

COVID-19 Vaccine AstraZeneca – Wirkmechanismus

COVID-19 Vaccine AstraZeneca ist seit dem 29. Januar 2021 in der EU unter besonderen Bedingungen zugelassen. AstraZeneca stellt Ihnen dieses Informationsmaterial im Rahmen unseres Informationsservice zur Verfügung. Die Bereitstellung dieser Informationen stellt keine Empfehlung zur Verwendung dar.

COVID-19 Vaccine AstraZeneca ist ein Impfstoff, der einen etablierten nicht replizierenden Schimpansen Adenovirus-Vektor ChAdOx1 verwendet und das Genom für das S-Protein SARS-CoV-2 in voller Länge enthält. ³

Index:

- [COVID-19 Vaccine AstraZeneca - Allgemeine Bestandteile](#)
- [Abkürzungen/Quellenangabe\(n\)](#)

Zusammenfassung

- COVID-19 Vaccine AstraZeneca ist ein COVID-19-Impfstoff, der ursprünglich vom Jenner Institute der Universität Oxford entwickelt wurde. ¹
- Die Grundlage bildet ein nichtreplizierender Affen-Adenovirus-Vektor, ChAdOx1, der das S-Protein in voller Länge des SARS-CoV-2-Genoms mit einer Gewebeplasminogen-Aktivator-Leadersequenz enthält. ²
- Die Wirtszelle transkribiert die DNA in mRNA und übersetzt die mRNA in das S-Protein, das auf der Oberfläche der Zelle exprimiert und/oder von der Zelle abgesondert wird. ^{15,16}
- Anschließend werden neutralisierende Antikörper gebildet und T-Zellen gegen das zirkulierende S-Protein des SARSCoV2 aktiviert, wodurch der Körper in die Lage versetzt wird eine spätere SARS-CoV-2-Infektion zu bekämpfen, wenn der Mensch exponiert wird. ¹
- Der rekombinante Adenovirus-Vektor ChAdOx1 kann bei der geimpften Person keine Adenovirus oder eine COVID-19-Infektion verursachen. ⁷
- Adenovirus-Vektoren integrieren sich nicht ins Wirtsgenome, sondern bleiben als episomale DNA im Zellkern. ⁸

Hintergrund

Der Begriff "COVID-19-Erkrankung" bezieht sich auf die Erkrankung, die durch das SARS-CoV-2 verursacht wird, einen neuartigen Stamm des Coronavirus (CoV), der 2019 entdeckt und bisher nicht beim Menschen identifiziert wurde. Es gibt 4 häufige menschliche Coronaviren, die mit Erkältung in Verbindung gebracht werden; seit 2003 sind 3 weitere Coronaviren bekannt geworden, die den Menschen infizieren. SARS, MERS und jetzt SARS-CoV2, alle sind mit schwereren Erkrankungen verbunden. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann zu Infektionen der Atemwege führen, die schwerwiegend sein können, insbesondere für ältere Menschen oder solche mit grundsätzlichen medizinischen Problemen. ³⁴⁵

COVID-19 Vaccine AstraZeneca

- COVID-19 Vaccine AstraZeneca ist ein Impfstoff, der einen replikationsdefizienten Schimpansen-Virusvektor verwendet. Dieser beruht auf einer abgeschwächten Version eines Erkältungsvirus (Adenovirus), das Infektionen bei Schimpansen verursacht und das genetische Material des SARS-CoV-2 S-Proteins enthält. ¹
- Nach der Impfung wird das Oberflächen-S-Protein produziert, das das Immunsystem darauf vorbereitet, das SARS-CoV-2-Virus anzugreifen, wenn es später den Körper infiziert.
- Der rekombinante Adenovirus-Vektor ChAdOx1 wurde gewählt, um eine starke Immunantwort zu erzeugen. Da er sich nicht repliziert, kann er kein Adenovirus- oder eine COVID-19-Infektion beim geimpften Individuum verursachen. ⁶

