Die unzureichende Fähigkeit zur Virusneutralisierung in hochgradig C-19-geimpften Populationen könnte schon bald zu einer fulminanten Ausbreitung von SARS-CoV-2-Supervarianten führen, die bei Geimpften hochinfektiös und hochvirulent sind und gleichzeitig völlig resistent gegen alle bestehenden und künftigen C-19-Impfstoffe auf Spike-Basis sind

Inhaltsübersicht

- Kernaussage
- Einleitung
- Zusammenfassung
- Warum dieser Aufruf?
- Warum ist Omikron nicht die lang erhoffte Endstation dieser Pandemie?
- Was sagt uns die offizielle "Experten"-Erzählung?
- Was lehrt uns die Epidemiologie der aktuellen Pandemie?
- Warum sollten wir uns um die fehlende Herdenimmunität kümmern, wenn Infektionen bei Geimpften kaum zu schweren Erkrankungen, geschweige denn zum Tod führen?
  - Es besteht nicht einmal die Hoffnung, dass die derzeitige epidemiologische Situation in absehbarer Zeit zu einer Herdenimmunität führen könnte
  - Es mehren sich die Anzeichen für eine allgemeine Unterdrückung des Immunsystems bei den Geimpften, was sich in einer ständig wachsenden Zahl von Berichten über das Auftreten anderer Atemwegserkrankungen, anderer Viruserkrankungen und sogar von Krebs äußert.
  - Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Omikron eine hoch geimpfte Bevölkerung in die Lage versetzt, einen Immundruck auf seine Pathogenität auszuüben
- Was lehrt uns die Immunantwort des Wirts auf die virale Infektiosität über die evolutionäre Dynamik von SC-2 in der laufenden Pandemie?
- Gibt es einen kausalen Zusammenhang zwischen der erhöhten Anfälligkeit von Geimpften für Infektionen und ihrer verminderten Krankheitsanfälligkeit?
  - Unzureichende Neutralisierungskapazität führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für ADEI
  - Eine unzureichende Neutralisierungskapazität führt zu einer verminderten Anfälligkeit für schwere Krankheiten, da eine verminderte *Trans*-Infektionskapazität zu einer verminderten *trans*-Fusion führt und somit die Wahrscheinlichkeit einer systemischen/schweren Krankheit verringert wird.
  - Eine verminderte *Trans*-Infektionskapazität führt zu einer verminderten *Trans*-Fusion und somit zu einer verminderten Wahrscheinlichkeit einer systemischen/schweren Krankheit
- Warum führen Durchbruchsinfektionen mit Omikron nicht zu einer dauerhaften schützenden Immunität?
- Wie entgehen die neueren Omikron-Subvarianten (d.h. BA.4 und BA.5) den neutralisierenden Antikörpern, die durch Durchbruchsinfektionen mit der ursprünglichen Omikron-Variante BA.1 ausgelöst werden?

Autor: G. Vanden Bossche, DVM, PhD

Update 9. Mai 2022

Englischer Originaltext: **www.voiceforscienceandsolidarity.org**/scientific-blog/predictions-gvb-on-evolution-c-19-pandemic

Deutsche Übersetzung: Christoph Becker, www.freizahn.de, Stand der Übersetzung: 4. Juni 2022

- Könnte SC-2 dem Immundruck entgehen, der auf seine konservierte infektionsfördernde NTD-Stelle auf der Ebene des LRT (oder entfernter Organe) ausgeübt wird, während es immer noch in der Lage ist, diese infektionsfördernde Stelle zur Bindung an nicht-neutralisierende Antikörper im ObRT zu nutzen?

- Ist die O-Glykosylierung von RBD durchführbar und würde sie einen logischen Ansatz zur Abschirmung der konservierten, verstärkenden NTD-Stelle bieten, ohne die erhöhte virale Infektiosität zu beeinträchtigen?

- Warum wäre eine O-Glykosylierung wahrscheinlicher als eine N-Glykosylierung?

- Wie könnten O-Glykosit-Mutanten eine erhöhte virale Infektiosität auf der Ebene des ObRT von einer verminderten Pathogenität auf der Ebene des UnRT abkoppeln?

- Wie kann die O-gebundene Glykosylierung eine vollwertige Resistenz von Newco-Varianten gegen potenziell neutralisierende Antikörper ermöglichen, die durch eine frühere Durchbruchinfektion mit Omikron oder durch eine Wiederimpfung mit einem aktualisierten C-19-Impfstoff auf S(Omikron)-Basis ausgelöst wurde?

- Wie werden Newcos sich an die Ausweitung der O-verknüpften Glykosylierung anpassen, um sicherzustellen, dass ADEI durchgängig mit einer erhöhten viralen Virulenz bei Geimpften einhergeht?

- Welche Auswirkungen hätte eine ortsspezifische O-Glykosylierung auf die phänotypischen Merkmale des Virus?

- Wie würden sich die O-glykosylierten Newco-Varianten in einer stark geimpften Bevölkerung entwickeln und welche Auswirkungen hätten sie auf die individuelle und öffentliche Gesundheit?

- Wie lange wird es dauern, bis mehr pathogene SC-2-Varianten dominant werden?

- Warum verursachen O-glycosylierte Newcos bei gesunden, *ungeimpften* Personen nur asymptomatische bis leichte Infektionen?

- Warum können sich C-19-geimpfte Personen nicht mehr auf relevante angeborene Immunzellen verlassen, wenn zirkulierende Varianten gegen die neutralisierende Kapazität der Impfantikörper resistent werden?

- Lektionen der Natur

- Warum hätte eine Impfung mit einem lebenden (abgeschwächten) Virus zu Beginn dieser Pandemie (d. h. in einer immunologisch naiven Bevölkerung) nicht die gleiche katastrophale Prognose gehabt?

- Wie sollte eine Pandemie einer akuten, selbstlimitierenden Virusinfektion vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheit aus überwacht werden?

- Schlussfolgerung

- Abbildungen 1-7

- Anhang:

II. Zur Glykosylierung von SC-2
III. Über die O-Glykosylierung von SC-2
IV. Über die Rolle der C-Typ-Lektine in der Pathobiologie der SC-2-Infektion

Verzeichnis der Abkürzungen

AK: Antikörper

ACE2: Angiotensin-konvertierendes Enzym 2

ADED: Antikörper-abhängige Verstärkung von Krankheiten (Antibody Dependent Enhancement of Disease)

ADEI: Antikörper-abhängige Verstärkung der Infektion (Antibody-Dependent Enhancement of Infection)

ADII: Antiköprer-abhängige Hemmung der Infektion (Antibody-Dependent Inhibition of Infection)

CoV: Coronavirus

DC: Dentritische Zelle (Dentritic Cell)

DC-SIGN: Dendritisches Zell-spezifisches interzelluläres Adhäsionsmolekül-3-Grabbing Non-Integrin

L-SIGN: Leber-/Lymphknoten-spezifisches interzelluläres Adhäsionsmolekül-3-grabbing non-integrin

Newco-Varianten: Neue SARS-CoV-2-Varianten „welche die konservierte NTD-Region, die die nicht-neutralisierenden verstärkenden Epitope umfasst, abschirmen und dadurch der krankheitsmindernden Wirkung der verstärkenden Anti-NTD-Abs bei den Impflingen entgehen können." Siehe Seite 6 unten.

ObRT: oberer respiratorischer Trakt, obere Atemwege (im Original: URT von "Upper Respiratory Tract")

UnRT: unterer Respirationstrakt (untere Atemwege) (im Original: LRT von "Lower Respiratory Tract")

(S)-NTD: N-terminale Domäne des Spike-Proteins

(S)-NTD: N-terminale Domäne des Spike-Proteins

(S)-RBM: Rezeptorbindendes Motiv auf dem Spike-Protein (d. h. die Region auf der RBD, die in direktem Kontakt mit dem ACE2-Rezeptor auf den Zielwirtszellen steht und mit ihm interagiert)

S: Spike-Protein

SC-2: SARS-CoV-2-Virus

SIGLEC1: Sialinsäure-bindendes Immunglobulin-ähnliches Lektin 1

Definitionen

Omikron: Für die Zwecke dieses Manuskripts wird Omikron als gemeinsamer Name für die ursprüngliche Omikron-Variante (BA.1) und die neueren Untervarianten (z. B. BA.2, BA.3, BA.4, BA.5) verwendet. Diese Untervarianten weisen zusätzliche Mutationen auf, die in der ursprünglichen Variante nicht zu finden sind, aber sie sind in Bezug auf ihre Infektiosität, ihre Resistenz gegen potenziell neutralisierende impfstoffinduzierte AK und ihre (meist milde) Pathogenität noch ähnlich genug, um nicht als völlig unterschiedliche Varianten betrachtet zu werden.

Abhängig von ihrer relativen Konzentration und der Art der Präsentation von S auf permissiven Zellen (d. h. Präsentation auf frei beweglichen Virionen - wie es typischerweise im ObRT der Fall ist - im Gegensatz zur Präsentation auf Virionen, die an Wirts-DCs oder Zielzellen im UnRT gebunden sind), können AK mit unterschiedlichen Spezifitäten (d. h., die gegen die RBD oder das rezeptorbindende Motiv [RBM] innerhalb der RBD gerichtet sind, oder die gegen variable oder konservierte Epitope innerhalb der NTD gerichtet sind), können sich unterschiedlich auf das virale Infektionsverhalten auswirken und könnten die virale Infektiosität entweder neutralisieren oder verstärken.

Neutralisierende Anti-RBD-AK fördern z. B. die Hemmung der Infektion von Zellen, die große Mengen an ACE2 exprimieren (typischerweise im ObRT), durch *freie* SC-2-Virionen (durch AK-vermittelte Behinderung des ACE2-abhängigen Viruseintritts), wodurch die Infektion im ObRT behindert wird; diese AK fördern auch die ACE2-unabhängige *Trans*-Fusion zwischen SC-2-infizierten Zellen und nicht infizierten Zielzellen im UnRT oder in entfernten Organen (d. h., über die AK-vermittelte Verstärkung der ACE2-unabhängigen, fusogenen Umlagerung von zelloberflächenexprimiertem S), wodurch die "*Trans*-Fusion" zur Förderung der systemischen C-19-Erkrankung ermöglicht wird.

Im Gegensatz dazu fördern **nicht-neutralisierende, *verstärkende* Anti-NTD-AK** die Infektion von Zellen, die große Mengen an ACE2 exprimieren (die typischerweise im ObRT vorherrschen), durch *freie* SC-2-Virionen (über die AK-vermittelte Verstärkung des ACE2-abhängigen Viruseintritts), wodurch die Infektion im ObRT verstärkt wird; genau dieselben AK behindern die *Trans*-Infektion zwischen virusbeladenen, wandernden DC und nicht infizierten Zielzellen im UnRT oder in entfernten Organen (d. h., durch AK-vermittelte Behinderung der ACE2-unabhängigen, fusogenen Umlagerung von S, das auf Virionen exprimiert wird, die an die Oberfläche wandernder DC gebunden sind), wodurch eine "*Trans*-Infektion" zur Förderung der systemischen C-19-Erkrankung verhindert wird.

Dies erklärt bereits, warum eine spektakuläre Abnahme der neutralisierenden Kapazität von Impfantikörpern (z. B. als Ergebnis der Omikron-Resistenz gegen den Impfstoff) die AK-abhängige Verstärkung der Infektion (ADEI) vorantreibt und gleichzeitig die Inzidenz schwerer Erkrankungen verringert.

Definition der ***Trans*-Infektion**: *Trans*-Infektion bezieht sich auf eine produktive Infektion von Zielzellen durch SC-2-Virionen, die auf der Oberfläche von DCs transportiert werden und die durch die Bindung von S-oberflächenexprimierten N-verknüpften Glykanen an C-Typ-Lektinrezeptoren getriggert werden, welche auf der Oberfläche von DCs in einer Weise exprimiert werden, die die Exposition einer Polypeptiddomäne innerhalb von NTD fördert, die in der Lage ist, an Sialoganglioside zu binden, die in Lipid Rafts von Zielzellmembranen enthalten sind. Diese Interaktion würde eine fusogene Umstrukturierung des Spike-Proteins ermöglichen und damit die Bindung der RBM an den ACE2-Rezeptor

fördern.

Definition von ***Trans*-Fusion**: Die *Trans*-Fusion bezieht sich auf die ACE2-unabhängige Zell-zu-Zell-Fusion zwischen einer SC-2-infizierten und einer nicht-infizierten Nachbarzelle, die zur Bildung von Synzytien führt und die Ausbreitung der Infektion von Zelle zu Zelle im Zielorgan fördert.

Die unzureichende Fähigkeit zur Virusneutralisierung in hochgradig C-19-geimpften Populationen könnte schon bald zu einer fulminanten Ausbreitung von Sars-CoV-2-Supervarianten führen, die bei Geimpften hoch infektiös und hoch virulent sind, während sie gegen alle bestehenden und künftigen C-19-Impfstoffe auf Spike-Basis völlig resistent sind

Die wichtigste Botschaft

Ich rechne fest damit, dass eine Reihe neuer hochvirulenter und hochinfektiöser SARS-CoV-2 (SC-2)-Varianten jetzt schnell und unabhängig voneinander in hochgeimpften Ländern auf der ganzen Welt auftauchen und sich bald mit hoher Geschwindigkeit ausbreiten werden. Ich rechne damit, dass sich das derzeitige Muster der wiederholten Infektionen und relativ milden Erkrankungen bei den Geimpften bald verschlimmern und durch schwere Erkrankungen und Tod ersetzt werden wird. Leider können sich die Geimpften nicht auf die Unterstützung durch relevante[1] angeborene oder erworbene IgM-Antikörper verlassen, um sich gegen Coronaviren[2] zu schützen, da diese Antikörper zunehmend durch infektionsverstärkende Impfantikörper verdrängt werden, die aufgrund der Zirkulation hochinfektiöser Omikron-Varianten ständig abgerufen (neu produziert) werden. Im Gegensatz dazu würde die hohe Infektiosität von Omikron die nicht geimpften Personen in die Lage versetzen, ihre angeborene Immunabwehr gegen SC-2 zu trainieren, während die infektiöse und pathogene Kapazität der neuen SC-2-Varianten bei den nicht geimpften Personen aufgrund des Mangels an infektionsfördernden AK in ihrem Blut geschwächt wäre. Wenn wir nicht sofort groß angelegte antivirale Prophylaxe-Kampagnen in hoch geimpften Ländern durchführen, wird die Pandemie zweifellos mit einem hohen Tribut an Menschenleben enden.

Einleitung

Es wurde berichtet, dass "infektiösere" Varianten den Schutz vor einer Infektion, der durch impfstoffinduzierte neutralisierende AK vermittelt wird, durchbrechen können. Mit dem Aufkommen von Omikron sind die Geimpften nun anfälliger für Infektionen geworden, auch wenn ihre Impfantikörper sie immer noch weitgehend vor schweren Krankheiten schützen. In einigen hochgeimpften Ländern (z. B. Vereinigtes Königreich, Israel, Südkorea) werden jedoch zunehmend Fälle von Krankenhausaufenthalten

[1] "relevant" bezieht sich auf die Tatsache, dass ich von der Annahme ausgehe, dass - obwohl polyspezifisch - nicht alle angeborenen AK CoVs (einschließlich aller Arten von SC-2-Varianten) erkennen werden

[2] und höchstwahrscheinlich auch gegen mehrere andere glykosylierte umhüllte Viren oder andere glykosylierte Komponenten, die an der Oberfläche infizierter oder anderweitig pathologisch veränderter Zellen exprimiert werden

bei vollständig geimpften Personen gemeldet. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass die C-19-Impfstoffe nicht per se vor schweren Erkrankungen schützen und dass es nur eine Frage der Zeit sein könnte, bis neue Varianten, die dem impfstoffvermittelten Schutz vor schweren Erkrankungen besser widerstehen, Omikron ersetzen. Die Evolutionsdynamik dieser Pandemie lässt vermuten, dass die Massenimpfung den Verlauf einer natürlichen Pandemie verändert, indem sie die Ausbreitung infektiöserer Immunfluchtvarianten fördert. Es wäre wichtig, überprüfen zu können, ob und wie der durch dieses groß angelegte Impfprogramm ausgelöste Immundruck auf Bevölkerungsebene die aktuellen klinischen und epidemiologischen Beobachtungen erklären könnte, da dieses Wissen anschließend genutzt werden könnte, um die bevorstehenden Folgen dieses menschlichen Eingriffs auf die individuelle und öffentliche Gesundheit vorherzusagen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die potenziellen biologischen Auswirkungen des laufenden C-19-Massenimpfprogramms mit einem möglichst hohen Maß an Sicherheit vorherzusagen. Die vorliegende Arbeit ist wahrscheinlich der erste Versuch, meine eigenen multidisziplinären Erkenntnisse mit einschlägigen Literaturhinweisen zu konfrontieren, um die mutmaßlichen pathophysiologischen Mechanismen, die der rätselhaften Entwicklung der aktuellen C-19-Pandemie zugrunde liegen, wissenschaftlich zu analysieren und zu erklären. Der verwendete wissenschaftliche Ansatz basiert auf deduktiven Überlegungen, und es gibt wohl keine bessere Möglichkeit, die Schlussfolgerungen dieser Arbeit zu bestätigen, als Sherlock-Holmes zu zitieren:

> *"Wie oft habe ich Ihnen gesagt, dass, wenn man das Unmögliche eliminiert hat, das, was übrig bleibt, wie unwahrscheinlich es auch sein mag, die Wahrheit sein muss."*

Als Ergebnis wurde eine Theorie entwickelt, die nicht nur mit den aktuellen klinischen und epidemiologischen Beobachtungen übereinstimmt, sondern auch durch viele wissenschaftlich validierte Prinzipien gestützt wird. Diese Theorie schlägt sich nun in sehr besorgniserregenden Vorhersagen über die möglichen Auswirkungen des laufenden C-19-Massenimpfprogramms auf die individuelle und öffentliche Gesundheit nieder. Da die Schlussfolgerungen wissenschaftlich absolut sinnvoll sind, sollte ihr Vorhersagewert äußerst ernst genommen werden.

Zusammenfassung

Es kann nicht geleugnet werden, dass Durchbruchsinfektionen mit infektiöseren Varianten, einschließlich Omikron, als Ergebnis des *durch den Impfstoff ausgelösten* Immundrucks der Bevölkerung auf Spike-Protein (S)-spezifische neutralisierende Epitope aufgetreten sind.

Es ist erwiesen, dass nicht-neutralisierende Antikörper (AK), die auf Epitope innerhalb der konservierten "verstärkenden" Stelle in der N-terminalen Domäne (NTD) von S (S-NTD) gerichtet sind, nicht nur zur erhöhten Infektiosität von Omikron bei Geimpften beitragen, sondern wahrscheinlich auch die Krankheit mildern, da der Verlauf von Omikron-Infektionen eher mild ist. Daraus folgt, dass hoch geimpfte Bevölkerungsgruppen nun sehr anfällig für eine SC-2 (Omikron)-Infektion sind und immer mehr Immundruck auf die infektionsfördernde Stelle innerhalb der S-NTD ausüben, um zu verhindern, dass Omikron eine systemische Erkrankung verursacht. Ich gehe davon aus, dass dieser Immundruck nun die Gefahr birgt, die natürliche Selektion neuer SC-2-Varianten ("Newco-Varianten") voranzutreiben, die mit einer oder mehreren O-Glykosylierungsstellen ausgestattet sind, welche die konservierte NTD-Region, die die nicht-neutralisierenden verstärkenden Epitope umfasst, abschirmen und dadurch der krankheitsmindernden Wirkung der verstärkenden Anti-NTD-AK bei den Geimpften entgehen können.

