and answers', *Trends in Molecular Medicine*, 28(10), pp. 797–799. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.07.009>.

Deng, W. *et al.* (2020) 'Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques', *Nature Communications*, 11(1), p. 4400. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>.

Dunkle, L.M. *et al.* (2022) 'Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico', *The New England Journal of Medicine*, 386(6), pp. 531–543. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>.

- Grobbelaar, L.M. *et al.* (2021) 'SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19', *Bioscience Reports*, 41(8), p. BSR20210611. Available at: <https://doi.org/10.1042/BSR20210611>.
- Guerrieri, M. *et al.* (2021) 'Nasal and Salivary Mucosal Humoral Immune Response Elicited by mRNA BNT162b2 COVID-19 Vaccine Compared to SARS-CoV-2 Natural Infection', *Vaccines*, 9(12), p. 1499. Available at: <https://doi.org/10.3390/vaccines9121499>.
- Hafez Ghoran, S. *et al.* (2021) 'Natural Products from Medicinal Plants with Anti-Human Coronavirus Activities', *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(6), p. 1754. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26061754>.
- Hartenian, E. *et al.* (2020) 'The molecular virology of coronaviruses', *The Journal of Biological Chemistry*, 295(37), pp. 12910–12934. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.013930>.
- Hikmet, F. *et al.* (2020) 'The protein expression profile of ACE2 in human tissues', *Molecular Systems Biology*, 16(7), p. e9610. Available at: <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>.
- Jackson, C.B. *et al.* (2022) 'Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells', *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 23(1), pp. 3–20. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.
- Jiao, L. *et al.* (2021) 'The Gastrointestinal Tract Is an Alternative Route for SARS-CoV-2 Infection in a Nonhuman Primate Model', *Gastroenterology*, 160(5), pp. 1647–1661. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.001>.
- Killingley, B. *et al.* (2022) 'Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults', *Nature Medicine*, 28(5), pp. 1031–1041. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01780-9>.
- Li, W. *et al.* (2003) 'Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus', *Nature*, 426(6965), pp. 450–454. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature02145>.
- Lu, R. *et al.* (2020) 'Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding', *Lancet (London, England)*, 395(10224), pp. 565–574. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Martin, G. *et al.* (2021) 'Viral S protein histochemistry reveals few potential SARS-CoV-2 entry sites in human ocular tissues', *Scientific Reports*, 11(1), p. 19140. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98709-y>.
- Mieres-Castro, D. *et al.* (2021) 'Antiviral Activities of Eucalyptus Essential Oils: Their Effectiveness as Therapeutic Targets against Human Viruses', *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(12), p. 1210. Available at: <https://doi.org/10.3390/ph14121210>.
- Nuovo, G.J. *et al.* (2021) 'Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein', *Annals of Diagnostic Pathology*, 51, p. 151682. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151682>.
- Nuovo, G.J. *et al.* (2022) 'The histologic and molecular correlates of liver disease in fatal COVID-19 including with alcohol use disorder', *Annals of Diagnostic Pathology*, 57, p. 151881. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151881>.
- Ogata, A.F. *et al.* (2022) 'Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients', *Clinical*

Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 74(4), pp. 715–718. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>.

Patel, B. *et al.* (2021) ‘Therapeutic opportunities of edible antiviral plants for COVID-19’, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476(6), pp. 2345–2364. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04084-7>.

Piano Mortari, E. *et al.* (2021) ‘Highly Specific Memory B Cells Generation after the 2nd Dose of BNT162b2 Vaccine Compensate for the Decline of Serum Antibodies and Absence of Mucosal IgA’, *Cells*, 10(10), p. 2541. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells10102541>.

Sia, S.F. *et al.* (2020) ‘Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters’, *Nature*, 583(7818), pp. 834–838. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>.

Stebbins, R. *et al.* (2022) ‘AZD1222 (ChAdOx1 nCov-19): A Single-Dose biodistribution study in mice’, *Vaccine*, 40(2), pp. 192–195. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.028>.

Trougakos, I.P. *et al.* (2022a) ‘Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis’, *Trends in Molecular Medicine*, pp. S1471-4914(22)00103–4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.04.007>.

Trougakos, I.P. *et al.* (2022b) ‘COVID-19 mRNA vaccine-induced adverse effects: unwinding the unknowns’, *Trends in Molecular Medicine*, 28(10), pp. 800–802. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.07.008>.

Wang, W. *et al.* (2020) ‘Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens’, *JAMA*, 323(18), pp. 1843–1844. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.

Wu, F. *et al.* (2020) ‘A new coronavirus associated with human respiratory disease in China’, *Nature*, 579(7798), pp. 265–269. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.

Zhang, H. *et al.* (2021) ‘Inhalable nanocatchers for SARS-CoV-2 inhibition’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(29), p. e2102957118. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.2102957118>.

Zhang, Si *et al.* (2020) ‘SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19’, *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), p. 120. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>.

Zhou, P. *et al.* (2020) ‘A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin’, *Nature*, 579(7798), pp. 270–273. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

Gottfried Martin

M.-Erzberger-Str. 68

79100 Freiburg

<https://ggmartin.de/corona.php>

Letzte Änderung: 2022-10-03