Adenovirale Vektoren

- Adenovirus-basierte Vektoren können Transgene zu verschiedenen Zelltypen transduzieren und liefern, einschließlich replizierender und ruhender Zellpopulationen, eine kritische Anforderung in der Gentherapie oder Impfstoffentwicklung. ⁷

- Adenovirus-Vektoren integrieren sich nicht in Wirtsgenome, sondern bleiben als episomale DNA im Zellkern.⁸
- Moderne adenovirale Vektoren können mehrere Genkassetten, bis zu 36 kb fremder DNA, aufnehmen, wodurch sie für die Bereitstellung verschiedener Gengrößen geeignet sind, während sie selbst replizierende Komponenten beibehalten können.⁸
- Adenoviren aktivieren mehrere angeborene Signalwege des Immunsystems, was zur Sekretion mehrerer proinflammatorischer Zytokine führt. Diese proinflammatorischen Zytokine ermöglichen eine effektive Immunzellstimulation und führen zur Induktion robuster adaptiver humoraler und zellulärer Immunantworten, einschließlich CD8⁺ CTL-Antworten, die für die Beherrschung viraler Infektionen entscheidend sind.⁸
- Transgene Antigene, die von adenoviralen Vektoren eingetragen werden, werden den T-Zellen über MHC-Moleküle der Klasse I präsentiert, wodurch effiziente und robuste CTL-Antworten induziert werden. Die CTLs erkennen und töten virusinfizierte Zellen, intrazelluläre Krankheitserreger und Krebszellen effizient.⁸

Schritt 1: Entwicklung der Impfstoff-Plattform (ChAdOx1)

- Adenoviren sind potente Induktoren sowohl von T-Zell- als auch von Antikörper-Immunreaktionen. Sie wurden sowohl in präklinischen als auch in klinischen Studien gut untersucht.⁸
- Die ChAdOx1-Plattform wurde vom Schimpansen-Adenovirus abgeleitet und gentechnisch verändert, um ein spezielles Genom, kodierend für ein Antigen, bereit zu stellen.^{7,10}
 - Die zielgerichtete genetische Sequenzierung der ChAdOx1-Plattform vermeidet eine bereits vorhandene Immunantwort beim Menschen.^{7,10}
- Basierend auf einem Affenvirus mit geringer Baseline-Exposition oder -Immunität beim Menschen wurde das Adenovirus genetischen Veränderungen unterzogen. Als Folge davon kann sich das Virus nicht mehr im Menschen replizieren (oder zu seinem ursprünglichen Zustand zurückzukehren).**Fehler! Textmarke nicht definiert.**⁶
- Gelegentlich können replikationskompetente Adenoviren durch Rekombination während der Ausbreitung in der Zellkultur entstehen, aber nicht beim Menschen nach der Injektion.^{9,10}
- Umfangreiche Homologien und reichlich im Vektor vorhandene chromosomale Wiederholungselemente führen nicht zur Integration des Vektors über homologe oder homologievermittelte Mechanismen.⁹

Schritt 2: Expression des Antigen SARS-CoV-2 S-Protein - und der Rezeptorbindungsdomäne

- Das strukturelle Oberflächenglykoprotein, auch bezeichnet als S-Protein auf dem SARS-CoV-2-Virus erkennt und bindet an Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE)-2-Rezeptoren und vermittelt den Eintritt in die Zellen beim Menschen.¹¹
- Der ChAdOx1-Vektor in COVID-19 Vaccine AstraZeneca enthält das SARS-CoV-2 S-Proteingenom in voller Länge mit einer tPA-Leader-Sequenz.³
 - Ein tPA-Leader ist eine Signalpeptidsequenz, die vor dem kodierten Antigen (SARS-CoV-2-S-Protein-Genom) eingefügt wird.¹²
 - Die Verwendung von tPA-Leader-Sequenzen hat ergeben, dass die Immunogenität bei ähnlichen vektorbasierten Impfstoffen (ChAdOx1 MERS) verbessert wird.¹⁴
- Nach der Injektion verschmilzt der ChAdOx1-Vektor mit der Wirtszelle und gibt seinen genetischen Inhalt in die Zelle frei; das Genom für das SARS-CoV-2 S-Protein.^{1,3}
- Die Wirtszelle transkribiert die DNA in mRNA und übersetzt die mRNA in das S-Protein, das auf der Oberfläche der Zelle exprimiert und/oder von der Zelle abgesondert wird.^{1,3,14}

