



Durchgemachte SARS-Erkrankung bewirkt breiten Schutz nach COVID-19-Impfung

Karin Stiasny

2002/03 tauchte in Asien erstmals ein SARS-Coronavirus auf (hier als SARS-CoV-1 bezeichnet), das sich rasch weltweit ausbreitete und fast 10 % der rund 8000 infizierten Menschen tötete. Durch intensive Syndrom-Überwachung und seuchenhygienische Maßnahmen konnte das Virus damals zum Verschwinden gebracht werden (Wilder-Smith, A. et al. 2020. *The Lancet Infectious Diseases*. 20, e102-e107); die Infektion hat einigen Überlebenden aber möglicherweise ein gegen COVID-19 schützendes Souvenir hinterlassen. Wie eine neue Studie aus Singapur zeigt (Tan, C.-W. et al. 2021. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2108453) scheinen ehemalige SARS-1-Patienten, die nun gegen COVID-19 geimpft wurden, eine breite Immunantwort zu entwickeln, die sowohl die zirkulierenden Varianten von SARS-CoV-2 als auch verwandte Coronaviren aus Fledermäusen und Schuppentieren abwehren kann.

SARS-CoV-1 und SARS-CoV-2 sind zu ~80% genetisch ident und gehören zum Genus *Betacoronavirus*, Subgenus *Sarbecovirus* innerhalb der Familie der *Coronaviridae*. Als natürliche Wirte für beide SARS-Viren werden Fledermäuse (Rhinolophidae, Hufeisennasen) angesehen. Man geht davon aus, dass es über einen oder mehrere Zwischenwirte, in denen virale Mutationen und/oder Rekombination stattgefunden haben, zu einer zoonotischen Übertragung auf den Menschen gekommen ist. Die beiden humanen SARS-Viren binden mit ihrem

Oberflächenprotein (Spike-Protein) an das menschliche „Angiotensin-Converting-Enzym 2“ (ACE2), das auch von einigen tierischen Sarbecoviren (z. B. WIV-1-CoV und RsSHC014-CoV aus Fledermäusen) für die Infektion von humanen Lungenepithelzellen genutzt werden kann (Menachery, V. D. et al. 2015. Nat. Med. 21, 1508–1513; Menachery, V. D. et al. 2016. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 113, 3048–3053). Sarbecoviren, die neben Fledermäusen u.a. in Zibetkatzen und Schuppentieren zirkulieren, besitzen somit das Potenzial die Speziesbarriere zum Menschen zu überwinden. Dass solche Speziessprünge in den letzten beiden Jahrzehnten zu Pandemien geführt haben unterstreicht die Wichtigkeit der aufmerksamen Überwachung dieser Virusgruppe.

In der nun vorliegenden Arbeit wurden Personen rekrutiert, die 2003 SARS-1 durchgemacht haben (n = 8) sowie COVID-19-Genesene (n = 10) und Gesunde ohne Sarbecovirus-Präexposition (n = 10). Diese drei Gruppen erhielten den Biontech-Pfizer-mRNA-Impfstoff, und ihre Antikörper-Antworten vor und nach Impfung wurden verglichen. Alle Probanden entwickelten eine Immunantwort auf die COVID-19-Impfung, aber nur die SARS-1-Genesenen waren in der Lage solche Antikörper zu produzieren, die neben den verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten (incl. den sogenannten VOCs, variants of concern, Alpha, Beta und Delta) auch SARS-CoV-1 und fünf verwandte tierische Sarbecoviren neutralisierten (Kreuzneutralisation). Vor der Impfung hatten SARS-CoV-1-Überlebende nachweisbare neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-1, aber keine oder nur wenige gegen SARS-CoV-2. Die Forscher vermuten, dass das breite Antikörperspektrum auf ein immunologisches Gedächtnis zurückzuführen ist, das die Bildung einer speziellen Klasse von Antikörpern gefördert hat, die an die Spike-Proteine von SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 und anderen Sarbecoviren binden können und daher zu deren Neutralisation führen.

Es wird nun von großer Bedeutung sein, die Bindungsstellen dieser Antikörper im Spike-Protein zu identifizieren, um die Grundlage ihrer breiten Wirksamkeit zu erforschen. Diese Informationen können sowohl für die Herstellung von therapeutischen Antikörpern als auch für die Impfstoffherstellung genutzt werden. Bereits vor dieser Publikation wurde in

prä-klinischen Impfstudien an Tieren gezeigt, dass Kombinationen der Spike-Proteine bzw. deren Rezeptor-bindenden Domänen verschiedener humaner und tierischer Sarbecoviren erfolgreich kreuzneutralisierende Antikörper induzieren konnten (Cohen, A. A. et al. 2021. Science 371, 735–741; Martinez, D. R. et al. 2021. Science eabi4506). Die vorliegende „Proof-of-Concept“-Arbeit führt möglicherweise zu einer Vereinfachung dieser Ansätze, da schon die Verwendung der Spike-Proteine der beiden humanen SARS-Viren für einen Universalimpfstoff gegen Sarbecoviren („Pan-Sarbecovirus-Impfstoff“) ausreichen könnte.