Daher würde eine natürliche Selektion von Mutationen, die eine umfangreichere O-Glykosylierung des Spike-Proteins ermöglichen, neue Immunfluchtvarianten für Geimpfte virulenter machen und gleichzeitig die rezeptorbindende Domäne (RBD) vor potenziell neutralisierenden, gegen das Spike-Protein (S) gerichteten, impfstoffinduzierten AK schützen. Da eine ortsspezifische O-Glykosylierung von S den durch AK vermittelten Schutz gegen schwere Krankheiten bei Geimpften aufheben würde, würde die von AK abhängige Verstärkung der viralen Infektiosität (ADEI) nun direkt in eine von AK abhängige Verstärkung der C-19-Krankheit (ADED) und eine vollständige Resistenz gegen alle potenziell neutralisierenden, durch den Impfstoff induzierten AK, die gegen das Spike-Protein (S) gerichtet sind, münden, wodurch eine noch höhere virale Infektiosität ermöglicht wird. Dies würde letztlich zu einem Tsunami von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen in hochgeimpften Bevölkerungsgruppen führen, während die Ungeimpften dank ihrer "verstärkten" (d. h. trainierten) angeborenen Immunität und aufgrund der geringeren Infektiosität bzw. *Trans*-Infektiosität des Virus in den oberen bzw. unteren Atemwegen immer besser gegen die Newco-Varianten geschützt wären.

Da sich die Glykosylierung der viralen Proteine, die für die Auslösung der Infektion verantwortlich sind, bekanntermaßen als Folge des Immundrucks auf den viralen Lebenszyklus weiterentwickelt, besteht ein großer Bedarf an molekularer epidemiologischer Überwachung von SC-2, um nicht nur evolutionäre Veränderungen in viralen Peptidsequenzen zu überwachen, sondern auch Glykosylierungsprofile und Glykoproteomik des SC-2-Spike-Proteins (S) zu erstellen.

Eine laufende Pandemie kann nicht durch Impfstoffe eingedämmt werden, die zwar die Symptome lindern, aber keine sterilisierende Immunität bewirken. *Zum jetzigen Zeitpunkt besteht die einzige Möglichkeit, eine Katastrophe großen Ausmaßes zu verhindern, darin, das Massenimpfungsprogramm sofort durch groß angelegte antivirale Chemoprophylaxe-Kampagnen in hoch geimpften Ländern zu ersetzen.*

Warum dieser Aufruf?

Ich weiß, dass dies ein schlechter Zeitpunkt ist, um meine tiefe Besorgnis über die zukünftige Entwicklung dieser Pandemie zu äußern. Ich weiß, dass die Welt derzeit mehr als genug von sehr beunruhigenden Nachrichten erfährt; außerdem sind beängstigende Vorhersagen über die künftige Entwicklung dieser Pandemie nie willkommen. *Der einzige Grund, warum ich dennoch weiterhin meine Besorgnis zum Ausdruck bringe, ist, dass ich es nicht unterlassen kann, die nationalen und internationalen Gesundheitsbehörden aufzufordern, ihre Bevölkerung unverzüglich in groß angelegte antivirale Chemoprophylaxe-Kampagnen einzubeziehen, insbesondere in stark geimpften Ländern.* Angesichts der hohen Infektionsrate, die für die Ausbreitung von Omikron charakteristisch ist, kann der eher "milde" Verlauf der Infektionen, den wir derzeit beobachten, nicht als Anfang des Endes dieser Pandemie angesehen werden.

Selbst wenn das Massenimpfungsprogramm sofort gestoppt würde, wäre eine spektakuläre und sofortige Verringerung der Virusinfektionsraten in hochgeimpften Populationen erforderlich, um zu verhindern, dass diese Populationen einen weiteren spike(S)-gerichteten Immundruck auf Omikron ausüben. Ausgehend von der Analyse der Molekularepidemiologen besteht kein Zweifel daran, dass die konvergente Evolution von SC-2 hin zum Schutz seines Lebenszyklus vor Angriffen des Wirtsimmunsystems so lange andauern wird, wie diese Angriffe den Lebenszyklus des Virus bedrohen, sofern sie seine Replikation und Übertragung nicht vollständig verhindern können. Aufgrund des starken

Selektionsdrucks des Immunsystems auf die virale Infektiosität hat sich das Virus bereits auf die Ausbreitung hochinfektiöser Varianten verlegt, um sein Überleben zu sichern und neuen Immunangriffen zu entgehen. Wie weiter unten erläutert wird, ergibt sich die Entwicklung von SC-2 zu *virulenteren* zirkulierenden Varianten direkt aus der Kombination seiner Resistenz gegen potenziell neutralisierende AK und der hohen Infektiosität, die es in stark geimpften Populationen erreicht. Es ist daher von größter Wichtigkeit, dass wir die Massenimpfungen stoppen und die Infektionsrate in der Bevölkerung sofort senken.

Warum ist Omikron nicht die lange erhoffte Endstation dieser Pandemie?

Bereits Anfang 2021 berichteten Molekularepidemiologen, dass der Immundruck auf das Spike-Protein (S) auf Populationsebene ein wichtiger Treiber für Immunfluchtmutationen ist und dass es im Grunde nur eine Frage der Zeit ist, bis sich diese Mutationen in Konstellationen mit unvorhersehbaren Eigenschaften rekombinieren, die überleben und gedeihen, sofern sie dem Immundruck der Population widerstehen können (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7941658/pdf/nihpp-2021.02.23.21252268v3.pdf).
Obwohl keiner dieser Wissenschaftler es wagt, die Massenimpfung als offensichtliche Ursache für den auf S ausgeübten Immundruck auf Bevölkerungsebene zu erwähnen, kann nicht geleugnet werden, dass die Massenimpfung weitgehend immunologisch SC-2-naiver Bevölkerungsgruppen während der C-19-Pandemie diese Bevölkerungsgruppen gezwungen hat, einen umfassenden Immundruck auf die virale Infektiosität auszuüben, da die C-19-Impfstoffe auf S gerichtet sind, das für die virale Infektiosität verantwortlich ist (https://trialsitenews.com/why-is-the-ongoing-mass-vaccination- experiment-driving-arapidevolutionary-response-of-sars-cov-2/). Es ist auch nicht zu leugnen, dass der massive Immundruck in der Bevölkerung zu einer verstärkten Dominanz von impfstoffresistenten Virusvarianten (z. B. solchen, die zur Omikron-Familie" gehören) geführt hat.[3] Da eine Pandemie nur durch die Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung beendet werden kann, ist die massive Verbreitung eines Virus in Populationen, die inzwischen sehr anfällig für Virusinfektionen geworden sind (z. B. aufgrund hoher Impfraten), sicherlich keine Situation, die für die Beendigung dieser Pandemie günstig ist.

Was sagt uns die offizielle "Experten"-Erzählung?

Trotz aller biologischen Beweise, einschließlich der Darwinschen Theorie, haben Beamte des öffentlichen Gesundheitswesens und beratende Experten weiterhin die ernsthaften Warnungen von mir und anderen ignoriert, dass die evolutionäre Dynamik dieser Pandemie größtenteils durch das Massenimpfungsprogramm, für das sie die ganze Zeit plädiert haben, beeinflusst werden könnte. Da das Virus (d.h. Omikron) inzwischen weitgehend resistent gegen die impfstoffinduzierten, neutralisierenden AK geworden ist, neigen sogar einige unabhängige Wissenschaftler zu der Ansicht, dass die C-19-Impfungen dazu beigetragen haben, die Schwere dieser Pandemie zu verringern, und dass wir jetzt zu einer "natürlichen" Massenimpfung übergehen, die sogar noch besser ist, weil sie ein hochinfektiöses, aber überwältigend mildes Virus (d.h. Omikron) verwendet. Omikron würde also als nahezu perfekter "abgeschwächter Lebendimpfstoff" dienen!
Die Befürworter dieses leichtsinnigen Impfprogramms behaupten nun, dass wir diesen "Segen" dem

[3] Für die Zwecke dieses Berichts bezieht sich der Begriff "impfstoffresistent" auf die Fähigkeit von SC-2, potenziell virusneutralisierende AK bei Geimpften zu widerstehen.

Erfolg eben dieses Programms zu verdanken haben. Jedenfalls scheinen viele Wissenschaftler heute zu glauben, dass es der Bevölkerung dank Omikron gelungen ist, ein Zeitfenster zu öffnen, um eine Herdenimmunität aufzubauen und damit die Pandemie zu beenden!

Was lehrt uns die Epidemiologie der aktuellen Pandemie?

Derzeit gibt es mehrere Beobachtungen in stark geimpften Populationen, die auf eine Unterdrückung des angeborenen Immunsystems in der Mehrheit der Bevölkerung (d. h. der Geimpften) hindeuten, da sie auf eine erhöhte Anfälligkeit der Geimpften für Infektionen hinweisen und nicht auf eine verringerte Anfälligkeit, die bei einer wachsenden Herdenimmunität zu erwarten wäre. Die Ausweitung des Massenimpfprogramms auf sehr junge und wenig antigenerfahrene Kinder wird das Reservoir an gefährdeten Personen nur vergrößern und zusätzliche Impfstoffdurchbrüche in dieser Altersgruppe verursachen.

Aufgrund der hohen Infektiosität von Omikron in stark geimpften Populationen ist die Häufigkeit von Infektionen, die zu jedem beliebigen Zeitpunkt auftreten, dramatisch gestiegen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Zahl der "Fälle" kein verlässlicher Maßstab mehr für die Infektionsrate in der Bevölkerung ist, da es sich bei den Fällen fast ausschließlich um Fälle der C-19-*Krankheit* handelt. Da der Rückgang der Hospitalisierungs- und Sterberaten die Regierungen und Gesundheitsbehörden inzwischen dazu veranlasst hat, die öffentlichen Gesundheitsmaßnahmen weitgehend aufzuheben, und da viele "Fälle" inzwischen nicht mehr gemeldet werden, weil die Infektionen meist durch relativ milde Symptome gekennzeichnet sind (sowohl beim ungeimpften als auch beim geimpften Teil der Bevölkerung), wird die Gesamtzahl der in den offiziellen nationalen und internationalen Datenbanken gemeldeten Fälle sicherlich stark unterschätzt[4]. Dennoch melden viele Länder immer noch relativ hohe Gesamtinfektionsraten. Diese Beobachtung, sowie der mäßige Rückgang nach einer Fallspitze und/oder die rasche Abfolge einzelner Wellen, die nur durch kurze Intervalle voneinander getrennt sind, und/oder das Ausbleiben einer Wiederannäherung der Fallzahlkurven an die Grundlinie zwischen zwei Wellen sind Anzeichen für eine erhöhte Infektionsanfälligkeit der Bevölkerung (siehe Abb. 1). Wenn also die Impfstoffe während einer natürlichen Pandemie so gut funktionieren würden wie unsere natürliche Immunabwehr, würden wir erwarten, dass die meisten Menschen eine asymptomatische Infektion entwickeln (statt einer leichten oder mittelschweren Erkrankung) und dass die Infektionsrate nach jeder einer *begrenzten* Anzahl von Wellen stark zurückgeht, um sich wieder der Grundlinie anzunähern (statt vorzeitig abzuflachen, bevor sie vorübergehend in eine Art Plateau oder ein unregelmäßiges Muster kleinerer Wellen übergeht). Hohe Ansteckungsraten sind jedoch keine Garantie mehr für einen anschließenden spektakulären Rückgang der Fälle. Es scheint daher, dass die Fluktuation der Fallzahlen lediglich Veränderungen in der Anfälligkeit für Infektionen in verschiedenen Teilen der Bevölkerung widerspiegelt, ohne dass es Anzeichen für den Aufbau von Kapazitäten für eine sterilisierende Immunität gibt. Dies ist die Ursache für die "Herden*anfälligkeit*" anstelle der "Herdenimmunität". Je mehr die Massenimpfkampagnen nun immer jüngere Altersgruppen einbeziehen, desto mehr wächst das Reservoir empfänglicher Personen und desto mehr Schübe werden wahrscheinlich auf die neue Basislinie aufgepfropft, deren Niveau bereits durch Wellen infektiöserer Varianten erhöht wurde. Es wurde berichtet, dass Geimpfte tatsächlich anfälliger für Infektionen sind, dass sich diese erhöhte Anfälligkeit

[4] Viele "Fälle" werden jetzt nicht gemeldet, da die Infektionen meist durch relativ milde Symptome gekennzeichnet sind; diese werden jetzt seltener gemeldet, und die Testhäufigkeit, insbesondere bei Geimpften, wurde weitgehend heruntergeschraubt. Eine geringere Meldung von Krankheitsfällen bedeutet auch eine geringere Ermittlung von Kontaktpersonen.

jedoch nicht in mehr (schweren) Krankheitsfällen niederschlägt (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1). Es scheint also, als ob der Impfstoff die Anfälligkeit des Geimpften für Infektionen fördert und gleichzeitig das Fortschreiten der Infektion zu einer schweren Krankheit verhindert. Dies steht in krassem Gegensatz zum Verlauf einer natürlichen Pandemie in einer ungeimpften Bevölkerung, bei der Infektionswellen mit einem erheblichen Anstieg der Morbidität und Mortalität einhergehen, *typischerweise* in der am stärksten gefährdeten Bevölkerungsgruppe. Auf diese Schübe folgt *typischerweise* ein dramatischer Rückgang der Infektionsrate, und es dauert *typischerweise* nur wenige Wellen, bis eine natürliche Pandemie in eine Endemie übergeht, denn nur so kann der verbleibende gefährdete Teil der Bevölkerung durch Herdenimmunität geschützt werden.

Angesichts der Evolutionsdynamik der derzeitigen Pandemie und der Tatsache, dass die oben beschriebenen Tendenzen in hochgeimpften Populationen am deutlichsten sind, liegt die Vermutung nahe, dass die Gesamtpopulation (die mehrheitlich aus Geimpften besteht) einen Immundruck auf das Virus ausübt, der den Schweregrad der C-19-Erkrankung verringert und gleichzeitig eine hohe Infektionsanfälligkeit ermöglicht. Es ist höchst unwahrscheinlich, dass die Kombination dieser beiden Merkmale rein zufällig ist. Es ist wahrscheinlicher, dass sie einen gemeinsamen Nenner haben, der in der groß angelegten Immunintervention in der Bevölkerung zu suchen ist. Da die veränderten phänotypischen Merkmale des Virus in hochgeimpften Populationen mit einer erhöhten viralen Infektiosität einhergehen, scheint es wahrscheinlich, dass die Anti-Spike-Immunantwort daran beteiligt ist. In Anbetracht des Nachweises einer zunehmenden Resistenz von Omikron gegen potenziell neutralisierende AK und der kombinierten Beobachtung einer erhöhten viralen Infektiosität bei verringertem Schweregrad der Erkrankung scheint es bereits offensichtlich, dass die derzeitige Entwicklungsdynamik dieser Pandemie durch die Interaktion zwischen dem Virus (Omikron) und *nicht neutralisierenden* Impfantikörpern erklärt werden kann (siehe weiter unten).

Warum sollten wir uns um die fehlende Herdenimmunität kümmern, wenn Infektionen bei Geimpften kaum zu schweren Erkrankungen, geschweige denn zum Tod führen?

Zu dieser naiven Frage muss ein Wort der Vorsicht gesagt werden. Während Omikron eher dem ungeimpften Teil der Bevölkerung zugute kommen könnte, bei dem die wiederholte Exposition gegenüber dieser hochinfektiösen Variante die angeborene Immunantwort trainiert, dürfte sich dieses Virus im geimpften Teil der Bevölkerung ganz anders verhalten.

Wie immer steckt der Teufel im Detail, und im Detail geht es oft darum, die evolutionäre Dynamik des Zusammenspiels zwischen dem Virus und dem Immunsystem des Wirts zu ergründen. Da dieses Zusammenspiel durch gedankenloses menschliches Eingreifen zutiefst gestört wurde, scheint es völlig kontraintuitiv, dass die relativ niedrigen Hospitalisierungs- und Sterblichkeitsraten die Folge der Herdenimmunität sind. Wie bereits erwähnt, sind die Infektionsraten in hochgeimpften Ländern immer noch hoch (und werden wahrscheinlich aufgrund des überwältigend milden Verlaufs der Omikron-Krankheit bei Geimpften und in den meisten nicht geimpften Altersgruppen weitgehend unterschätzt), so dass es derzeit keine Anzeichen für eine Herdenimmunität gibt.

- ***Es besteht nicht einmal die Hoffnung, dass die derzeitige epidemiologische Situation in absehbarer Zeit zu einer Herdenimmunität führen könnte:***

Omikron ist bekanntlich weitgehend resistent gegen potenziell neutralisierende AK, die von den derzeitigen C-19-Impfstoffen hervorgerufen werden. Es hat sich gezeigt, dass eine verringerte Neutralisierungskapazität von Impf-AK die Affinität von nicht-neutralisierenden Impfantikörpern für die N-terminale Domäne von S (S-NTD) wesentlich erhöht [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8351274/pdf/main.pdf]. In einem früheren Beitrag von mir (https://trialsitenews.com/will-omikron-induce-herd-immunity-or-wnl-it-enable-sars-cov-2-to-transition-into-variants-capable-of-potentiating-ade-in-vaccinees/) habe ich bereits angedeutet, dass diese nicht-neutralisierenden Impf-AK mit relevanten multispezifischen angeborenen AK (d.h. IgMs) um die Bindung an SC-2 konkurrieren, da man davon ausgeht, dass die Bindung in beiden Fällen multivalente Bindungsinteraktionen beinhaltet (https://www.youtube.com/watch?v=wBm1BKL4zlg; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421006620).

Da die Effektorzellen des angeborenen Immunsystems (IgM-sezernierende B1a-Zellen) Selbstmotive auf oberflächenexprimierten N-Glykanmustern erkennen können (wie sie auf der Oberfläche von glykosylierten umhüllten Viren, einschließlich Coronaviren, zu finden sind), wird angenommen, dass angeborene IgM-AK die zytotoxische Abtötung (über NK-Zellen) von virusinfizierten Zielzellen in einem frühen Stadium der Infektion vermitteln und so zur sterilisierenden Immunität beitragen. Es hat sich gezeigt, dass im Falle einer asymptomatischen Infektion ein Anstieg der angeborenen/natürlichen CoV-reaktiven IgM-AK und eine hohe Frequenz von NK-Zellen mit der Aufhebung der Infektion und der Verhinderung einer Erkrankung korrelieren (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7772470/pdf/fimmu-11-610300.pdf).

Folglich ist es wahrscheinlich, dass eine hohe Prävalenz erhöhter Titer nicht neutralisierender Anti-S-Abs (aufgrund der vorherrschenden Zirkulation impfstoffresistenter Varianten) die Fähigkeit hochgeimpfter Populationen unterdrückt, die Virusübertragung einzudämmen und somit Herdenimmunität zu erreichen.

Die Unterdrückung relevanter angeborener AK könnte unter den folgenden Umständen besonders ausgeprägt sein:

1. Wenn die Effektorzellen des angeborenen Immunsystems keine Gelegenheit hatten, sich an die virale Exposition anzupassen, bevor sie durch S-spezifische Impfstoffe kurzgeschlossen wurden (z. B. im Falle von Massenimpfprogrammen mit hoher Geschwindigkeit, die in Populationen mit relativ niedrigen Infektionsraten durchgeführt wurden). Denn angeborene polyreaktive IgM-AK, die von schlecht ausgebildeten B1a-Effektorzellen des Immunsystems produziert werden, haben keine ausreichende Affinität, um mit den nicht neutralisierenden Anti-NTD-AK um die Bindung an das Virus zu konkurrieren. Dies wäre insbesondere dann der Fall, wenn die Virusexposition kurz nach der ersten Impfung erfolgt, was sich bei Massenimpfkampagnen während einer Pandemie nicht vermeiden lässt.[5]

2. Im Falle der C-19-Impfung von Kindern. Obwohl sie in großen Mengen vorhanden sind, sind die

[5] Dies könnte bereits erklären, warum die Sterblichkeitsrate bei den Geimpften in den 5 Wochen nach der ersten Impfdosis 20-mal höher ist als bei den Ungeimpften. Insbesondere die S-kodierenden genetischen C-19-Impfstoffe könnten zu einer starken Stimulierung nicht-neutralisierender Anti-NTD-AK führen, die eine unverhältnismäßig hohe Bindungsaffinität zu der konservierten Verstärkungsstelle auf einem antigenisch unpassenden Spike auf der zirkulierenden Virusvariante haben (d. h. nicht zur antigenischen Konstellation des vom Impfstoff kodierten S passen). Der Grund dafür ist, dass das von diesen genetischen Impfstoffen produzierte S bekanntermaßen mehrere Monate im Körper verbleibt. Dies würde natürlich zu einer verlängerten Stimulierung von Antikörpern führen, einschließlich derjenigen, die gegen die Verstärkungsstelle auf der antigenisch unpassenden Variante gerichtet sind.

angeborenen AK bei Kindern weitgehend naiv (d. h. antigenunerfahren) und daher anfällig dafür, von S-spezifischen Impf-AK verdrängt zu werden.[6] Ein Worst-Case-Szenario könnte daher darin bestehen, die Impfung von Kleinkindern mit Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitswesens zu kombinieren, die das Risiko bergen, die Exposition gegenüber Virusinfektionen der Atemwege erheblich zu verringern (z. B. durch das Tagen von Masken, physische Distanzierung und Quarantäne von gesunden Kindern, die positiv getestet wurden).