Schritt 3: Die Immunantwort verstärken

- Das Wirts-Immunsystem erkennt das S-Protein und löst eine B-Zell-Antwort (neutralisierende Antikörper) und eine T-Zell-Antwort aus.^{1,3}

- Es bilden sich B- und T-Gedächtniszellen, die das Immunsystem in die Lage versetzen, das SARS-CoV-2 Virus während einer nachfolgenden Infektion Virus anzugreifen.^{1,3}

Abkürzungen:

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; **CTL:** zytotoxische T-Lymphozyten; **ChAdOx1:** Schimpansen adenovirus Oxford 1; **DNA:** Desoxyribonukleinsäure; **Kb:** Kilobasenpaare; **MERS:** Middle East Respiratory Syndrom; **MHC:** Major Histocompatibility Complex; **mRNA:** Botenribonukleinsäure; **SARS-CoV-2:** schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2; **S-Protein:** Spike-Protein; **tPA:** Gewebefibrinolyseaktivator.

Die Informationen in dieser Antwort stellen eine knappe Zusammenfassung repräsentativer Daten aus klinischen Studien dar und sind nicht allumfassend, d.h. nicht alle veröffentlichte Literatur ist hier einbezogen.

QUELLENANGABE(N)

- ¹AstraZeneca Pharmaceuticals LP. AstraZeneca and Oxford University announce landmark agreement for COVID-19 vaccine [press release]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-and-oxford-university-announce-landmark-agreement-for-covid-19-vaccine.html>. Published April 20, 2020. Letzter Zugriff am 20. November 2020.
- ²van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Natur*. 2020;586:578-582.
- ³Ahn D, Shin H, Kim M, et al. Current Status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Mikrobiol Biotechnol*. 2020;30:313-324.
- ⁴Centers for Disease Control and Prevention. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): SARS Basics Fact Sheet. CDC-Website. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars.html>. Zugriff am 20. November 2020.
- ⁵World Health Organisation. Coronavirus. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>. Letzter Zugriff am 20. November 2020.
- ⁶Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040385>. Zugriff am 20. November 2020.
- ⁷Singh S, Kumar R, Agarwal B. Adenoviral Vector-Based Vaccines and Gene Therapies: Current Status and Future Prospects. *Adenoviren*. IntechOpen; 2019:53-91.
- ⁸Coughlan L, Mullarkey C, Gilbert S. Adenoviral vectors as novel vaccines for influenza. *J Pharm Pharmacol*. 2015;67:382-399.
- ⁹Fallaux F, van der Eb A, Hoeben, R. Who's afraid of replication-competent adenoviruses?. *Gene Therapy*. 1999;6:709-712.
- ¹⁰Ken Doyle. Adenoviral Vector Vaccines for COVID-19: A New Hope? <https://www.promegaconnections.com/covid-19-vaccines-adenoviral-vectors/>. Letzter Zugriff am 20. Januar 2021.
- ¹¹Shang J, Wan Y, Luo C et al. Zelleintrittsmechanismen von SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020;117:11727-11734.
- ¹²Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, et al. ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine*. 2017;35:3780-3788.
- ¹³Watanabe Y, Mendona L, Allen ER, et al. Native-like SARS-CoV-2 spike glycoprotein expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccine [published online ahead of print January 19, Januar 2020]. *bioRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426463>. Letzter Zugriff am 25. Januar 2021.
- ¹⁴AstraZeneca Pharmaceuticals LP. AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 [press release]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222hlr.html#>. Published November 23, 2020. Letzter Zugriff am 25. Januar 2021.