

## Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) vom 25.01.2021 zur Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs der Firma BioNTech gegen die neuen Mutationen des Coronavirus

Die im Dezember 2020 in Großbritannien verstärkt nachgewiesene Sars-CoV-2-Variante (als VUI202012/01 oder Lineage B.1.1.7 bezeichnet) weist im Bereich des viralen Oberflächen-Spikeproteins (S) mehrere Mutationen auf (Deletionen der Aminosäuren 69-70 und 144-145 sowie die Aminosäureaustausche N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H). Darüber hinaus kommt es zu einer Stopp-Mutation im offenen Leserahmen 8 („open reading frame“ Orf8).

Hinsichtlich eines möglichen Einflusses auf die Wirksamkeit einer COVID-19-Impfung sind die Mutationen im S-Protein relevant, hierbei insbesondere die Mutationen, welche die Rezeptorbindungsdomäne (RBD), die die Aminosäuren 319-541 umfasst, betreffen. Die Mutation N501Y, bei der die Aminosäure Asparagin gegen Tyrosin ausgetauscht ist, führt zu einer stärkeren Bindung des Virus an den zellulären Rezeptor ACE2, wie auch anhand eigener struktureller Modellierungen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI, unveröffentlicht) gezeigt werden konnte. Ein unlängst erschienener „preprint“ (eine noch nicht begutachtete Publikation), die unter <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740> online verfügbar ist, zeigt, dass die fragliche Mutation N501Y allein keinen Einfluss auf die Neutralisationswirkung der Seren hat, die im Rahmen einer klinischen Prüfung nach Immunisierung mit dem BioNTech-Impfstoff gewonnen wurden. Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass in diesem experimentellen System die anderen Mutationen nicht berücksichtigt wurden, die allerdings für die Vakzine-induzierte Immunantwort weniger relevant sind. Die im Isolat aus Großbritannien vorhandene Mutation Y145del kann jedoch zum Verlust/Verminderung der Bindung einzelner neutralisierender monoklonaler Antikörper führen.

Da die Mutation N501Y die Bindung an den humanen Rezeptor ACE2 verstärkt, kann darin die Ursache für eine vermutlich höhere Infektiosität dieser Variante gesehen werden. Hinsichtlich der Pathogenität gibt es keine Hinweise, dass diese gegenüber den zunächst zirkulierenden SARS-CoV-2 verändert sei.

Unabhängig von der N501Y-Variante wurden in dänischen und niederländischen Nerzfarmen SARS-CoV-2-Varianten identifiziert, welche die Mutation Y453F aufweisen. Diese Mutation verbessert die Bindung des Virus an das ACE2-Protein des Nerzes. Entgegen initialen Befunden deuten die derzeit laufenden Untersuchungen auch des PEI (unveröffentlicht) darauf hin, dass diese Mutation die Wirksamkeit der Impfung mit der BioNTech-Vakzine nicht beeinflusst.

Unlängst in Südafrika identifizierte CoV-2-Varianten sind unabhängig von der im Vereinigten Königreich isolierten Variante entstanden. Neben der Mutation N501Y weisen diese südafrikanischen Varianten weitere Mutationen im S-Protein auf (N501Y, E484K and K417N, L18F, D80A, D215G A701V) (<https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>). E484K und K417N liegen ebenfalls in der RBD. Inwieweit sich diese Mutationen auf die Wirksamkeit von Impfstoffen im Detail auswirken, ist derzeit noch nicht klar.



Hinsichtlich der Auswirkungen solcher punktuellen Mutationen auf die Schutzwirkung von Impfstoffen ist grundsätzlich aber anzumerken, dass die durch die Impfung ausgelöste Antikörperantwort polyklonal ist. Dies bedeutet, dass trotz des Verlusts einzelner Bindungsstellen für Antikörper durch Mutationen weiterhin Impfstoff-induzierte Antikörper gegen verschiedene Bereiche des S-Proteins und auch der RBD gebildet werden, die an andere, nicht von Mutationen betroffene antigene Epitope binden und somit eine Schutzwirkung vermitteln können. Das kumulative Auftreten von mehrfachen Mutationen und der dadurch bedingte Verlust mehrerer antigener Epitope könnte letztlich dazu führen, dass die Schutzwirkung der Impfstoffe gegen ein solch mehrfach mutiertes Virus abnehmen könnte. Die nun publizierten Daten (s. o.) zeigen jedoch, dass dies für die Virusvariante N501Y gegenwärtig nicht der Fall ist. Allerdings stehen entsprechende Daten aus klinischen Prüfungen aus.

Weiterhin ist zu bemerken, dass die in der EU zugelassenen Covid-19-Impfstoffprodukte der Firmen BioNTech/Pfizer und Moderna und weitere in klinischen Prüfungen untersuchte Covid-19-Impfstoffkandidaten dasselbe oder ein antigenetisch sehr vergleichbares S-Protein bzw. S-Proteingen zur Erzeugung eines Impfschutzes nutzen. Deshalb sind die zum BioNTech/Pfizer-Impfstoff erhobenen Daten hinsichtlich der Neutralisation von UK- und Südafrika-Varianten mit aller Vorsicht möglicherweise auch auf andere Impfstoffe extrapolierbar.

Prof. Dr. K. Cichutek  
Präsident