3. Im Falle einer kürzlich erfolgten natürlichen oder durch einen C-19-Impfstoff vermittelten Auffrischung (Boostern) von Geimpften (oder ihrer Wiederimpfung mit einem aktualisierten C-19-Impfstoff, der dem S-Protein der zirkulierenden Variante besser entspricht).[7] In all diesen Fällen werden die zuvor impfstoffinduzierten AK erneut produziert. Im Falle von Omikron führt diese Wiederaufnahme der Antikörperproduktion zu unverhältnismäßig hohen Titern und/oder zu einer unverhältnismäßig hohen Bindungsaffinität der nicht neutralisierenden Anti-S-AK, die nicht nur die angeborenen polyreaktiven IgMs verdrängen, sondern auch die virale Infektiosität verstärken (siehe weiter unten). Dies bedeutet, dass in Ländern mit einer hohen Durchimpfungsrate die Geimpften nun anfälliger für eine Infektion mit dem zirkulierenden Virus sind, was wahrscheinlich in erster Linie den Titer ihrer infektionsverstärkenden Anti-NTD-AK erhöht. Unter diesen Umständen ist es unwahrscheinlich, dass zusätzliche Auffrischungsimpfungen die Auswirkungen der Massenimpfung auf die Immunität der Bevölkerung und den Verlauf der Pandemie verändern.

Folglich besteht kein Zweifel daran, dass die Fortsetzung der Massenimpfkampagnen, die jetzt zunehmend auf Kinder abzielen und sich auf Auffrischungsimpfungen (oder Omikron-spezifische Impfungen) konzentrieren, zu einem erheblichen Verlust der Fähigkeit der Bevölkerung führen wird, Herdenimmunität zu erzeugen.

- ***Es gibt immer mehr Anzeichen für eine generelle Unterdrückung des Immunsystems bei Geimpften, wie die stetig wachsende Zahl von Berichten über das Auftreten anderer Atemwegserkrankungen, anderer Viruserkrankungen und sogar Krebs zeigt.***

Es ist wahrscheinlich, aber noch nicht einhellig anerkannt, dass die Zunahme dieser Krankheiten auf eine verminderte Erkennung von selbstähnlichen Antigenen zurückzuführen ist, was bekanntermaßen eine wichtige Funktion der angeborenen Abwehrkräfte ist. Es ist jedoch verlockend zu spekulieren, dass die Unterdrückung der funktionellen Aktivität von angeborenen Antikörpern, die oberflächenexprimierte selbstähnliche Muster von Selbstglykanen erkennen, eine direkte Folge der Unterdrückung des angeborenen Immunsystems ist. Dies ist sicherlich ein Bereich, der weiter erforscht werden müsste.

- ***Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Omikron hochgradig geimpfte Bevölkerungsgruppen in die Lage versetzt, einen Immundruck auf seine Pathogenität auszuüben***

Es hat sich gezeigt, dass Anti-NTD-AK eine Verstärkung der Infektion auslösen können

---

[6] Es ist wichtig zu beachten, dass Personen mit natürlich erworbenen Abs über eine ausgebildete angeborene Immunität verfügen, da der Erwerb dieser AK darauf zurückzuführen ist, dass das Virus die angeborene Immunabwehr durchbricht.

[7] Insbesondere die S-kodierenden genetischen C-19-Impfstoffe könnten zu einer starken Erinnerung an nicht-neutralisierende Anti-NTD-AK führen, die eine unverhältnismäßig hohe Bindungsaffinität gegenüber der konservierten Verstärkungsstelle eines antigenisch fehlangepassten Spikes auf der zirkulierenden Virusvariante haben (aus demselben Grund wie in Fußnote 5 oben erläutert)

(https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(21)00392-3/fulltext; https://www.youtube.com/watch2v5wBm1BKL4zlg; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421006620).

Eine stark geimpfte Bevölkerung, die weiterhin einer SC-2-Variante ausgesetzt ist, die weitgehend resistent gegen die Neutralisierung durch S-gerichtete AK ist, wird sich durch eine stetig steigende Prävalenz erhöhter Anti-NTD-AK-Titer auszeichnen und daher zunehmend anfällig für Infektionen werden. Es liegt nahe zu postulieren, dass bei Geimpften, die infolge ihrer Exposition gegenüber Omikron geboostet sind, insbesondere die infektionsverstärkenden Anti-NTD-AK von einem starken Recall-Effekt profitieren werden.[8] Dies würde bedeuten, dass die Geimpften auch nach einer C-19-Erkrankung sehr anfällig für Infektionen bleiben und eine wichtige Quelle für die selektive (d. h. Omikron-spezifische) Übertragung darstellen. Da also immer mehr Geimpfte infiziert werden oder sich erneut infizieren, und angesichts der Tatsache, dass die überwiegende Mehrheit der gemeldeten Fälle auf eine leichte Erkrankung zurückzuführen ist und es hinreichende Beweise für die Annahme gibt, dass Anti-NTD-AK einen Schutz vor einer schweren Erkrankung vermitteln (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf), ist es verlockend zu spekulieren, dass hochgeimpfte Populationen einen erheblichen Immundruck auf die konservierte Verstärkungsstelle von S-NTD ausüben, um das Fortschreiten der Infektion zu einer schweren Erkrankung zu verhindern. Seit dem Erscheinen von Omikron sind die registrierten Fallzahlen - obwohl weitgehend unterschätzt - erheblich gestiegen, und selbst wenn die Wellen zurückgehen, übersteigen die durchschnittlichen Fallzahlen in hochgeimpften Ländern die zuvor bei anderen Varianten beobachteten. Dies deutet darauf hin, dass ein erheblicher Druck des Immunsystems auf die virale Pathogenität über einen längeren Zeitraum bei einem höheren Ausgangswert aufrechterhalten wird. Obwohl die schützende Wirkung dieser AK in *In-vivo*-Tierstudien nachgewiesen wurde, gibt es derzeit keine etablierten Tests, mit denen die biologische Aktivität dieser AK *in vitro* gemessen werden kann. Folglich konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Prävalenz erhöhter Titer von infektionsverstärkenden Anti-NTD-AK in stark geimpften Ländern derzeit ansteigt. Wenn ihre Prävalenz jedoch zunimmt, sollte es einen molekularen Mechanismus geben, der eine erhöhte Infektiosität mit einer verringerten Virulenz plausibel verbindet und der klärt, warum und wie erhöhte, nicht neutralisierende AK die virale Virulenz unter Immunitätsdruck setzen könnten. Es ist von entscheidender Bedeutung, diesen Mechanismus aufzuklären, da er eine Vorhersage darüber ermöglichen könnte, ob die evolutionäre Dynamik dieser Pandemie derzeit den Weg für eine noch problematischere Variante des Immunsystems ebnet, die selektiert wird und sich ausbreitet. Da die Basislinie der Kurven, die die "Omikron"-Fallraten darstellen, in stark geimpften Ländern angehoben wurde, ist es vernünftig vorherzusagen, dass das Tal der Fitness, das von einer potenziellen neuen Variante durchquert werden muss, flacher ist und daher wahrscheinlich die anfallenden Fitnesskosten reduziert. Mit anderen Worten: Die Zeitspanne bis zum Auftreten der nächsten Familie von dominant zirkulierenden Immunfluchtvarianten dürfte viel kürzer werden.

Ein besserer Einblick in die Immunpathobiologie des Virus könnte es sogar ermöglichen, das Risiko abzuschätzen, dass neue, virulentere Varianten entstehen, die dem Immunsystem entgehen, und zu untersuchen, ob solche Varianten in der Lage wären, eine erhöhte Virulenz mit einem Infektionsgrad zu verbinden, der hoch genug ist, um Omikron schnell zu verdrängen (siehe unten unter: Was lehrt uns die Wissenschaft über die evolutionäre Dynamik von SC-2 in der laufenden Pandemie?).

Nachdem SC-2 in hochgradig geimpften Populationen sehr infektiös und weitgehend resistent gegen

[8] Die Epitope, auf die die verstärkenden AK abzielen, sind in den verschiedenen SC-2-Varianten konserviert und werden einen starken Rückrufeffekt hervorrufen, unabhängig davon, ob sie in Omikron oder in einem S-basierten Impfstoff enthalten sind.

impfstoffinduzierte neutralisierende AK geworden ist (in erster Linie gegen variable RBD-Epitope gerichtet), müsste es nur noch eine zusätzliche immunologische Hürde überwinden, nämlich die Resistenz gegen impfstoffinduzierte infektionsfördernde AK, als Voraussetzung für die Einstufung als "Variante von großer Tragweite". Aufgrund seiner hohen Infektiosität und Virulenz bei Geimpften und seiner vollständigen Resistenz gegen Impfstoffe auf S-Basis hätte die Ausbreitung einer solchen Variante in stark geimpften Populationen katastrophale Folgen. Die im Folgenden vorgeschlagene Analyse sollte daher sehr ernst genommen werden.

Was lehrt uns die Immunantwort des Wirts auf die virale Infektiosität über die evolutionäre Dynamik von SC-2 in der laufenden Pandemie?

Mein Verständnis der Evolutionsdynamik von SC-2, des Mechanismus seiner Interaktion mit verschiedenen Arten von Anti-S-Antikörpern und der Art künftiger Mutationen, die das Virus als Reaktion auf den von der Bevölkerung ausgeübten Immundruck wahrscheinlich einbauen wird, stimmt in hohem Maße überein mit den Ergebnissen von F.A. Lempp et al. (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1), H. Arase et al. (https://www.sciencedirect. com/science/article/pii/S0092867421006620) und den Beobachtungen der Teams von N. Izquierdo-Useros (https://www.nature.com/articles/s41423-021-00794- 6.pdf), W.S. Barclay (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.474653v1), J. Fantini (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384810/), H. Wang (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7863934/#B233-ijms-22-00992) und K. Gupta (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.17.473248v2).

Diese und andere Forscher, auf die in ihren Veröffentlichungen Bezug genommen wird, haben bereits hervorgehoben, dass Anti-S-AK die virale Infektiosität oder Krankheit hemmen oder verstärken können, je nach dem *in vitro* gemessenen Gesamttiter der virusneutralisierenden AK und der Konformation der RBD, die durch den Kontext der S-Expression bestimmt wird (d. h. Expression auf freien Virionen oder auf an DCs gebundenen Virionen oder auf virusinfizierten Wirtszellen). Die Mechanismen, die hinter dem Zusammenspiel zwischen dem Immundruck auf Populationsebene und den evolutionären Strategien der Immunflucht von SC-2 stehen, wurden in Form von Antworten auf mehrere relevante Fragen untersucht:

Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der erhöhten Anfälligkeit der Geimpften für Infektionen und ihrer verminderten Krankheitsanfälligkeit?

Die Kombination aus erhöhter Anfälligkeit für Infektionen und verminderter Anfälligkeit für schwere Erkrankungen tritt in der Regel nicht während einer natürlichen viralen Pandemie einer akuten selbstlimitierenden Viruserkrankung auf.

Die folgenden Ausführungen lassen den Schluss zu, dass eine erhöhte Resistenz gegen impfstoffinduzierte neutralisierende AK sowohl für eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen als auch für eine verringerte Anfälligkeit für schwere Erkrankungen in stark geimpften Populationen verantwortlich ist.

- ***Unzureichende Neutralisierungskapazität führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für ADEI*** (Abb. 2)

Definition von ADEI: Verstärkung der viralen Infektiosität, die durch die Bindung nicht-neutralisierender "infektionsverstärkender" Anti-NTD-Abs an eine konservierte (d. h. bei SC-2-Varianten, aber nicht bei CoVs

im Allgemeinen übliche) antigene Stelle innerhalb der NTD in einer Weise ausgelöst wird, die die "offene" Konformation der RBD fördert, wodurch die Bindung des rezeptorbindenden Motivs (RBM) an den ACE2-Rezeptor verstärkt und der Eintritt des Virus in die Zielzelle erleichtert wird

Im oberen Respirationstrakt (ObRT) infizieren nicht neutralisierte SC-2-Virionen Epithelzellen, die eine hohe ACE2-Expression aufweisen, oder werden von C-Typ-Lektinen auf gewebeansässigen DCs abgefangen, die infektiöse Virionen in den unteren Respirationstrakt (UnRT) oder andere entfernte Organe übertragen (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf). Die verringerte Virusneutralisierungskapazität spezifischer AK gegenüber variablen RBD-Epitopen fördert die Affinität einer Untergruppe nicht-neutralisierender AK für infektionsfördernde Epitope, die sich innerhalb einer spezifischen, konservierten, nicht-glykosylierten Stelle auf der NTD befinden (https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(21)00392-3/fulltext; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128678/pdf/main.pdf). Es ist wahrscheinlich, aber nicht eindeutig bewiesen, dass eine unverhältnismäßig hohe Bindung von impfstoffinduzierten, nicht neutralisierenden AK an die konservierte, verstärkende Stelle auf NTD auf Veränderungen in der strukturellen Anordnung dieser antigenen Stelle zurückzuführen ist, da diese Stelle bekanntermaßen Teil einer flexiblen Region ist, die sich eng an die RBD des benachbarten Protomers anschmiegt, und da berichtet wurde, dass die RBD bei der Bindung an RBD-gerichtete neutralisierende AK dramatische Konformationsänderung erfährt (https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jpclett.0c01431; https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.abb2507; https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf). Potenziell breit neutralisierende NTD-spezifische AK würden vorzugsweise an ihre entsprechenden Epitope binden, die in einem einzigen, spezifischen konservierten "Supersite" auf der NTD enthalten sind, wenn die RBD in ihrer "offenen" Konformation durch neutralisierende RBD-spezifische AK stabilisiert ist, während potenziell breit infektionsverstärkende NTD-spezifische AK, die sich in demselben Supersite befinden, vorzugsweise an ihre entsprechenden Epitope binden würden, wenn die RBD in ihrer "geschlossenen" Konformation ist und daher von neutralisierenden Anti-RBD-Körpern schlecht gebunden wird. Dies würde darauf hindeuten, dass die einzelne, konservierte, glykanfreie NTD-Superstelle der Neutralisierung, wie von einigen Autoren berichtet (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962585/pdf/main.pdf; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8820657/pdf/nihpp-2022.02.01.478695v1.pdf), sich mit der einzelnen, konservierten, glykanfreien NTD-Superstelle der Infektionsverstärkung überschneidet, über die andere Autoren berichtet haben (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142859/pdf/main.pdf), und dass die Epitoperkennung auf NTD weitgehend von strukturellen Umlagerungen abhängt, die durch Konformationsänderungen in der RBD verursacht werden, die durch die Bindung an neutralisierende AK getriggert werden.

Es ist bekannt, dass die Bindung von nicht-neutralisierenden Antikörpern an infektionsfördernde Epitope in der spezifischen, konservierten Domäne innerhalb der NTD die Erkennung des ACE2-Rezeptors durch die RBD erleichtert und daher den ACE2-abhängigen Viruseintritt in die Zielzellen des Wirtes fördert (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142859/pdf/main.pdf). Dieses Phänomen wird als "AK-abhängige Verstärkung der Infektion" (ADEI) bezeichnet. Es ist überzeugend dokumentiert, dass verstärkende AK nicht zu einer Verstärkung der Infektion führen, wenn neutralisierende AK in hohen Konzentrationen vorhanden sind (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421006620; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384810/). Es wurde daher postuliert, dass die Gefahr, dass nicht-neutralisierende AK die Infektion zu verstärken besonders groß ist, wenn die Virusexposition in

Anwesenheit von deutlich reduzierten virusneutralisierenden Antikörpertitern erfolgt. Letzteres gilt insbesondere für Durchbruchsinfektionen, bei denen es kurz nach der ersten Impfung zu einer Virusexposition kommt, oder auch bei Personen, die zwar vollständig geimpft sind, deren AK das Virus aber nicht mehr wirksam neutralisieren, weil die entsprechenden S-Epitope auf der zirkulierenden Variante von den Impfantikörpern nicht mehr erkannt werden (d. h. im Falle einer zunehmenden Resistenz des zirkulierenden Virus gegen potenziell neutralisierende AK, die durch den Impfstoff hervorgerufen werden).[9] ADEI würde also erklären, warum Omikron im Zusammenhang mit durch die derzeitigen C-19-Impfstoffe induzierten Antikörpern bei den Geimpften im Vergleich zu früheren Varianten viel infektiöser zu sein scheint. Wissenschaftler haben bereits vor dem Risiko von Massenimpfkampagnen gewarnt, bei denen ein Spike-Protein verwendet wird, das sich von dem auf zirkulierenden Varianten exprimierten unterscheidet, da sie das Risiko anerkennen, dass durch die Impfung verstärkende AK induziert werden könnten (https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(21)00392-3/fulltext; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421006620). Ihre Besorgnis scheint vor dem Hintergrund des starken Verdachts, dass infektionsfördernde Anti-NTD-AK mit angeborenem polyreaktivem IgM um die Bindung an S konkurrieren, noch relevanter zu sein. Dies ist im Fall von Omikron besonders besorgniserregend, da die Neutralisierungskapazität der Impf-AK sehr gering geworden ist und die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Infektion der Geimpften sehr hoch ist. Diese Kombination dürfte die impfstoffbedingten infektionsverstärkenden Anti-NTD-AK stark verstärken. Dies würde nicht nur die Anfälligkeit der Geimpften für Infektionen weiter erhöhen, sondern auch die Ausbildung ihrer B1a-Effektorzellen des angeborenen Immunsystems weiter unterdrücken und dadurch verhindern, dass relevantes polyreaktives IgM eine höhere Affinität für das Virus erwirbt. Infolgedessen könnte sich die Virusübertragung verlängern und somit einen Schneeballeffekt auslösen, der das Auftreten von ADEI selbst verstärkt und somit jede Hoffnung auf das Erreichen einer Herdenimmunität zunichte macht (siehe Abb. 3).

- ***Eine unzureichende Neutralisierungskapazität führt zu einer verminderten Anfälligkeit für schwere Erkrankungen, da eine verminderte Trans-Infektionskapazität zu einer verminderten Trans-Fusion führt und somit die Wahrscheinlichkeit einer systemischen/schweren Erkrankung sinkt*** (siehe Abb. 3 und 4)***.***

<u>Definition der Trans-Infektion</u>: Trans-Infektion bezieht sich auf eine produktive Infektion von Zielzellen durch SC-2-Virionen, die auf der Oberfläche von DCs getragen werden und die durch die Bindung von S-oberflächenexprimierten N-gebundenen Glykanen an C-Typ-Lektinrezeptoren ausgelöst wird, die auf der Oberfläche von DCs in einer Weise exprimiert werden, die die Exposition einer Polypeptiddomäne innerhalb von NTD fördert, die in der Lage ist, an Sialoganglioside zu binden, die in Lipid Rafts von Zielzellmembranen enthalten sind. Diese Interaktion würde eine fusogene Umstrukturierung des Spike-Proteins ermöglichen und damit die Bindung der RBM an den ACE2-Rezeptor erleichtern.

<u>Definition von Trans-Fusion</u>: Die Trans-Fusion bezieht sich auf die ACE2-unabhängige Zell-zu-Zell-Fusion zwischen einer SC-2-infizierten und einer nicht-infizierten Nachbarzelle, die zur Bildung von Synzytien führt und die Ausbreitung der Infektion von Zelle zu Zelle im Zielorgan fördert.

Infektiöse SC-2-Virionen, die nicht an S-spezifische AK oder angeborene, polyreaktive AK gebunden sind, können von im Gewebe ansässigen DCs an der Schleimhautpforte des Virus erfasst werden. Aktivierte DCs wandern und transportieren infektiöse Virionen in den UnRT oder andere entfernte Zielgewebe

[9] Eine "Durchbruchsinfektion" ist eine Infektion, die nach einer Impfung oder bei einer geimpften Person auftritt.

(https://www.nature.com/articles/s41586- 021-03925-1.pdf), wo sie Epithelzellen im UnRT oder andere entfernte Gewebezellen *trans*infizieren und aufgrund der Fusion von infizierten und nicht infizierten Gewebezellen eine systemische Erkrankung verursachen können (siehe unten).

Eine starke Bindung der N-Glykosylierungsstellen von S an DC-Oberflächen-exprimierte C-Typ-Lektine fördert wahrscheinlich die Stabilisierung von RBD in der geschlossenen Position (ein Diagramm der geschlossenen Position von RBD ist im linken Feld von Abb. 5 dargestellt). Andererseits kann diese Bindung die Freilegung einer großen, größtenteils glykanfreien Oberfläche an der Spitze der NTD[10] fördern, die nachweislich die Anheftung des Virus an Ganglioside ermöglicht, die in Lipid Rafts auf Zielzellen enthalten sind, die mit einer geringen Zelloberflächenexpression von ACE2 ausgestattet sind (was ein Merkmal von Epithelzellen in der Lunge und in anderen entfernten Zielgeweben ist), so dass der Kontakt mit dem ACE2-Rezeptor erleichtert und eine produktive Infektion ermöglicht wird (https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(21)00392-3/fulltext; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128678/pdf/main.pdf). Durch die Ermöglichung eines engen Kontakts zu diesen Zielzellen könnte die Gangliosid-bindende Domäne auf NTD eine fusogene Umstrukturierung der S-RBD auslösen, was die Stabilisierung der RBD in der offenen Position fördern und es S dadurch ermöglichen würde, eine produktive *Trans*-Infektion zu erzeugen. Dies würde bereits erklären, warum wandernde DCs, die mit SC-2-Viren beladen sind, die *Trans*-Infektion von Wirtszielzellen erleichtern, die mit einer geringen Expression von ACE2 ausgestattet sind (wie sie überwiegend in den UnRT vorhanden ist) [https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf].

Eine starke Bindung der N-Glykosylierungsstellen von S an DC-Oberflächen-exprimierte C-Typ-Lektine wird jedoch wahrscheinlich die Wirksamkeit der infektionsfördernden Anti-NTD-AK bei der Auslösung des "offenen" RBD-Zustands nach ihrer Bindung an die konservierte infektionsfördernde Stelle drastisch verringern. Der offene Zustand der RBD (ein Diagramm der offenen Position der RBD ist im rechten Feld von Abb. 5 dargestellt) ist erforderlich, damit das Virus ACE2-Rezeptoren erkennen und in Wirtszellen mit geringer ACE2-Expression eindringen kann. Dies würde bereits erklären, warum monoklonale neutralisierende AK (d. h. selektiv für die offene Konformation von RBD) infektiöse SC-2-Viren, die an die Oberfläche von DCs gebunden sind, nicht mehr neutralisieren können (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf).

Auch wenn die Bindung der verstärkenden Anti-NTD-AK an ihre Epitope innerhalb der spezifischen Superseite (supersite) der NTD den offenen RBD-Zustand nicht auslösen würde, wenn S an DC-Oberflächenlektine gebunden ist, würde dies sicherlich erhebliche strukturelle Umstrukturierungen nicht nur in den erkannten Teilen der NTD, sondern auch in den nicht erkannten Regionen auslösen (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953435/pdf/main.pdf). Es ist daher vernünftig anzunehmen, dass die Gangliosid-bindende Domäne auf NTD unter diesen Bedingungen nicht mehr in der Lage ist, engen Kontakt zu Zielzellen herzustellen, die mit einer geringen Zellexpression von ACE2 ausgestattet sind (was ein Merkmal von Lungenepithelzellen und Epithelzellen in anderen weit entfernten Zielgeweben ist), und daher nicht in der Lage ist, die fusogene Umlagerung von S-RBD auszulösen, die seine Stabilisierung in der offenen Position verbessern und S in die Lage versetzen würde, eine produktive *Trans*-Infektion zu erzeugen.

Es scheint daher plausibel, dass die *in vitro* beobachtete verstärkte AK-vermittelte Hemmung der C-Typ-Lektin-vermittelten, ACE2-abhängigen *Trans*-Infektion von SC-2

[10] Diese Domäne (111-158) ist bei klinischen Isolaten vollständig konserviert.

(https://www.nature.com/articles/s41586-021- 03925-1.pdf) auf strukturelle Umlagerungen innerhalb der S-NTD zurückzuführen ist.

- ***Eine verringerte Trans-Infektionskapazität führt zu einer verminderten Trans-Fusion und damit zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer systemischen/schweren Erkrankung*** (siehe Abb. 3).

Die Interaktion zwischen C-Typ-Lektinen auf der Oberfläche benachbarter Epithelzellen im UnRT (insbesondere Siglec-1; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7863934/; https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf) und oligomannoyslierten N-Glykanen auf der Oberfläche von S könnte nicht nur die *Trans*-Infektion zwischen epithelialen Lungenzellen ermöglichen, sondern auch die Anheftung von S, das auf infizierten Zellen exprimiert wird, an die Oberfläche benachbarter, nicht infizierter Zellen erleichtern, unabhängig von deren ACE2-Expression.
In der Folge kann die *Trans*-Fusion zwischen infizierten und nicht infizierten Zellen durch neutralisierende AK erleichtert werden, die aufgrund ihrer Bindung an RBD-Epitope eine fusogene Umlagerung von S ermöglichen und dadurch die Fusion zwischen Zellmembranen fördern (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf). Es wurde berichtet, dass fusogene AK zur systemischen Ausbreitung und Verbreitung des Virus in einem späteren Stadium der Infektion beitragen (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf). Im Gegensatz dazu könnte das fusogene Rearrangement von S durch nicht-neutralisierende AK, die gegen antigenisch variable NTD-Epitope gerichtet sind, behindert werden. In der Tat wurde berichtet, dass Anti-NTD-AK-Epitope, die gegen die konservierte Supersite gerichtet sind, die Zell-Zell-Fusion hemmen können (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962585/pdf/main.pdf). Obwohl der Mechanismus der AK-abhängigen Verstärkung der Fusion zwischen infizierten und nicht infizierten Zielzellen (mit geringer ACE2-Expression) nicht im Detail beschrieben wurde, scheint es vernünftig, vorzuschlagen, dass die Bindung von fusogenen AK an ihre Epitope eine Konformationsänderung hervorruft, die die Freilegung der Gangliosid-Bindungsdomäne an der Spitze der NTD fördert, um die fusogene Umgestaltung (rearrangement) von S. zu erleichtern. Die Fusion zwischen infizierten und nicht infizierten Zellen führt zur Bildung von Synzytien, die Berichten zufolge mit dem Schweregrad der C-19-Krankheit korrelieren (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/pdf/main.pdf; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677597/pdf/main.pdf; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128866/pdf/main.pdf).

Daraus folgt, dass die durch AK geförderte Krankheit nicht davon abhängt, ob die AK neutralisierend wirken, sondern davon, ob sie eine fusogene Umstrukturierung von S auslösen können, um die Fusion von S-exprimierenden Zellen mit nicht infizierten Nachbarzellen zu fördern. In Abwesenheit von fusogenen Antikörperen ist die Bildung von Synzytien, die beispielsweise durch Omikron S induziert werden, schlecht, obwohl es Mutationen enthält, die die Spaltung von S verstärken (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.17.473248v2; https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.474653v1.full.pdf).

Die oben beschriebene Wirkung von Anti-NTD-AK unterscheidet sich offensichtlich stark von der Wirkung, die in Zellen mit hoher Expression von ACE2 (und damit repräsentativ für Epithelzellen im ObRT) beobachtet wird. Hier wird angenommen, dass eine unverhältnismäßige Bindung von Anti-NTD-AK an S die ACE2-vermittelte Bindung und den Eintritt des Virus verstärkt und daher für ADEI bei geimpften Personen verantwortlich ist (https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(21)00392-3/fulltext).

Auf der Grundlage der obigen Ausführungen ist es verlockend zu postulieren, dass Virusvarianten, die der

Neutralisierung durch Anti-Spike-AK, die durch die aktuellen C-19-Impfstoffe (z. B. Omikron) induziert werden, weitgehend widerstehen, eine geringere Fähigkeit zur *Trans*-Infektion haben und daher für Geimpfte weniger pathogen zu sein scheinen als frühere SC-2-Varianten. Mit anderen Worten: Das pathogene Verhalten von Omikron bei Geimpften wird (indirekt) durch die geringe Neutralisierungsaktivität ihrer Anti-RBD-AK abgeschwächt, die direkt aus der Resistenz von Omikron gegen den Impfstoff resultiert. Wie bereits erwähnt, wird angenommen, dass die geringe Neutralisierungskapazität der Anti-RBD-AK zu einer unverhältnismäßig hohen Bindung von infektionsfördernden NTD-spezifischen AK an S führt, was nachweislich die Hemmung der C-Typ-Lektin-vermittelten *Trans*-Infektion in Zellen ermöglicht, die geringe Mengen von ACE2 exprimieren, wie sie in entfernten Zielgeweben vorkommen (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf). Infolgedessen üben hoch geimpfte Populationen derzeit einen erheblichen Immundruck auf einen Teil der N-terminalen Domäne (NTD) des Omikron-Spike-Proteins aus, der nun zunehmend von impfstoffinduzierten, infektionsverstärkenden AK erkannt wird, die die Verbreitung von SC-2 in entfernten Organen, einschließlich des UnRT, verhindern. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die explosionsartige Ausbreitung von Omikron in Verbindung mit den relativ milden Symptomen bei der überwiegenden Mehrheit der Bevölkerung (dies ist sicherlich sehr untypisch für eine natürliche virale Pandemie einer akuten selbstlimitierenden Viruserkrankung!) durch den Immundruck der Bevölkerung auf die verstärkende wirkende NTD-Stelle erklärt werden kann. Diese Erkenntnis ist von entscheidender Bedeutung, da sie stark darauf hindeutet, dass bei SC-2 bereits eine natürliche Selektion zusätzlicher Mutationen im Gange ist. Während ich diesen Bericht schreibe, werden immer mehr Fälle von schwereren Erkrankungen bei Geimpften gemeldet. Wie weiter unten beschrieben, vermute ich, dass SC-2 den AK-vermittelten Immundruck auf die *Trans*-Infektion durch Glykositmutationen an prädiktiven O-Glykosylierungsstellen überwinden könnte. Es ist nicht auszuschließen, dass die RBD bereits in größerem Umfang glykosyliert wird; in diesem Zusammenhang wäre es sicherlich nützlich, die (sich entwickelnden?) Glykosylierungsprofile des Omikron-Spike-Proteins verfügbar zu machen.

Warum führen Durchbruchsinfektionen mit Omikron-Varianten nicht zu einer dauerhaften schützenden Immunität?

Durchbruchsinfektionen mit Omikron-Varianten werden schnell die Produktion nicht-neutralisierender, infektionsfördernder AK auslösen, die zuvor in C-19-geimpften Personen induziert wurden, und dadurch eine überproportional hohe Bindung dieser AK an die konservierte infektionsfördernde Stelle innerhalb des S-NTD ermöglichen. Diese Bindung führt wahrscheinlich zu Konformationsänderungen des S-Proteins, die die Immunerkennung seiner variablen neutralisierenden Epitope (die im S-RBD enthalten sind) verhindern. Da die Verstärkung von infektionsfördernden Antikörpern bei zuvor geimpften Personen ADEI fördert, werden potenziell breit neutralisierende Anti-S(Omikron)-AK, die nach einer Durchbruchsinfektion mit Omikron gegen die RBM gebildet werden, leicht vom ACE2-Rezeptor (der auf der Oberfläche von Epithelzellen in den oberen Atemwegen stark exprimiert wird) für die Bindung an die RBM des S-Proteins verdrängt. Dies ist so lange der Fall, wie diese AK noch nicht einen hohen Grad an Affinitätsreifung erreicht haben und noch nicht auf hohe Konzentrationen angehoben wurden.

Folglich ist es unwahrscheinlich, dass breit neutralisierende AK in gegen Covid-19 Geimpften, die eine Durchbruchinfektion erlebt haben, das Eindringen des Virus in epitheliale Wirtszellen verhindern, bis sie ein Affinitätsniveau und eine Konzentration erreicht haben, die es ihnen ermöglicht, ACE2 bei der Bindung an das S-RBM zu übertreffen. Da jedoch hohe neutralisierende Anti-S-RBM-Titer erforderlich sind, um das Eindringen des Virus bzw. die Infektion zu verhindern und ADEI außer Kraft zu setzen, ist ein

breiter Schutz nach einer Omikron-Durchbruchsinfektion nur von kurzer Dauer. Die Geimpften werden daher schnell anfällig für eine Neuinfektion.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine geringe Neutralisierungskapazität von Anti-S-Antikörpern bei Geimpften nicht nur ihre Anfälligkeit für eine Durchbruchsinfektion mit Omikron erhöht, sondern auch im Verdacht steht, die virale Clearance zu verzögern, wodurch eine verlängerte virale Ausscheidung gefördert wird und die Geimpften möglicherweise Long-Covid prädisponiert werden, während sie einen anhaltenden Immundruck auf die virale Virulenz ausüben. Die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchsinfektionen bei C-19-Geimpften wird noch weiter steigen, wenn sie während der Pandemie mit einem aktualisierten C-19-Impfstoff auf S(Omikron)-Basis geimpft werden. Dies liegt daran, dass eine erneute Impfung die infektionsfördernden Anti-S-AK verstärkt und damit die Anfälligkeit der Geimpften für eine Durchbruchsinfektion weiter erhöht. Dies wird zu einer noch höheren Kapazität des ACE2-Rezeptors führen, breit neutralisierende Anti-S(Omikron) AK bei der Bindung an das S-RBM zu verdrängen.

Aus dem oben erläuterten Mechanismus folgt auch, dass hohe Titer nicht-neutralisierender infektionsfördernder AK bei Geimpften, die eine Durchbruchsinfektion mit Omikron erlitten haben (unabhängig davon, ob dies durch eine Wiederimpfung mit einem aktualisierten S[Omikron]-basierten C-19-Impfstoff gefördert wurde oder nicht), diese Personen daran hindert, einen Immundruck auf variable oder konservierte neutralisierende S-RBD-Epitope auszuüben. Dies bedeutet, dass Durchbruchsinfektionen mit Omikron bei Geimpften, insbesondere wenn sie während einer Pandemie mit einem aktualisierten S(Omikron)-basierten C-19-Impfstoff geimpft werden, dazu führen, dass hoch geimpfte Populationen einen erheblichen Immundruck auf die virale Virulenz (d. h. auf die S-NTD), nicht aber auf die virale Infektiosität (d. h. auf die S-RBD) ausüben. Je höher die Prävalenz erhöhter Titer nicht-neutralisierender infektionsfördernder AK ist, desto höher ist der Immundruck auf die virale Virulenz und die virale Übertragung in der Wirtspopulation. Andererseits verkürzen erhöhte Titer von nicht neutralisierendem, infektionsverstärkenden Antikörpern die Dauer des individuellen Schutzes nach einer Durchbruchinfektion und könnten das Risiko für eine geimpfte Person erhöhen, Long-Covid zu entwickeln. Daraus folgt, dass i) hochgeimpfte Populationen nun vermutlich Varianten züchten werden, die in der Lage sind, den auf die Virulenz des Virus ausgeübten Immundruck zu überwinden, und ii) dass der Schutz der Geimpften nach einer Durchbruchsinfektion nur von kurzer Dauer sein wird, während ihre Anfälligkeit für Long-Covid dramatisch zunehmen könnte.

Keiner der oben genannten Punkte gilt für Ungeimpfte. Dies liegt daran, dass ihre Genesung von der symptomatischen SC-2-Erkrankung nicht nur zu einer verbesserten angeborenen Immunität führt, die - dank des epigenetischen Mechanismus der Anpassung des angeborenen Immunsystems (Training!) - bei künftiger Exposition eine wirksamere sterilisierende Immunität verleiht, sondern auch Anti-S-AK erzeugt, die das Virus wirksam neutralisieren. Dies liegt daran, dass diese AK durch das S-Protein der zirkulierenden Variante (und nicht durch das heterologe S-Protein des im Impfstoff verwendeten Wuhan-Stammes) induziert werden und nur mit einer geringen Viruslast zu kämpfen haben, da der größte Teil (wenn nicht sogar alles!) des viralen Inokulums einer neuen Infektion von der verbesserten ersten Linie der Immunabwehr des Wirts bewältigt wird, die dank ihrer früheren Erfahrungen bei der Krankheitsbekämpfung trainiert wurde.

Wie entgehen die neueren Omikron-Subvarianten (d.h. BA.4 und BA.5) den neutralisierenden AK, die durch Durchbruchsinfektionen mit der ursprünglichen Omikron-Variante, BA.1, ausgelöst werden?

Je höher die Prävalenz erhöhter nicht-neutralisierender Anti-NTD-AK und je höher die intrinsische Kapazität der zirkulierenden Omikron-Subvarianten, an die konservierte infektionsfördernde Stelle auf NTD zu binden, desto höher ist die infektionsfördernde Wirkung dieser AK und desto geringer und kurzlebiger ist der Schutz, der durch breit neutralisierende AK vermittelt wird, die zuvor durch Durchbruchsinfektionen mit der ursprünglichen Omikron-Variante induziert wurden (BA.1).[11] Dies erklärt bereits, warum die neueren Omikron-Subvarianten (d. h. BA.4 und BA.5) offenbar AK-Proben von geimpften Personen entgehen, die einen Durchbruch bei BA.1-Infektionen hatten (www.webmd.com/lung/news/20220504/latest-covid-subvariants-new-waves-evade-immunity). Da die durch solche Durchbruchsinfektionen verliehene Seroprotektion in hochgeimpften Populationen zunehmend kurzlebiger wird, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Omikron-Subvarianten, insbesondere solche, die eine stärkere infektionsfördernde Wirkung zu haben scheinen (und daher einen Wachstumsvorteil gegenüber den ursprünglichen BA.1- und BA.2-Varianten zu haben scheinen), kreuzneutralisierenden Antikörpern ausweichen, die von Geimpften nach einer kürzlichen BA.1-Durchbruchsinfektion entnommen wurden.

Könnte SC-2 dem Immundruck entgehen, der auf seine konservierte infektionsfördernde NTD-Stelle auf der Ebene des UnRT (oder entfernter Organe) ausgeübt wird, während es immer noch in der Lage ist, diese infektionsfördernde Stelle zur Bindung an nicht-neutralisierende AK im ObRT zu nutzen?

Mit anderen Worten: Gibt es irgendeine Mutation, die gleichzeitig die Virulenz und die Ansteckungsfähigkeit des Virus bei Geimpften erhöht, ohne die Immunerkennung bei Personen zu beeinträchtigen, von denen bekannt ist, dass sie keinen Immundruck auf das Virus ausüben, d. h. bei Ungeimpften?[12] Dies würde bereits auf eine Art von Mutation hindeuten, die ADEI bei Geimpften fördert (z. B. durch Verleihung einer Resistenz gegen potenziell neutralisierende Anti-S-AK) und gleichzeitig verhindert, dass dieselben verstärkenden AK eine systemische Erkrankung blockieren. Da man weiß, dass eine Omikron-Infektion bei Geimpften eine erhöhte Infektiosität mit abgeschwächten Krankheitssymptomen verbindet, erscheint die Frage auf den ersten Blick sehr schwierig, da eine solche Mutation eine Bindung des Virus durch nicht-neutralisierende AK im ObRT und eine Dämpfung der viralen Bindung durch dieselben AK auf der Ebene des UnRT erfordern würde. Vor dem Hintergrund eines umfangreichen und lang anhaltenden suboptimalen Immundrucks könnte die evolutionäre Kapazität dieses Virus jedoch weit über den Einbau von Mutationen von Aminosäuren innerhalb der S-RBD und/oder S-NTD hinausgehen. Der einzige Mechanismus, den ich mir vorstellen kann, um solche scheinbar "unvereinbaren" Wirkungen zu erzielen, ist in der Tat nicht eine Änderung der Aminosäuresequenz, sondern eine Änderung des Glykosylierungsmusters. Da das Spike-Protein bereits

---

[11] Es ist wahrscheinlich, dass die Bindung von infektionsfördernden AK an die konservierte antigene Stelle innerhalb der NTD durch Mutationen an den Epitopen der S-NTD-verstärkenden Stelle beeinträchtigt werden kann; derartige Mutationen haben bereits die Infektiosität von SARS-CoV-2 beeinflusst (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142859/pdf/main.pdf)

[12] Das angeborene Immunsystem gesunder, nicht geimpfter Menschen ist nicht beeinträchtigt, und seine Strategie zur Viruseliminierung unterscheidet nicht zwischen verschiedenen Virusvarianten. Selbst bei Vorhandensein von natürlich induzierten Anti-S-AK unterscheidet die Immunreaktion bei gesunden, ungeimpften Personen nicht zwischen den verschiedenen SC-2-Varianten. Dies liegt daran, dass die angeborene Immunreaktion bei ungeimpften, zuvor exponierten Personen vermutlich stärker gegen den Erreger schützt, dem sie zuvor ausgesetzt waren (aufgrund von "Training"), und auch daran, dass ihre neutralisierenden AK mit größerer Wahrscheinlichkeit mit der zirkulierenden Variante übereinstimmen (im Vergleich zu den Impf-AK) und bei hohen Titern schnell abgerufen werden. Die Kombination beider Arme des Immunsystems gewährleistet eine sterilisierende Immunität.

glykosyliert ist, sollte eine potenzielle zusätzliche Glykosylierung in einer Region stattfinden, die bisher weitgehend exponiert war, und zwar in einer Weise, die eine unterschiedliche Auswirkung auf die Bindung von Anti-NTD-AK ermöglicht, je nachdem, ob das Virus frei beweglich ist oder an im Gewebe ansässige DCs gebunden ist.
Die RBD würde wahrscheinlich als Kandidat für die Glykosylierung in Frage kommen[13], da sie weniger dicht glykosyliert ist und in unterschiedlichen Konformationen vorliegt (d. h. in einem "offenen" ["up"] oder "geschlossenen" ["down"] Zustand), je nach Kontext der S-Expression (d. h. auf freien Virionen oder auf an DCs gebundenen Virionen oder auf virusinfizierten Wirtszellen[14]) und der funktionellen Aktivität der Anti-S-AK (d. h. neutralisierend oder nicht-neutralisierend) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139176/; https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acscentsci.0c01056; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833242/pdf/main.pdf). Bislang wurde jedoch nicht berichtet, dass Mutationen in dominanten Varianten, einschließlich Omikron, die Glykosylierungsstellen betreffen (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253482/). Dieser Befund scheint darauf hinzuweisen, dass die Glykosylierungsstellen im Allgemeinen vom Selektionsdruck verschont bleiben, was darauf hindeutet, dass das derzeitige SC-2-Glykosylierungsprofil für die SC-2-Infektiosität wesentlich und ausreichend ist. Umgekehrt könnte die Hinzufügung von Glykanen des Oligomannose-Typs Teil einer Immunfluchtstrategie sein, falls das Virus zusätzlichem Immundruck ausgesetzt wird, z. B. durch die Zunahme von Anti-NTD-AK, die seine *Trans*-Infektionskapazität zunehmend beeinträchtigen und damit seinen Lebenszyklus bedrohen. Dies wäre in stark geimpften Bevölkerungsgruppen der Fall, da eine hohe Prävalenz erhöhter Titer infektionsfördernder Anti-NTD-AK nicht nur zu einem milderen Verlauf der Infektion führt, sondern auch die Virusausscheidung in der großen Mehrheit der Bevölkerung (d. h. bei Geimpften) verringert;

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1).

Am Ende dieses Dokuments habe ich einschlägige Literaturhinweise zur Glykosylierung umhüllter Viren, insbesondere in Bezug auf SC-2, beigefügt, die zum Verständnis der biologischen Bedeutung der auf dem Spike-Protein von SC-2 exprimierten Glykane und der Rolle von Glykositen und C-Typ-Lektinen bei den unten erläuterten immunpathogenen Mechanismen beitragen können.

Ist die O-Glykosylierung von RBD durchführbar und würde sie einen logischen Ansatz zur Abschirmung der konservierten, verstärkenden NTD-Stelle bieten, ohne die erhöhte virale Infektiosität zu beeinträchtigen?

i. Es gibt umfangreiche Belege dafür, dass die N- und O-Glykosylierung viraler Proteine nicht nur das angeborene Immunsystem unterlaufen kann, sondern auch die virale Infektiosität (z. B. durch die Modulation von Wechselwirkungen, die bei der Anheftung des Virus an zelluläre Rezeptoren und beim rezeptorvermittelten Eindringen eine Rolle spielen) und die virale Virulenz erheblich beeinflusst. In einigen Fällen scheint es sich jedoch eher um einen Effekt der Konformationsstabilität als um eine direkte Interaktion zu handeln (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867212/). Die Glykosylierung scheint daher für viele Viren ein interessantes Mittel zu sein, um den selektiven Immundruck zu überwinden (https://academic.oup.com/glycob/article/28/7/443/4951691;

[13] Die Glykosylierung des konservierten Teils der NTD selbst wäre keine geeignete Alternative, da diese Region absichtlich nicht glykosyliert ist, um infektionsfördernden AK die Bindung an ihre spezifischen Epitope zu ermöglichen.

[14] Dies deutet bereits darauf hin, dass S, das auf Zellen des Wirtsgewebes exprimiert wird, die mit einem mRNA-Impfstoff transfiziert sind, in Gegenwart von bereits vorhandenen Anti-S-AK "sterile" Synzytien bilden und zu histopathologischen Veränderungen in bestimmten Organen führen könnte.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199903/). Die Glykosylierung innerhalb einer zuvor exponierten RBD-Domäne könnte beispielsweise als Schutzschild dienen, da die Glykane die zugrunde liegenden Polypeptidepitope sterisch maskieren und somit verhindern können, dass potenziell neutralisierende Anti-RBD-AK kritische Bindungsstellen erkennen, wodurch sie SC-2 nicht neutralisieren können. Viren machen sich die Glykosylierungsmaschinerie der Wirtszelle zunutze und sind daher in der Regel mit "Selbst"-Glykanen dekoriert. Letztere ermöglichen es lebenswichtigen viralen Proteinen umhüllter Viren, der Immunantwort des Wirts zu entgehen (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643940/; https://academic.oup.com/glycob/article/28/7/443/4951691; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326345/). Durch die Abschirmung breit neutralisierender Epitope innerhalb der S-RBM könnte eine umfangreichere Glykosylierung auf RBD eine neue Variante mit einem noch höheren Grad an Infektiosität als Omikron hervorbringen.

ii. Es wurde berichtet, dass die S-RBD in der trimeren S-Kette eng mit der NTD einer benachbarten Kette verpackt ist, wenn sich die RBD im "geschlossenen" (d. h. "unteren") Zustand befindet (https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jpclett.0c01431; https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.abb2507). Es ist daher verlockend, vorzuschlagen, dass die Glykosylierung auf der RBD angesiedelt ist.[15]

iii. Das hohe Maß an inhärenter Konformationsflexibilität der RBD-Region (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833242/, https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.0c01056) würde es ermöglichen, eine wachsende Anzahl von O-Glykosit-Mutanten an den vorhergesagten O-Glykosylierungsstellen unterzubringen und gleichzeitig die Neigung zu bewahren, die offene Konformation anzunehmen, um die Wirksamkeit der Bindung zwischen der RBM und den Bindungsstellen am ACE2-Rezeptor der Wirtszelle zu fördern.

Warum wäre eine O-Glykosylierung wahrscheinlicher als eine N-Glykosylierung?

i. SC-2 hat bereits die Einfügung von O-Glykosylierung erprobt, und zwar in der Nähe seiner Fusionsstelle, höchstwahrscheinlich als Strategie, um dem immunologischen Druck in einem Zwischenwirt zu begegnen (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7645279/). Es wurde bereits beschrieben, dass eine dichte O-Glykosylierung von viralen Proteinen eine "massive" (‚bulk') Abschirmung von ausgewählten immundominanten Epitopen bietet (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22114560/).

ii. Im Gegensatz zur N-Glykosylierung ist die O-Glykosylierung vielseitiger, da O-verknüpfte Glykane an mehreren Aminosäuren (z. B. Serin, Threonin, Tyrosin) innerhalb der RBD verankert werden können.[16] (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.05.187344v1.full.pdf). Darüber hinaus wurden bereits 2 voraussichtliche O-gebundene Glykosylierungsstellen am N-terminalen Rand

[15] Die Glykosylierung des konservierten Teils der NTD selbst wäre keine geeignete Alternative, da diese Regionabsichtlich nicht so glykosyliert ist, damit die infektionsfördernden AK an ihre spezifischen Epitope binden können.

[16] Die RBD von SC-2 umfasst mehrere Aminosäuren, die normalerweise an der O-Glykosylierung beteiligt sind. Einige von ihnen wurden bereits als vorausgesagte O-Glykosylierungsstellen identifiziert. Die natürliche Selektion kann für die O-Glykosylierung einer vorhergesagten O-Glykosylierungsstelle oder für einen Aminosäurekontext sorgen, der die O-Glykosylierung einer oder mehrerer in Frage kommender Aminosäuren an einer genau definierten Stellenbesetzung fördert.

der RBD identifiziert (siehe auch weiter unten; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366695/).

iii. Für andere umhüllte glykosylierte Viren (z. B. Alpha-Herpesviren) wurde berichtet, dass die Sequenzhomologie ein wichtiger Faktor für die O-Glykosylierung in eng verwandten Viren (*Herpes simplex* Typ 1 und 2) ist, da sich homologe Glykosite hauptsächlich auf hoch homologen Peptidsequenzen befinden (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27129252/). Damit die O-Glykosylierung den selektiven Immundruck während einer Pandemie viraler *Varianten* erfolgreich und konsistent überwinden kann, reicht es daher wahrscheinlich aus, wenn sie in einer weitgehend konservierten Region der RBD stattfindet. Dies würde eine konsistente abschirmende Wirkung der Glykanbestandteile auf die zugrunde liegenden Peptidepitope gewährleisten.

Aus all dem lässt sich schließen, dass eine einzige oder sehr wenige Mutationen, die den Einbau eines oder mehrerer zusätzlicher O-Glykosite ermöglichen, eine wirksame Strategie zur Abschirmung von Epitopen sowohl gegen Anti-RBD- als auch gegen Anti-NTD-AK sein könnten.

Wie könnten O-Glykosit-Mutanten eine erhöhte virale Infektiosität auf der Ebene des ObRT von einer verminderten Pathogenität auf der Ebene des UnRT abkoppeln?

Diese Aussage deutet bereits darauf hin, dass die O-Glykosylierung verbleibende Immunabwehrstrategien überwinden kann, die den geimpften Wirt vor schweren Erkrankungen schützen und gleichzeitig ein hohes Maß an viraler Infektiosität gewährleisten.

Eine hoch geimpfte Bevölkerung, die wiederholt einer hoch infektiösen SC-2-Variante ausgesetzt ist, die weitgehend resistent gegen neutralisierende AK ist, übt einen hohen Immundruck auf die virale *Trans*-Infektiosität aus (über die sich verstärkenden Anti-NTD-AK), was zu einer systemischen Viruserkrankung führt. Dadurch wird derzeit die Fähigkeit des Virus, virulenter zu werden, unterdrückt. Aufgrund des hohen Immundrucks, der durch die verstärkten Anti-NTD-AK der Geimpften ausgeübt wird, ist es wahrscheinlich, dass ein Phänotyp selektiert wird, der die AK-vermittelte Behinderung der *Trans*-Infektion zwischen virusbeladenen, wandernden DCs und nicht infizierten Zielzellen im UnRT oder in entfernten Organen aufheben kann und somit ein höheres Maß an Virulenz/Pathogenität erreicht. Jede Virusvariante, die in der Lage ist, die Fähigkeit von S-NTD, eine fusogene Umlagerung von S zu induzieren, wiederherzustellen, ohne die erhöhte Infektiosität des Virus zu gefährden, würde dafür in Frage kommen. Diese Überlegung steht im Einklang mit den Beobachtungen, die bei Vogelgrippe-Epidemien bei Hühnern gemacht wurden, wo eine hohe Infektiosität und eine schnelle Übertragung in sehr dichten Hühnerpopulationen zu einer Selektion für ein fusogeneres Hämagglutinin (HA)-Protein führt (das eine ähnliche Funktion wie das Spike-Protein des Coronavirus hat). Varianten, die in ihr Hämagglutinin (HA)-Protein eine polybasische Spaltstelle einbauen (die bereits im SC-2-Spike-Protein vorhanden ist!), können die fusogene Umlagerung von HA verstärken und somit die Fähigkeit des Virus, entfernte Zielzellen in *trans* zu infizieren, erhöhen. Die Selektion einer stärker fusogenen HA-Variante hat es den Vogelgrippeviren ermöglicht, sich von niedrigpathogenen zu hochpathogenen Varianten zu entwickeln (https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9.pdf).

Angesichts einiger vorläufiger Hinweise darauf, dass Anti-NTD-AK das Fortschreiten einer schweren Erkrankung verhindern können (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03925-1.pdf), ist die Hypothese verlockend, dass die O-Glykosylierung der RBD das Virus in die Lage versetzen könnte, der Wirkung von infektionsfördernden Anti-NTD-AK entgegenzuwirken und dadurch die Hemmung der

viralen *Trans*-Infektion in entfernten Organen zu blockieren, einschließlich, aber nicht ausschließlich, der UnRT. Wie weiter unten erläutert wird, erscheint dies aus biophysikalischer Sicht völlig plausibel.
Es ist daher verlockend vorherzusagen, dass die demnächst überwiegend zirkulierenden Varianten mit einer dichteren O-glykosylierten RBD ausgestattet sein werden und dass dieses Merkmal eine Resistenz sowohl gegen potenziell infektions- als auch gegen *trans*infektionshemmende Anti-S-AK bei Geimpften verleihen wird, wodurch diese neue "Familie" von "Super-Varianten" (für die Zwecke dieses Berichts als "Newco"-Varianten bezeichnet) in die Lage versetzt wird, ihre erhöhte Infektiosität (d. h., ADEI) zur Potenzierung ihrer pathogenen Kapazität/Virulenz (d. h. zu ADED führend) zu nutzen und gleichzeitig eine rasche Verdrängung der Omikron-Familie und eine explosionsartige Ausbreitung über den Globus zu ermöglichen.

Wie kann die O-gebundene Glykosylierung eine vollwertige Resistenz von Newco-Varianten gegen potenziell neutralisierende Abs ermöglichen, die durch eine frühere Durchbruchinfektion mit Omikron oder durch eine Wiederimpfung mit einem aktualisierten C-19-Impfstoff auf S(Omikron)-Basis ausgelöst wurde?

Wichtig ist, dass die O-Glykosylierung auch die Resistenz gegen potenziell neutralisierende AK erleichtert, die gegen variable Epitope auf der S-RBD gerichtet sind. Die am N-terminalen Ende von RBD eingefügten O-Glykositen würden zunächst die Aminosäuremutationen ersetzen, die ursprünglich von Omikron eingebaut wurden, um Resistenz gegen diese AK zu verleihen, und könnten schließlich die Immunerkennung der variablen RBD-Region insgesamt verhindern. Dies würde den Zwang zur natürlichen Auswahl dieser Epitope für neue, O-glykosylierte Varianten aufheben. Die Abschirmung der variablen RBD-Epitope durch O-verknüpfte Glykoside würde nicht davon abhängen, ob sich die RBD im offenen oder geschlossenen Zustand befindet, da dokumentiert wurde, dass an die RBD-Region selbst gebundene Glykane die Region, die nicht direkt mit ACE2 interagiert, sowohl in der "geschlossenen" als auch in der "offenen" Position gleichermaßen abschirmen/schützen (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523240/). Es ist bekannt, dass die Einfügung einer zusätzlichen Glykankette auf S in SC-2 die zugrunde liegenden Polypeptidepitope wirksam maskieren kann. Es wurde gezeigt, dass die *in vitro*-Entweichung von SC-2 aus hochneutralisierendem COVID-19-Rekonvaleszenzplasma die Einfügung eines neuen Glykan-Sequons in die N-terminale Domäne von S als einen Mechanismus einschließt, der eine vollständige Resistenz gegen Neutralisierung bewirkt. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781313/).

Andererseits würde die O-Glykosylierung der S-RBD nicht verhindern, dass die S-RBM mit dem ACE2-Rezeptor interagiert, wenn sich die RBD in der offenen Konformation befindet, da sie die AK-Bindung an die konservierte Stelle der S-NTD verstärkt. Dies würde für SC-2-Virionen gelten, die sich im ObRT frei bewegen (d. h. nicht durch DCs zurückgehalten werden). Daraus folgt, dass die O-Glykosylierung von S-RBD durchaus in der Lage ist die antikörperabhängige Verstärkung des viralen Eintritts in die Epithelzellen des ObRT zu fördern (siehe Abb. 5; rechtes Feld). Dies bedeutet, dass aufgrund der Abschirmung der neutralisierenden Epitope, die in der gesamten variablen Antigenregion der RBD enthalten sind, potenziell neutralisierende AK, die durch eine frühere Durchbruchinfektion oder durch eine erneute Impfung mit einem aktualisierten C-19-Impfstoff auf S(Omikron)-Basis induziert wurden, nicht mehr an die S-RBD binden können und daher eine starke Bindung von infektionsfördernden AK an die S-NTD ermöglichen würden. Aufgrund der großen AK-vermittelten Verstärkung der Infektion könnte die S-RBM der freien Newco-Virionen an den ACE2-Rezeptor auf epithelialen Zielzellen mit einer Affinität binden,

die im Bezug auf ACE2 hoch genug ist um breit neutralisierende AK bei der Bindung an die S-RBM auf den Newco-Varianten zu verdrängen (https://www.nature.com/articles/s41586-021-04386-2).

Folglich kann man mit Fug und Recht davon ausgehen, dass eine verstärkte O-Glykosylierung am N-terminalen Ende der RBD zwar nicht als Folge des Immundrucks auf Populationsebene auf S-assoziierte neutralisierende Epitope (siehe oben) auftritt, aber dennoch Newco-Varianten mit der Fähigkeit ausstattet, potenziell breit neutralisierenden Antikörpern zu widerstehen, die durch eine frühere Durchbruchsinfektion mit Omikron oder durch eine Auffrischungsimpfung mit einem S-basierten C-19-Impfstoff ausgelöst wurden.[17]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die O-glykosylierten Newco-Varianten ideal dafür geeignet sind, dem selektiven Immundruck entgegenzuwirken, der von der geimpften Bevölkerung auf die konservierte "verstärkende" Domäne von NTD ausgeübt wird, und dadurch eine ADEI-unterstützte Verstärkung von ADED bei den Geimpften zu ermöglichen und eine vollständige Resistenz gegen potenziell neutralisierende AK zu verleihen, die zuvor durch eine Durchbruchinfektion mit Omikron oder durch eine erneute Impfung mit einem aktualisierten fremdzentrierten C-19-Impfstoff ausgelöst wurde.

Die Auswirkungen der O-Glykosylierung auf die Immunpathogenese potenzieller Newco-Varianten in hochgeimpften Populationen sind in Abb. 4 zusammengefasst und in Abb. 6 detaillierter dargestellt.

Wie können Newcos die Ausweitung der O-verknüpften Glykosylierung berücksichtigen, um sicherzustellen, dass ADEI durchgängig mit einer erhöhten viralen Virulenz bei Impflingen einhergeht?

Da man davon ausgeht, dass die Bindung der infektionsverstärkenden Stelle der NTD durch spezifische infektionsverstärkende Anti-NTD-AK die *Trans*-Infektion durch eng begrenzte, an wandernde DCs gebundene Virionen behindert, wäre es für das Virus wichtig, eine Glykosylierungsstrategie zu verwenden, die die Bindung der infektionsverstärkenden Anti-NTD-AK an die entsprechenden Epitope so dämpft, dass seine "*Trans*-Infektiosität" wiederhergestellt wird. Glykosit-Mutationen sollten jedoch nicht die Konformation der verstärkenden Stelle selbst beeinträchtigen, da dies Anti-NTD-AK daran hindern würde, die offene RBD-Konformation auf freien Virionen zu induzieren, die der Schlüssel zur Induktion einer verstärkten Erkennung von ACE2-Rezeptoren durch RBD und damit entscheidend für die Aufrechterhaltung eines hohen Infektionsgrades ist.

Diese Herausforderung könnte durch eine Erweiterung der Glykosylierung auf einem anderen konservierten Teil von S gelöst werden, der die spezifischen infektionsfördernden Epitope auf NTD abschirmen kann, ohne die Konformation von NTD zu verändern. Es wurde berichtet, dass die S-RBD eng mit der S-NTD einer benachbarten Kette gepackt wird, wenn die RBD-Domänen in geschlossener Position gehalten werden (wie es der Fall ist, wenn das Virus an DCs adsorbiert wird) [https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jpclett.0c01431]. Es ist daher verlockend, vorzuschlagen, dass eine zusätzliche Glykosylierung an der RBD stattfinden sollte. Aufgrund der geschlossenen Position der RBD, wenn das Virus an DCs gebunden ist, könnte die ortsspezifische Glykosylierung auf der RBD die spezifische konservierte infektionsfördernde Domäne innerhalb der NTD abschirmen und dadurch

[17] Aktualisierte Impfstoffe würden den genetischen Code (im Falle von gentechnisch hergestellten Impfstoffen) oder die Sequenz (im Falle von proteinbasierten oder inaktivierten Impfstoffen) des varianten S-abgeleiteten Polypeptids enthalten, das jedoch im zirkulierenden Newco abgeschirmt wäre. Bei Impfstoffen mit konjugierten Glykanen, die auf O- oder N-Glykositen abzielen, besteht natürlich die Gefahr, dass sie eine Autoreaktivität auslösen. Es ist nicht auszuschließen, dass eine abnormale (d. h. unzureichende) Aktivierung von DCs durch genetische Impfstoffe auf S-Basis aufgrund der starken Antigenpräsentation von aus SC-2 abgeleiteten Glykopeptiden bereits solche Autoimmunreaktionen auslöst.

verhindern, dass infektionsfördernde AK binden und Konformationsänderungen induzieren, was, wie oben erläutert, die fusogene Umlagerung von S behindern würde, die normalerweise durch die Gangliosid-bindende Domäne der NTD erleichtert wird (siehe Abb. 5; linke Seite). Dies könnte eine Hemmung der *Trans*-Infektion von wandernden DCs zu entfernten Zielgewebezellen verhindern und somit eine systemische Verbreitung der Infektion ermöglichen, während die infektionsfördernden AK weiterhin an freie Virionen binden können, um ADEI zu vermitteln (siehe Abschnitt unten): Könnte die O-gebundene Glykosylierung auch eine Resistenz gegen die C-19-Impfstoffe ermöglichen?).

Um jedoch die Interaktion zwischen RBM und ACE2 so wenig wie möglich sterisch zu behindern, sollte die Glykosylierung in einem möglichst großen Abstand zum RBM stattfinden. Interessant ist, dass zwei prädiktive O-gebundene Glykosylierungsstellen am N-terminalen Rand der RBD gemeldet wurden, eine an Threonin 323 und eine an Serin 325. Die Funktion dieser vorhergesagten O-verknüpften Glykane ist noch nicht geklärt. Die O-verknüpfte Glykosylierung konnte nur in Spuren nachgewiesen werden, was darauf hindeutet, dass die O-verknüpfte Glykosylierung in dieser Region minimal ist, wenn die Struktur nativ-ähnlich ist (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366695/). Es ist verlockend zu spekulieren, dass - in Verbindung mit den beiden benachbarten N-Glykan-Ketten (N331 und N343) - die O-verknüpften Glykosylierungsstellen SC-2 mit reichlich Flexibilität ausstatten, um seine pathogene Kapazität zu steigern, falls eine verringerte Ausscheidung und unzureichende Virulenz (d. h. weniger Fälle von systemischen Erkrankungen) den Lebenszyklus des Virus bedrohen würden (d. h. als Ergebnis des Immundrucks, der durch die infektionsfördernden Anti-NTD-AK ausgeübt wird). Diese Kapazität ließe sich durch eine verstärkte Belegung der O-verknüpften Glykane leicht erweitern. Im Falle einer starken Behinderung der "*Trans*-Infektion" könnte das Ausmaß der O-Glykosylierung an den prädiktiven Stellen als Reaktion auf die natürliche Selektion allmählich zunehmen, und zwar auf der Grundlage eines Fitnessvorteils, der im Zusammenhang mit dem Immundruck durch die Verstärkung der Anti-NTD-AK erzielt wird. Die O-Glykosylierung am N-terminalen Ende der RBD schirmt wahrscheinlich die Bindungsstelle für diese verstärkenden AK ab, wenn sich die RBD im geschlossenen Zustand und damit in engem Kontakt mit der Region befindet, die die verstärkenden Epitope umfasst.[18] Dies bedeutet, dass eine wichtige Hinzufügung von Glykositen zur RBD die Konformation der NTD beeinflussen könnte. So wurde zum Beispiel berichtet, dass Veränderungen in der N-Glykosylierung der NTD die Konformationsdynamik der RBD beeinflussen (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523240/pdf/oc0c01056.pdf). Ebenso ist zu erwarten, dass eine dichter glykosylierte RBD Konformationsänderungen in der NTD induziert, wenn die RBD durch die Lektin-vermittelte Bindung des Virus an DCs in der geschlossenen Konformation stabilisiert wird. Da bekannt ist, dass die NTD die Konformationsdynamik der RBD über N-gebundene Glykositenketten moduliert (https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jpclett.0c01431; https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.abb2507), würde eine strukturelle Veränderung der NTD das Risiko bergen, dass sie die offene Konformation der RBD nicht mehr auslöst und dadurch die Möglichkeit der Kontaktfläche der RBD-Region (d. h. RBM) zur Interaktion mit dem ACE2-Rezeptor verringert.[19]

Je höher die Glykosylierungsdichte ist, desto größer ist das Risiko, dass das Glykanschild nicht mehr optimal mit der Konformation der NTD gepaart ist, die für eine optimale fusogene Kapazität erforderlich ist. Da eine durch strukturelle Glykosylierung induzierte Umstrukturierung von NTD die *Trans*-Infektion

[18] In der "geschlossenen" Position tragen die O-glykosylierten Ketten wahrscheinlich zur Interaktion des N-Glykanflecks mit den an der DC-Oberfläche exprimierten C-Typ-Lektinen bei und würden so zur Stabilisierung der "geschlossenen" Position beitragen.

[19] So wurde beispielsweise berichtet, dass NTD-assoziierte Glykane (d. h. N165 und N234) die Konformationsplastizität der RBD modulieren (https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acscentsci.0c01056).

des an DCs gebundenen Virus behindern könnte, wäre es sinnvoll, dass das Virus auf natürliche Weise Aminosäuremutationen innerhalb der variablen Region von NTD auswählt, um die fehlende Fähigkeit von NTD, eine fusogene Umstrukturierung von S zu induzieren, zu kompensieren und so eine *Trans*-Infektion zu ermöglichen. Dies sollte durchaus machbar sein, da berichtet wurde, dass der Konformationszustand der RBD weitgehend von den Regionen um die Epitope abhängt, die von den infektionsverstärkenden Antikörpern erkannt werden (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142859/pdf/main.pdf). Daher kann man mit Fug und Recht davon ausgehen, dass der *Immundruck*, der auf die einzige konservierte verstärkend wirkende Stelle (Enhancementstelle) innerhalb der NTD ausgeübt wird, letztlich zu einem *sterischen Druck* auf die *variablen* Antigenstellen innerhalb der NTD führen würde, die sich um die verstärkend wirkenden Stellen herum befinden. Dies führt wahrscheinlich zum selektiven Einbau einer bestimmten Anzahl von Aminosäuremutationen innerhalb dieser hochvariablen Domänen von NTD, um zu verhindern, dass die zunehmende Glykosylierungsdichte der O-gebundenen Stellen auf der RBD die Fähigkeit von NTD beeinträchtigt, die fusogene Umlagerung von S beim Kontakt von DC-beladenen Virionen mit entfernten gewebeansässigen Zielzellen auszulösen.

Zusammenfassend (siehe auch Abb. 5; linkes Feld):

- AK-vermittelter *Immundruck* auf die konservierte Verstärkungsstelle innerhalb der S-NTD treibt die natürliche Selektion der verstärkten O-Glykosylierung auf der S-RBD an
- Der sterische Druck, der durch die verstärkte O-Glykosylierung der S-RBD ausgeübt wird, treibt die natürliche Selektion von Aminosäuremutationen innerhalb der variablen Regionen der S-NTD an
- Der durch AK vermittelte Immundruck, der auf die Epitope innerhalb der konservierten, die Infektion verstärkenden NTD-Stelle ausgeübt wird, führt letztlich zu einem *sterischen Druck* auf die variablen Epitope, die sich um die konservierten Epitope herum befinden, die von den infektionsverstärkenden AK erkannt werden
- Selektive Aminosäuremutationen werden das Virus in die Lage versetzen, den Populationsimmunitätsdruck zu überwinden, der auf seine Fähigkeit ausgeübt wird, entfernte Wirtsgewebezellen zu infizieren (d. h. systemische Krankheiten zu verursachen).

Da die evolutionäre Variabilität von NTD höher ist als die des restlichen S (https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020 .02112/full), kann davon ausgegangen werden, dass die Epitope um die konservierten, infektionsfördernden Epitope herum noch reichlich Kapazität haben, um sich durch Aminosäuremutationen weiterzuentwickeln, die es ermöglichen, den negativen Auswirkungen der O-Glykosylierungs-vermittelten Konformationsänderungen in NTD auf dessen Fähigkeit, eine fusogene Umlagerung von S auszulösen, entgegenzuwirken (d. h. die "*Trans*-Infektiosität" des Virus auf der Ebene des UnRT und möglicherweise anderer entfernter Organe wiederherzustellen).

Auf der Grundlage der obigen Ausführungen kann man mit Fug und Recht davon ausgehen, dass ADEI im ObRT als Folge einer unzureichenden Virusneutralisierungskapazität die Menge infektiöser SC-2-Virionen, die von den im Schleimhautgewebe an der Eintrittspforte des Virus ansässigen DCs abgefangen und zurückgehalten werden, dramatisch erhöhen würde und somit das Reservoir, aus dem das infektiöse Virus in verschiedene entfernte Organe überschwappen kann, um ADED im UnRT auszulösen, sobald die *Trans*-Infektionsbarriere aufgehoben wurde, dramatisch vergrößern würde. Es ist verlockend zu vermuten, dass die O-Glykosylierung der RBD diese Barriere aufheben kann. Der zusätzliche Einbau einer oder mehrerer Aminosäuremutationen in einem (hoch) variablen Teil der NTD, der an die verstärkende Domäne angrenzt, gilt als elegante und wirksame Strategie, die es O-glykosylierten Newco-Varianten

ermöglicht, eine optimale *Trans*-Infektiosität wiederherzustellen und ADEI-vermittelte ADED zu ermöglichen.

Es ist durchaus denkbar, dass eine höhere O-Glykosylierungsdichte auf der RBD sogar die *Trans*-Infektion in Geimpften verstärken könnte (d. h. durch Zusammenschluss mit dem Cluster von N-Glykanen, die von DC-Oberflächen-exprimierten C-Typ-Lektinen rekrutiert werden, und somit die virale Bindung an die ObRT-ansässigen DCs verstärken) und sogar die *Trans*-Fusion zwischen virusinfizierten und nicht infizierten Zellen in entfernten Zielorganen (d. h., durch Förderung der Interaktion zwischen oligomannoyslierten Glykanen auf S, die an der Oberfläche von SC-2-infizierten Zellen exprimiert werden, und Glykan-bindenden Determinanten auf nicht-infizierten Nachbarzellen). Daher liegt die Vermutung nahe, dass eine ortsspezifische O-Glykosylierung auf der RBD nicht nur die virale *Trans*-Infektion und *Trans*-Fusion *wiederherstellen* würde (d. h. durch Verhinderung der Bindung der infektionsfördernden Antikörpern), sondern dass sie die virale *Trans*-Infektion und *Trans*-Fusion sogar noch verstärken und damit die Wahrscheinlichkeit einer systemischen C-19-Erkrankung erhöhen könnte. Dies wird den Schweregrad der ADEI-vermittelten ADED nur noch verstärken.

Es ist daher anzunehmen, dass eine reichlich vorhandene O-verknüpfte Glykosylierung SC-2 bei Geimpften hochvirulent machen könnte und sie daher sehr anfällig für schwere systemische Erkrankungen machen könnte.

Welche Auswirkungen hätte eine ortsspezifische O-Glykosylierung auf die phänotypischen Merkmale des Virus?

Aus Sicht der viralen Evolution sollte es immer eine starke Selektion zugunsten des Schutzes einer Region geben, die für den viralen Lebenszyklus entscheidend ist. Durch die Ausweitung der Glykosylierung des N-terminalen Endes seiner RBD könnte SC-2 die S-NTD vor Anti-NTD-AK schützen, die eine *Trans*-Infektion (durch DC-gebundene Virionen) "neutralisieren", und gleichzeitig die S-RBD vor Anti-RBD-AK schützen, die eine Infektion (durch freie Virionen) "neutralisieren". Dies würde zu einer erhöhten Virulenz und Infektiosität des Virus bei den Geimpften führen und damit ihr Risiko, an ADED zu erkranken, erhöhen.

Ich gehe davon aus, dass die natürliche Selektion einer verstärkten (enhanced) Belegung von nur wenigen vorhergesagten O-Glykosylierungsstellen am N-terminalen Ende von S-RBD für an DCs gebundene Virionen bereits ausreichen würde, um den hohen Immundruck zu überwinden, der durch die impfstoffinduzierten verstärkenden AK auf S-NTD ausgeübt wird, während dieselben AK freie Virionen mit einer noch höheren Infektiosität bei Geimpften ausstatten können (im Vergleich zu der durch Omikron erreichten Infektiosität).

Zusammenfassend, scheint es für die O-Glykosylierung der RBD perfekt möglich, nicht nur die Anforderungen für eine <u>verstärkte virale Infektiosität</u> durch Abschirmung gegen potenziell virusneutralisierende, durch den Impfstoff induzierte AK zu erfüllen (wodurch ein hohes Maß an Bindung infektionsfördernder AK an die konservierte Antigenstelle auf dem S-NTD sichergestellt wird), sondern auch für eine <u>verstärkte *Trans*-Infektion und Anfälligkeit des O-glykosylierten S-Proteins für fusogene Umlagerung</u> durch Abschirmung gegen genau dieselben infektionsverstärkenden AK (wodurch diese AK daran gehindert werden, an die konservierte antigene Stelle auf S-NTD zu binden). Geimpfte, die Newco-

Varianten ausgesetzt sind, hätten daher ein hohes Risiko für ADEI-vermittelte ADED.

Mit anderen Worten: Die O-Glykosylierung am N-Terminus der RBD fördert wahrscheinlich die ACE2-abhängige, durch Anti-NTD-AK vermittelte Virus-Zell-Fusion und führt so zu immer mehr Fällen von ADEI bei Geimpften, was zu mehr und mehr Fällen von ADED im geimpften Teil der Bevölkerung führen würde, da ADEI wahrscheinlich die ACE2-unabhängige, durch Anti-NTD-AK vermittelte Verstärkung der Zell-Zell-Fusion auslöst. Dies steht in völliger Übereinstimmung mit den überwältigenden Belegen aus der Literatur, dass die virale Glykosylierung die Fähigkeit hat, sowohl die virale Infektiosität als auch die virale Virulenz zu modulieren und eine Resistenz gegen AK zu ermöglichen, die einen Immundruck ausüben, jedoch auf eine Art und Weise, die eine Virusinfektion nicht verhindert oder die Virusübertragung blockiert (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579213/; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781313/).

Wie würden sich die O-glykosylierten Newcos in einer stark geimpften Bevölkerung entwickeln und welche Auswirkungen hätten sie auf die individuelle und öffentliche Gesundheit?

Aus der oben erörterten Evolutionsdynamik wird bereits ersichtlich, dass ein erhöhter Immundruck auf Populationsebene auf die konservierte, verstärkende NTD-Stelle zu einer natürlichen Selektion von reichlicher glykosylierten und daher virulenteren und infektiöseren Varianten führen wird. Da die O-Glykosit-Mutationen sowie die erforderlichen begleitenden Aminosäure-Mutationen innerhalb der variablen Domänen der NTD mit dem stetig zunehmenden Immundruck der geimpften Population auf die konservierte, infektionsfördernde NTD-Stelle Schritt halten müssten, würden sowohl die Virulenz als auch die Infektiosität der natürlich ausgewählten Varianten stetig zunehmen. Infektiösere und virulentere Newco-Varianten, die einen Fitnessvorteil gegenüber Omikron haben, würden sukzessive durch andere Newco-Varianten mit einem noch höheren Grad an Infektiosität und Virulenz und somit mit einem noch höheren Fitnessvorteil im Kontext einer hoch geimpften Population ersetzt. Mit jedem infektiöseren und virulenteren selektierten Newco würde die Zahl der Infektionen, die zu schweren Erkrankungen und zum Tod führen, allmählich, aber rasch zunehmen, während die entsprechenden Fitnessintervalle immer kürzer würden (siehe Abb. 7). In stark geimpften Ländern würden sich die Wellen rasch aufeinander aufbauen und schließlich zu einer massiven Welle schwerer Morbidität und Todesfälle führen, die so lange andauern könnte, wie die Prävalenz erhöhter "infektionsfördernder" Antikörpertiter in diesen Bevölkerungsgruppen und damit ihre Anfälligkeit für Virusinfektionen und die Häufigkeit von Übertragungsereignissen zunimmt.

In einer hochgradig geimpften Bevölkerung, die ständig SC-2-Varianten ausgesetzt ist, die sich ständig verbessern, um dem Druck des Immunsystems auf die Virulenz des Virus zu entkommen, werden ein erhöhter Schweregrad der Erkrankung und eine erhöhte Ansteckungsfähigkeit unweigerlich miteinander verbunden sein. Dies würde bereits darauf hindeuten, dass bei steigendem Druck des Immunsystems der Bevölkerung auf die Virulenz des Virus (d. h. auf die virale *Trans*-Infektiosität) die Fälle von C-19-Erkrankungen nicht nur zahlenmäßig, sondern auch in ihrem Schweregrad rasch zunehmen würden. Es deutet auch darauf hin, dass diese dramatische Evolution des Virus nur dann gestoppt werden kann, wenn der Immundruck auf Populationsebene durch die infektionsfördernden AK abnimmt. Wenn wir es der Natur überlassen, kann dies nur geschehen, wenn die geimpfte Population infolge der erhöhten Virulenz des Virus in der geimpften Population schrumpft.

Unter dem Gesichtspunkt der individuellen Gesundheit liegt es auf der Hand, dass die Anfälligkeit von Geimpften, an ADEI-vermittelter ADED zu erkranken, mit der zunehmenden Verbreitung von Newcos zunehmen würde.

Wie lange wird es dauern, bis mehr pathogene SC-2-Varianten dominant werden?

Da Omikron-Subvarianten offenbar noch dabei sind, ihre infektionsfördernde Fähigkeit zu verbessern, und da die Auswahl der geeigneten Kombination von O-Glykosit-Mutationen auf RBD und Aminosäure-Mutationen innerhalb von NTD einige Zeit in Anspruch nehmen kann, kann man davon ausgehen, dass es noch "einige Zeit" dauern wird, bis die ersten Newcos auftauchen. Es gibt jedoch mehrere Gründe, die mich zu der Annahme veranlassen, dass sich das Virus nun rasch zu Varianten entwickeln wird, die sowohl hoch infektiös als auch hoch virulent sind. Mit anderen Worten: Ich gehe davon aus, dass die Zeitspanne, in der eine erste, virulentere Variante das Tal der Fitness durchquert und beginnt, Omikron zu verdrängen, recht kurz ist (d. h. innerhalb von 2 Monaten nach dem Datum dieses Artikels).

Warum?

Erstens scheint es viel Raum für zusätzliche O-verknüpfte Glykosylierung auf dem Spike-Protein von SC-2 zu geben (auch ohne Einbeziehung des Großteils der RBD). Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass dichtere O-Glykosylierungsmuster auf der RBD anfänglich nur sehr wenige Aminosäureänderungen in der hochvariablen NTD-Domäne erfordern würden, um den sterischen Druck zu kompensieren, der durch die frühe RBD-Glykosylierung auf die *Trans*-Infektionskapazität des Virus ausgeübt wird.
Aber selbst der Einbau einer wachsenden Zahl geeigneter Aminosäuremutationen, die die RBD-Glykosylierung ermöglichen, scheint nicht sehr problematisch zu sein, da sich die Mutationen aufgrund häufigerer Rekombinationsereignisse und der Übertragung sowohl zwischen als auch innerhalb von Spezies nun recht schnell ansammeln könnten. Da die artenübergreifende Übertragbarkeit offenbar durch die Erhaltung der RBM bestimmt wird (d. h. ein Motiv, das eine begrenzte Anzahl von Aminosäuren umfasst, die für eine effiziente Bindung von SC-2 an den ACE2-Rezeptor wesentlich sind), kann SC-2 (einschließlich Omikron) mehrere verschiedene Tierarten infizieren (https://bmcresnotes.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13104-020-05242-8.pdf). Dies deutet bereits darauf hin, dass umgekehrte Zoonoseereignisse jetzt häufiger auftreten (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170221001805). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass Omikron neue und noch größere SC-2-Reservoirs in Tieren anlegen wird. Aber gerade auch die geimpfte menschliche Bevölkerung dient nun zunehmend als wichtiges Reservoir für das Virus, da eine hohe Prävalenz von erhöhten nicht-neutralisierenden Impfantikörpern eine anhaltende Anfälligkeit für Infektionen und deren Übertragung bei Geimpften vermittelt (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1). Mit anderen Worten: Das Virus hat reichlich Gelegenheit, sich zu vermehren und zu übertragen und somit zu mutieren und zu rekombinieren. Damit verfügt das Virus über ein wachsendes Arsenal an Mutationen, aus dem es auswählen kann.

Darüber hinaus ermöglicht das hohe Maß an Konformationsplastizität sowohl der NTD als auch der RBD (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962585/; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953435/; https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acscentsci.0c01056) wahrscheinlich verschiedene Kombinationen

von O-Glykosit-Mutationen in der RBD und Aminosäuremutationen in der NTD, die alle der natürlichen Selektion für eine verbesserte Virulenz in Verbindung mit einer höheren Infektiosität entsprechen. Die Auswahlkriterien für lebensfähige Mutationen in der NTD potenzieller Newcos sind nicht sehr streng, da es wahrscheinlich ist, dass mehrere verschiedene Aminosäuremutationen oder eine Kombination davon die Konformationsänderung der NTD ausgleichen können, die durch die O-Glykosylierung der RBD ausgelöst wird, wenn diese in der geschlossenen Position stabilisiert ist. Nicht zuletzt würde der Selektionsdruck auf RBD zur Erhaltung der von Omikron ausgewählten kritischen Aminosäuremutationen mit zusätzlicher O-Glykosylierung von RBD wahrscheinlich nachlassen und könnte vollständig aufgehoben werden, da dieser Teil von S für den Lebenszyklus von Newco-Varianten nicht mehr entscheidend wäre. Dies bedeutet, dass Newco-Varianten wahrscheinlich durch ein erhebliches Maß an antigener Variabilität sowohl von S-NTD als auch von S-RBD gekennzeichnet sein werden.

Auf der Grundlage der obigen Überlegungen lässt sich vorhersagen, dass die natürliche Selektion adäquater Newco-Varianten nicht nur schnell erfolgen wird, sondern dass eine adäquate Selektion in hoch geimpften Populationen weltweit auch völlig unabhängig davon stattfinden könnte. Unabhängig von der Variabilität ihrer Antigenkonstellation (die je nach geografischem Ort ihres Auftretens recht unterschiedlich sein könnte) würden sich ausgewählte Newcos in allen hoch geimpften Populationen, die derzeit Omikron ausgesetzt sind, gleich gut verbreiten. Dies liegt daran, dass ihre Infektiosität für diese Populationen nicht durch die erhöhte Antigenvariation in der nicht konservierten RBD- und NTD-Region beeinträchtigt würde (siehe oben). Es ist in der Tat offensichtlich, dass diese Variabilität weder die Bindung der infektionsfördernden Anti-NTD-AK an die konservierte Antigenstelle von NTD noch die Bindung der konservierten RBM an ACE2 beeinträchtigen würde.

In der Zwischenzeit könnten mehrere neue Varianten durch aktive Rekombination oder Reassortierung entstehen, die sich aus Koinfektionen und/oder der weiteren Evolution bei Tierarten ergeben. Obwohl regelmäßig neue Virusvarianten identifiziert werden, von denen einige Merkmale anderer, sehr ausgeprägter Varianten aufweisen (z. B. Deltacron, Combicron,...), wird keine von ihnen eine Chance haben, die neuen, hochinfektiösen Omikron-Subvarianten zu verdrängen, wenn sie nicht die oben erläuterten Auswahlkriterien erfüllen.

Zusammenfassend sage ich voraus, dass im Kontext des derzeit vorherrschenden Immundrucks auf Bevölkerungsebene, der durch infektionsverstärkende Anti-NTD-AK ausgeübt wird, die Wahrscheinlichkeit, dass sich immer mehr Varianten der Immunflucht in hochgeimpften Bevölkerungsgruppen immer schneller ausbreiten und bei Geimpften ein hochinfektiöses und zunehmend virulentes Verhalten zeigen, jetzt dramatisch zunimmt.

Warum verursachen O-glykosylierte Newcos bei gesunden, *nicht geimpften* Personen nur asymptomatische bis leichte Infektionen?

Mehrere umhüllte Viren (einschließlich CoV) sind mit Kohlenhydraten dekoriert, die von Wirtszellen synthetisiert und mit "eigenen" Zuckern (z. B. Sialinsäure) versehen werden. Diese werden von Sialinsäure-bindenden Immunglobulin-ähnlichen Lektinen (Siglecs) erkannt, die auf der Oberfläche von Zellen des angeborenen Immunsystems exprimiert werden, die dieses Signal nutzen, um entzündliche Immunmediatoren (z. B. Zytokine) zu produzieren. Die auf dem S-Protein und anderen viralen Glykoproteinen freiliegenden Glykane wurden von der Glykosylierungsmaschinerie des Wirts

synthetisiert und sind daher Eigenglykane. Diese vom Körper des Wirts selbst stammenden (self-derived) viralen Glykane werden vom Virus als elegante Strategie genutzt, um virale Peptide, die nicht von ihm selbst stammen, zu maskieren und somit die Immunantwort des Wirts abzuschirmen. Es ist wichtig zu beachten, dass das S-Protein eine beträchtliche Anzahl von "veränderten" oder "selbstähnlichen" Glykosylierungsmustern enthält, da sich die Verarbeitung von S-Glykanen stark von der Verarbeitung von Wirtsglykoproteinen unterscheiden kann, wie z. B. durch das Vorhandensein mehrerer S-assoziierter Glykosylierungsstellen, die beträchtliche Mengen an Glykanen vom Oligomannose-Typ enthalten (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199903/). Ebenso können "selbstähnliche" Glykanmuster von BCRs auf B1a-abgeleiteten angeborenen Effektorzellen erkannt werden. Es ist daher nicht überraschend, dass SC-2 und andere umhüllte Viren, die glykosylierte Proteine auf ihrer Oberfläche tragen, von angeborenen B1a-Zellen erkannt werden können (https://www.nature.com/articles/s41435-020-0105-9.pdf). Man geht davon aus, dass die Aktivierung dieser Zellen ihre Produktion von polyreaktiven natürlichen (ich bevorzuge den Begriff: "angeborenen") Antikörpern mit relativ geringer Affinität anregt, die in erster Linie dem polymeren IgM-Isotyp angehören. Dadurch könnten sie die durch NK-Zellen vermittelte Abtötung virusinfizierter Zellen erleichtern, die in einem frühen Stadium der Infektion und direkt an der Eintrittspforte (d. h. dem ObRT) selbstähnliche Glykanmuster auf ihrer Oberfläche aufweisen. In Übereinstimmung mit dem epigenetischen Mechanismus der Anpassung des angeborenen Immunsystems an veränderte Umwelteinflüsse und der instruktiven Rolle der BCR-Signalübertragung bei der Entwicklung von B1a-Zellen (https://www.nature.com/articles/s41577-020-0285-6.pdf; https://www.jimmunol.org/content/204/1 Supplement/241.3; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943138/pdf/nihms934113.pdf) ist es höchst plausibel, dass B1a-Zellen des angeborenen Immunsystems nach ihrer Aktivierung infolge einer viralen Exposition angewiesen werden können, sich umzuprogrammieren und ihre funktionelle Aktivität zu verbessern ("Training"), um Veränderungen in selbstähnlichen Glykosylierungsmustern, die durch Mutationen von O-glykosylierten Stellen verursacht werden, zu erkennen und sich an sie zu erinnern. Da die zusätzlichen O-Glykoside ebenfalls vom Glykosylierungsapparat des Wirts synthetisiert werden, kann davon ausgegangen werden, dass die Effizienz der Erkennung des auf der Oberfläche von S exponierten Gesamtglykanmusters durch den Einbau zusätzlicher O-Glykosit-Mutationen nicht beeinträchtigt wird. Im Gegenteil, ich postuliere, dass die oben beschriebene Veränderung des selbst abgeleiteten Glykosylierungsmusters auf S nur die Aktivierung und langfristige funktionelle Umprogrammierung von selbsterkennenden angeborenen Immunzellen fördert, um relevante angeborene polyreaktive IgMs mit erhöhter Affinität für die neuen O-glykosylierten Varianten bereitzustellen. Dies würde nicht nur die Schutzwirkung dieser AK gegen das Virus verbessern, sondern auch ihre Fähigkeit, mit potenziell erworbenen, die Infektion verstärkenden S-spezifischen Antikörpern zu konkurrieren. Es wird daher angenommen, dass ein Training des angeborenen Immunsystems die Immunantwort auf nachfolgende CoV-Infektionen effektiver macht. Dieses Postulat scheint durch die kürzlich von der UK Health Security Agency (UKHSA) veröffentlichten Daten bestätigt zu werden, die zeigen, dass die Wirksamkeit der Impfung in fast allen Altersgruppen inzwischen stark negativ ist (https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-weekly-surveillance-reports). Interessant ist, dass zumindest ein Forscherteam zu erkennen scheint, dass angeborene, polyreaktive AK mit Anti-NTD-AK um die Bindung an die infektionsfördernde Stelle auf NTD konkurrieren können. Sie erklären wörtlich:

"Es ist bemerkenswert, dass nicht infizierte Personen AK besitzen, die die infektionsfördernde Stelle auf der NTD erkennen, wenn auch mit recht geringer Häufigkeit. Da die Epitope der verstärkenden AK geladene Reste enthalten, ist es möglich, dass die Bindung an die NTD durch polyreaktive AK vermittelt wird. Serumantikörper gegen die infektionsfördernde Stelle banden sich jedoch nicht an die RBD-Trans-

*Fektanten, was darauf hindeutet, dass die Bindung spezifisch für die infektionsfördernde Stelle war" (*https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421006620*).* Diese Autoren stellten auch fest, dass nicht infizierte Personen sowohl die Wildtyp- als auch die Mutanten-NTD erkennen können. Da infektionsverstärkende AK hochspezifisch sind, ist die Erkennung der infektionsverstärkenden Epitope bei nicht infizierten Personen als unspezifisch anzusehen, so dass ihre AK nicht als infektionsverstärkend gelten. Da AK-Epitope an der verstärkenden Stelle von NTD bei SC-2-Varianten, nicht aber bei CoVs im Allgemeinen konserviert sind (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421006620), würde eine Verstärkung der Infektion nicht mit unterstützenden (facilitating) Anti-NTD-AK auftreten, die als Folge einer früheren CoV-Infektion induziert wurden. Es wird jedoch angenommen, dass angeborene, polyreaktive AK mit einem breiten Spektrum von glykosylierten umhüllten Viren und sicherlich mit verschiedenen CoVs reagieren. Dies scheint durch die Beobachtung bestätigt zu werden, dass Anti-NTD-AK bei nicht infizierten Personen sowohl mit dem Wildtyp als auch mit der mutierten NTD reagieren können (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421006620).
Darüber hinaus kann sogar erwartet werden, dass in Abwesenheit von infektionsverstärkenden Anti-NTD-AK (d. h. bei nicht geimpften Personen) reichlich vorhandene O-gebundene Glykosite, die auf Sequons am N-terminalen Ende der RBD aufgepfropft sind, nicht mehr angemessen mit den Aminosäuremutationen zusammenwirken, die in die variable NTD-Region eingefügt wurden, um zu verhindern, dass die O-Glykosylierung die *Trans*-Infektion behindert. Ein Mangel an infektionsfördernden Anti-NTD-AK bei den Ungeimpften würde daher nicht nur die Infektiosität frei beweglicher SC-2-Virionen (einschließlich Newcos) im ObRT (im Vergleich zur viralen Infektiosität bei den Geimpften) vermindern, sondern auch die "*Trans*-Infektiosität" von SC-2-Virionen (einschließlich Newcos), die an wandernde DCs oder Lungenepithelzellen gebunden sind, schwächen. Es ist verlockend zu spekulieren, dass auch diejenigen, deren angeborenes Immunsystem geschwächt ist und/oder nicht ausreichend von dem epigenetischen "Training" ihrer angeborenen IgM-produzierenden B-Zellen profitiert hat, von dem Fehlen infektionsfördernder AK und der geringeren intrinsischen Virulenz profitieren würden, sofern sie nicht geimpft werden. Während Newco-Infektionen bei der überwiegenden Mehrheit der ungeimpften Personen völlig asymptomatisch verlaufen könnten, sind sie möglicherweise nicht in der Lage, eine schwere Krankheit zu verursachen, da die fehlende Bindung von verstärkenden Antikörpern die Akkommodation der O-Glykosit-induzierten Konformationsänderung und damit die fusogene Umstrukturierung des S-Proteins verhindert, das auf Virionen exprimiert wird, die an wandernde DCs gebunden sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen: Für die große Mehrheit der Ungeimpften dürfte der Preis, den sie für die Schulung ihrer angeborenen Immuneffektorenkapazität zahlen müssen, kaum über leichte bis mittelschwere Symptome der oberen Atemwege hinausgehen. Für diesen Teil der Bevölkerung könnten neue, stärker O-glykosylierte Varianten aufgrund ihrer stetig zunehmenden intrinsischen Abschwächung (wegen der zunehmenden O-Glykosylierung) sogar als verbesserte Ausgaben eines "abgeschwächten Lebendimpfstoffs" angesehen werden. Ihre verstärkte Abschwächung käme in der Tat nur bei ungeimpften Personen zum Tragen, da die schützende angeborene Immunkapazität der Ungeimpften durch die impfstoffvermittelte Immunisierung nicht beeinträchtigt wird. Dies deutet bereits darauf hin, dass die Wirksamkeit des C-19-Impfstoffs, die sich bereits negativ entwickelt hat, in allen Altersgruppen noch negativer ausfallen wird und dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Newcos bei Ungeimpften ADEI

verursacht.[20] Daher ist es höchst unwahrscheinlich, dass ungeimpfte Personen an ADED erkranken.

Warum können sich C-19-geimpfte Personen nicht mehr auf relevante angeborene Immunzellen verlassen, wenn zirkulierende Varianten gegen die neutralisierende Kapazität der impfenden AK resistent werden?

Neutralisierende Anti-S-AK haben eine hohe Affinität für SC-2, da sie in erster Linie auf immundominante Epitope innerhalb der S-RBD gerichtet sind. Aufgrund ihrer hohen Affinität können diese AK angeborene polyreaktive IgM-AK, die selbstähnliche Glykane auf der Oberfläche von CoV erkennen, leicht verdrängen. Wenn es eine ausreichende Übereinstimmung zwischen den immundominanten RBD-Epitopen und den impfstoffinduzierten AK gibt, stellt dies kein Problem für die Kontrolle der viralen Infektion und Verbreitung dar. In Ermangelung einer ausreichenden virusneutralisierenden Kapazität der impfstoffinduzierten AK (aufgrund der Resistenz des Virus gegen potenziell neutralisierende Anti-S-AK) können diese angeborenen polyreaktiven IgM-AK jedoch durch nicht neutralisierende, infektionsfördernde Anti-NTD-AK verdrängt werden, die von allen S-basierten C-19-Impfstoffen gleichermaßen ausgelöst werden (siehe Abb. 3). Da die verstärkende NTD-Stelle relativ konserviert ist (d.h. von allen verschiedenen SC-2-Varianten geteilt wird), werden die verstärkenden AK bei einer erneuten Exposition mit neuen Immunfluchtvarianten abgerufen und binden mit unverhältnismäßig hoher Affinität an S, wenn die Neutralisierungskapazität der Impf-AK gegenüber der zirkulierenden Variante gering ist. Wenn die Funktionsfähigkeit der relevanten angeborenen Immunzellen vor der Impfung nicht ausreichend trainiert wurde, um relevante polyreaktive IgM mit höherer Affinität zu produzieren, wird das infektiöse und pathogene Verhalten von SC-2 bei Geimpften weitgehend durch ihre impfstoffinduzierten verstärkten AK bestimmt, zumal diese durch die dominante Zirkulation der impfstoffresistenten Variante ständig verstärkt werden.

Lektionen der Natur

Viele CoV und Wirbeltiere haben gemeinsam ein gesundes Gleichgewicht zwischen Wirts- und Virusinteressen entwickelt, das langfristig, aber nicht unbedingt für immer, stabil ist. CoVs haben evolutionär stabile Strategien entwickelt, die eine Homöostase ermöglichen, so dass das Virus in der Lage ist, eine dauerhafte Beziehung zu menschlichen Wirten aufzubauen. Die Massenimpfung hat die Fähigkeit des Wirts, die Übertragung und Ausbreitung des Virus zu kontrollieren, tiefgreifend gestört, indem sie die stärkste (d. h. sterilisierende Immunität vermittelnde) und natürliche Verteidigungslinie des Wirts gegen CoV auf eine durch den Impfstoff induzierte Immunantwort verlagert hat, die - in vielen Fällen - nicht sterilisierend ist, wenn sie während einer Pandemie auftritt, und daher keine Herdenimmunität erzeugen und somit das Virus nicht kontrollieren kann. Dadurch wird verhindert, dass

[20] Ursprünglich war die Wirksamkeit des Impfstoffs nur bei älteren Altersgruppen (> 18 Jahre) negativ, wahrscheinlich weil ihre angeborenen AK besser darauf "trainiert" waren, selbstähnliche Glykanmuster auf umhüllten Viren zu erkennen, als die von jungen Kindern, deren angeborene AK eine geringere Affinität haben und daher leicht von infektionsverstärkenden Impf-AK verdrängt werden würden, die bekanntermaßen einen besseren Schutz gegen schwere Krankheiten bieten. Wie neuere Daten der UKHSA zeigen, können ungeimpfte Kinder jedoch die Ausbildung des angeborenen Immunsystems rasch aufholen, wenn sie dem Virus immer stärker ausgesetzt sind. Es wird angenommen, dass eine erneute Exposition gegenüber sich entwickelnden Virusvarianten eine langfristige funktionelle Umprogrammierung der angeborenen Immunzellen als Ergebnis ihrer Aktivierung auslöst und dadurch eine verbesserte Reaktion auf nachfolgende Infektionen ermöglicht. https://www.nature.com/articles/s41577-020-0285-6.

durch die Wechselwirkungen zwischen Virus und Wirt ein ausgewogenes Ökosystem entsteht, das die Persistenz des Virus in einer gesunden Population gewährleistet. Im Falle einer Pandemie einer akuten, selbstlimitierenden Infektion ist die Herdenimmunität eine unabdingbare Voraussetzung für die Beendigung der Pandemiephase und die Eindämmung des Virus in die Endemie. Dieser Zustand eines gesunden Gleichgewichts zwischen dem Wirt und dem Virus kann jedoch nicht erreicht werden, solange die Wirtspopulation massiv nicht sterilisierende Immunangriffe zur Bekämpfung des Virus einsetzt. In Ermangelung von Impfstoffen, die eine sterilisierende Immunität hervorrufen, besteht die einzige Immunstrategie, die eine Bevölkerung anwenden kann, um das Virus wirksam zu kontrollieren und zu verhindern, dass es sich zu dominanten Varianten entwickelt, die dem Immunsystem entkommen, darin, sicherzustellen, dass die Menschen ihre angeborene Immunabwehr bestmöglich nutzen (durch "Training" eines gesunden Immunsystems!), um den Großteil der Viruslast zu sterilisieren.

Bei den Personen, deren angeborene Immunität Schwierigkeiten hat, die CoV-Infektion zu bekämpfen, und die daher auf die Unterstützung durch kurzlebige, MHC-unbeschränkte zytotoxische CD8+ T-Zellen angewiesen sind, um das Virus zu beseitigen, werden S-spezifische AK induziert und bei der nächsten Exposition schnell abgerufen, um das angeborene Immunsystem bei der Bereitstellung einer sterilisierenden Immunität zu unterstützen.[21] Im Falle einer natürlichen Pandemie verfügen diese AK in der Tat über ausreichende Neutralisierungskapazitäten, um mit der nächsten Variante fertig zu werden, es sei denn, diese unterscheidet sich stark von der vorherigen (z. B. im Falle eines Antigenshifts). Folglich kann die sterilisierende Immunität gegen CoVs durch (trainierte) natürliche Immuneffektorzellen vermittelt werden (d. h. angeborene B1a-Zellen, die polyreaktives IgM produzieren, möglicherweise zusammen mit abgerufenen antigenspezifischen AK, die von B-Gedächtniszellen produziert werden).

Neutralisierende S-spezifische AK in Verbindung mit einem "Training" des angeborenen Immunsystems als direkte Folge der Exposition gegenüber dem sich entwickelnden Virus werden die sterilisierende Kapazität der natürlichen Immunabwehr des Wirts insgesamt stärken. Wenn diese Kapazität auf Bevölkerungsebene groß genug ist, geht die Pandemie in ein endemisches Stadium über, das durch eine sehr niedrige virale Übertragungsrate gekennzeichnet ist. Ist das Virus einmal endemisch, bleibt es so lange unter Kontrolle, wie der Infektionsdruck (der durch die asymptomatische Übertragung innerhalb oder zwischen den Arten entsteht) nicht groß genug wird, um die Immunabwehr eines (anfälligen) Teils der Bevölkerung zu durchbrechen. Wenn dies geschieht - auch wenn nur ein kleiner Teil der Bevölkerung betroffen ist - kann ein Ausbruch vor dem Hintergrund einer viralen Endemizität ausgelöst werden.

Da die Herdenimmunität eine starke angeborene Immunität als Grundlage erfordert und die Funktionsfähigkeit der relevanten angeborenen IgMs bei den Geimpften wahrscheinlich beeinträchtigt ist (selbst wenn die Impfstoffe „nicht mehr wirken“), sind die Chancen gering, dass eine stark geimpfte Bevölkerung eine sterilisierende Immunität erreicht, die die Übertragungskette unterbricht. Solange die erste Linie der angeborenen Immunabwehr der Bevölkerung gegen CoV unterdrückt ist, wird es ihr nicht gelingen, das Virus ausreichend zu zähmen, um es in die Endemie zu treiben und zu verhindern, dass es gefährlichere Varianten entwickelt, selbst wenn es vorerst überwiegend leichte Symptome verursacht. Es ist daher nicht unvernünftig zu postulieren, dass die natürliche Selektion auf der Grundlage von Fitness und Immundruck zu einer dominanten Ausbreitung von SC-2-Varianten führen wird, die die Pandemie so lange anheizen, wie eine Bevölkerung überwiegend aus Menschen besteht, deren angeborene Immunabwehr gegen CoVs (einschließlich aller SC-2-Varianten) zu schwach oder unterdrückt ist. Das

[21] Im Falle von CoV gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass zytotoxische T-Gedächtniszellen nach dem Prinzip „Eine Einheitsgröße für alle“ („One-size-fits-all“) gebildet werden.

bedeutet zwangsläufig, dass in hochgeimpften Regionen die Pandemie so lange andauert, wie die Mehrheit der Bevölkerung (d. h. die Geimpften) ihre nicht neutralisierenden, infektionsfördernden Impfantikörper (z. B. aufgrund ihrer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen) weiter erhöht. Dies bedeutet, dass die Bevölkerung, um die Pandemie "aktiv" zu beenden, entweder verhindern müsste, dass ihre Impfantikörper ständig neu produziert (recalled) werden, oder den Pool der ungeimpften Menschen so aufstocken müsste, dass ihr Anteil auf einen Prozentsatz steigt, der sich in der Vergangenheit als hoch genug erwiesen hat, um ähnliche natürliche Pandemien erfolgreich zu kontrollieren.[22] Wenn kein drastisches, groß angelegtes Programm zur antiviralen Chemoprophylaxe eingeleitet wird, könnte die Herdenimmunität auf natürliche Weise nur auf folgende Weise entstehen:

1. Ein massiver Babyboom, der jedoch keine realistische Lösung darstellt, da er zu spät kommen würde

2. Massive Einwanderung von Menschen aus schlecht geimpften Ländern in hoch geimpfte Länder. Dies ist jedoch ebenfalls unwahrscheinlich, da die Gesundheitsbehörden bereits Tests und Impfungen für Einwanderer als Voraussetzung für die Einreise in das Land vorschreiben.

3. Fortgesetzte Evolution des Virus zu einer hochinfektiösen und virulenteren Variante, wodurch sich VOCs (Variants of Concern) in VOHCs (Variants of High Consequence) verwandeln, die hohe Raten an schweren Erkrankungen und Todesfällen bei Personen mit angeborener Immunsuppression verursachen, von denen viele zur geimpften Bevölkerung gehören würden. Erst dann kann das geschrumpfte Reservoir gesunder, nicht geimpfter Personen eine ausreichende sterilisierende Immunität bilden, die eine Herdenimmunität ermöglicht.

Wenn nicht sofort ein groß angelegtes antivirales Programm in stark geimpften Ländern durchgeführt wird, wird der zunehmende Immundruck auf die Pathogenität von Omikron die natürliche Selektion und Ausbreitung neuer SC-2-Varianten (Newcos) vorantreiben, die im Vergleich zu Omikron an verschiedenen Fronten einen enormen Wettbewerbsvorteil erlangen werden (vollständige Resistenz gegen potenziell neutralisierende und potenziell transinfektionshemmende AK, die durch die Impfstoffe induziert werden und zu einer erhöhten Infektiosität führen, anhaltende Übertragbarkeit und hohe Virulenz) und in allen Teilen der Bevölkerung, deren angeborene Immuneffektor-Kapazität durch die Impfung unterdrückt wird. Die C-19-Impfung unterdrückt nicht nur die Funktionalität angeborener polyreaktiver AK-Antworten, die nicht nur vor CoV, sondern auch vor anderen umhüllten glykosylierten Viren schützen, sondern fördert nun auch die virale Infektiosität, da die potenziell neutralisierenden Impfantikörper Gegenstand einer viralen Resistenz geworden sind.[23] Da die verstärkenden Impfantikörper in hochgeimpften Populationen nun einen starken Immundruck auf die virale Virulenz verursachen, ebnet die verstärkte Infektiosität (ADEI) den Weg für neue Fluchtmutanten, die ADED fördern werden. Die Impfung gegen Omikron wird die gleiche Wirkung haben wie die natürliche Exposition gegenüber Omikron, da beide in erster Linie zu einen erneuten Anreiz zur Produktion von verstärkenden Anti-NTD-Antikörpern führen. Geimpfte, die vor der natürlichen Exposition geimpft wurden, haben das höchste Risiko, sich eine schwere Krankheit zuzuziehen. Einmal geimpft, sind ihre angeborenen Immunzellen möglicherweise nicht mehr "trainierbar", da der suppressive Effekt der verstärkenden Impf-AK gegen die

[22] „Ähnlich“ bezieht sich auf Pandemien anderer akuter selbstlimitierender viraler Atemwegserkrankungen (z. B. Influenza).

[23] Eine Resistenz gegen Anti-RBM-AK tritt bei Personen, die infolge einer natürlichen Erkrankung Anti-S-AK entwickeln, nur selten auf, weil i) die Anti-RBM-AK besser zum S-Antigen der zirkulierenden Variante passen als zum S-Antigen des Impfstoffs und ii) eine natürliche Immunreaktion die Aktivierung des angeborenen Immunsystems vor der Bildung von Anti-S-AK beinhaltet. Ersteres wird den größten Teil der Viruslast entfernen, bevor hohe Konzentrationen von Anti-S-AK erreicht werden.

konservierte antigene Stelle auf S-NTD gerichtet ist. Bei den Geimpften werden diese AK aufgrund ihrer erhöhten Anfälligkeit für die zirkulierende Variante wahrscheinlich regelmäßig aufgefrischt (geboostert) werden. Aber auch zusätzliche Auffrischungsimpfungen mit den aktuellen C-19-Impfstoffen werden die Anti-NTD-AK-Titer nur noch weiter erhöhen und sind daher ebenso anfällig für die Förderung der Selektion und Ausbreitung von ADED-fähigen Newcos in stark geimpften Populationen.

Diese ernüchternde, aber wahrhaft wissenschaftliche Perspektive erwähnt noch nicht einmal die vielen Bedenken, die im Hinblick auf die potenziellen gesundheitlichen Folgen geäußert wurden, die durch die lang anhaltende Unterdrückung der Immunerkennung von selbstähnlichen Glykanen verursacht werden, die auf Wirtszellen exprimiert werden, die mit anderen Viren infiziert sind (z. B. Influenza) oder die durch eine nicht-infektiöse Krankheit pathologisch verändert sind (z. B. Krebszellen).

Warum hätte eine Impfung mit einem lebenden (abgeschwächten) Virus zu Beginn dieser Pandemie (d. h. in einer immunologisch naiven Bevölkerung) nicht die gleiche katastrophale Prognose gehabt?

Während hohe Titer neutralisierender Anti-S-AK, die durch moderne rekombinante oder inaktivierte prophylaktische C-19-Impfstoffe induziert werden, eine sterilisierende Immunität vermitteln, werden Anti-S-AK, die durch eine Immunisierung während einer Pandemie hervorgerufen werden, bei einem wesentlichen Teil der Bevölkerung keine sterilisierende Kapazität erreichen und daher eine dominante Ausbreitung infektiöserer Immunfluchtvarianten und eine zunehmende Prävalenz erhöhter Titer infektionsfördernder AK verursachen. Diese AK sind als eine Art "Pseudo-Immunität" zu betrachten, da sie das Virus vorübergehend "lähmen", es aber nicht abtöten/ausrotten können. In Ermangelung bereits vorhandener, neutralisierender Anti-S-AK besteht die beste Möglichkeit, eine Herdenimmunität (während einer Pandemie) zu erreichen, darin, sich auf eine trainierte angeborene Immunität zu verlassen, die möglicherweise durch eine natürlich erworbene Immunität ergänzt wird. Genetisch stabiles, lebend abgeschwächtes SC-2 könnte dazu beigetragen haben, die angeborene Immunität der Menschen zu trainieren, ohne eine Immunflucht auszulösen. Natürlich besteht bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen immer die Gefahr, dass sie bei immungeschwächten Personen (schwere) Krankheiten verursachen.

Wie sollte eine Pandemie einer akuten, selbstlimitierenden Virusinfektion vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheit aus überwacht werden?

Die einzige Möglichkeit, die Entwicklung einer Pandemie zuverlässig zu überwachen, ist die Messung der Entwicklung der viralen Infektionsrate in der Bevölkerung. Zu diesem Zweck können standardisierte serologische Tests verwendet werden, die AK gegen verschiedene Testziele (d. h. Nukleokapsid und Spike) nachweisen, um den Anteil der geimpften (nur Anti-Spike-AK) und natürlich infizierten Personen (Anti-Nukleokapsid- und Anti-Spike-AK) zu ermitteln [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations- for-the-use-of-antibody-tests-for-SARS-CoV2-first-update.pdf]. Omikron-Infektionen verursachen in vielen Fällen leichte bis mittelschwere Symptome. Die Beschränkung der serologischen Tests auf Patienten mit offensichtlichen Anzeichen einer C-19-Erkrankung könnte daher ausreichen, um die Dynamik der Virusinfektion in der Bevölkerung zu überwachen. Der Test sollte nach 2 Wochen wiederholt werden, um eine Serokonversion festzustellen. Es macht keinen Sinn, den Schweregrad der Erkrankung oder den Grad der Ausscheidung

bei den Infizierten zu betrachten, da eine Verringerung des Schweregrads der Erkrankung oder des Grads der Ausscheidung (z. B. bei Geimpften) sogar mit einer höheren Anfälligkeit für Infektionen und einer längeren Übertragung des Virus verbunden sein kann. Da es sich bei einer Pandemie um ein dynamisches und evolutionäres Ereignis handelt, das in zyklischen Wellen auftritt und wieder verschwindet, ist es auch nicht sinnvoll, Momentaufnahmen der Infektionsrate zu einem bestimmten Zeitpunkt zu betrachten. Um den Erfolg einer Intervention zu bewerten, sollten die Infektionsraten über mehrere Wochen oder Monate hinweg überwacht werden, um festzustellen, ob die Häufigkeit und Intensität der (gemessenen) Infektionswellen abgenommen haben.

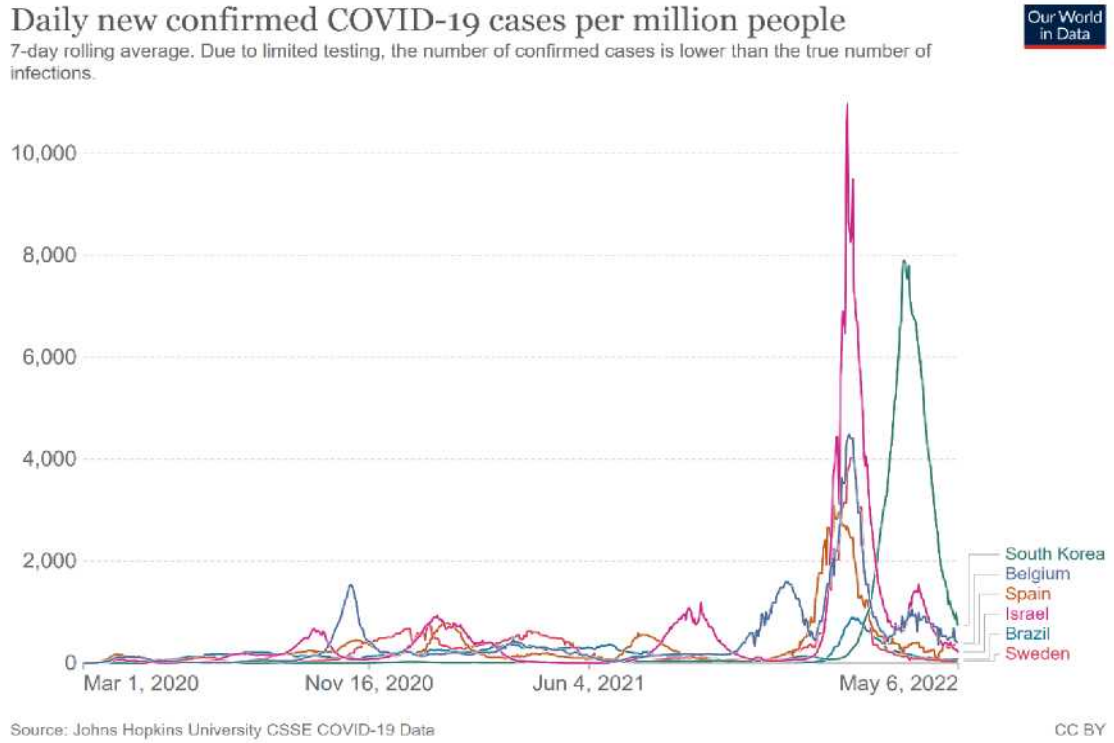
Schlussfolgerung

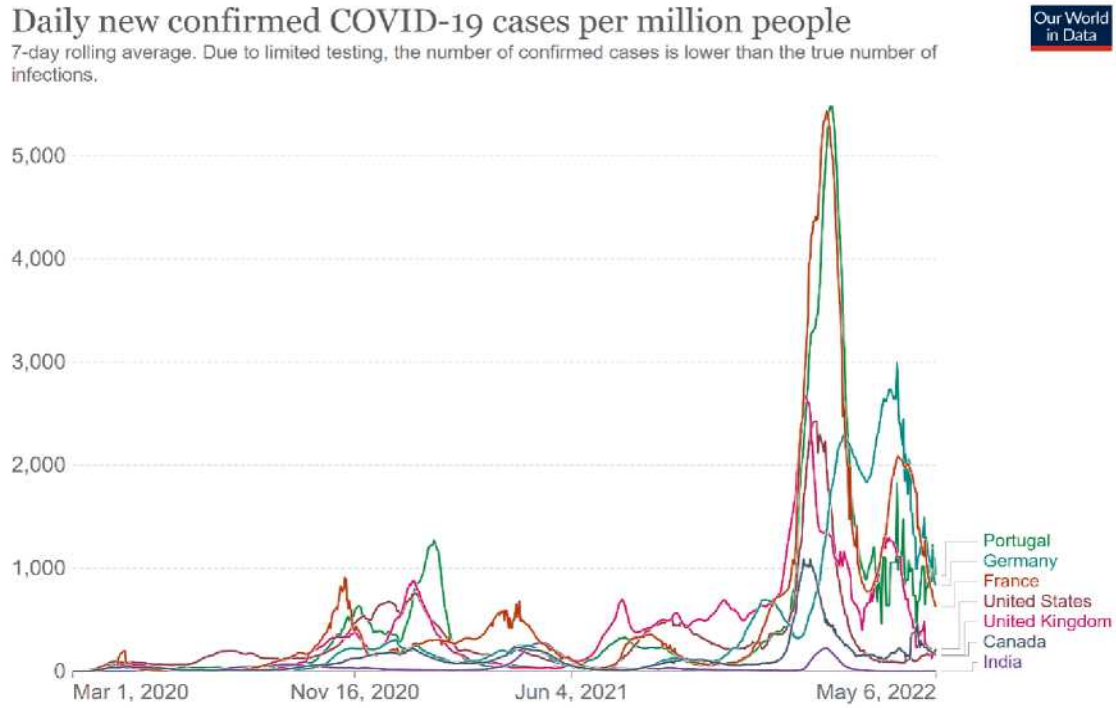
Die Massenimpfung hat ein gesundes Gleichgewicht zwischen viraler Infektiosität und natürlicher Immunität verhindert, das sich normalerweise während einer natürlichen Pandemie entwickelt hätte. Um das Virus in die Endemie zu treiben und ein gesundes Gleichgewicht zwischen viraler Infektiosität und Immunität auf Bevölkerungsebene aufrechtzuerhalten, ist die natürliche Immunität von entscheidender Bedeutung, da sie die einzige Möglichkeit ist, während einer Pandemie eine Herdenimmunität zu erreichen.

Während eine natürliche Pandemie auf natürliche Weise zu einer Herdenimmunität führt, wird eine Pandemie, die durch Massenimpfkampagnen gestört wird, die nicht in der Lage sind, die Kette der Virusübertragung zu unterbrechen, das Virus schließlich in die Lage versetzen, der durch den Impfstoff ausgelösten Immunantwort vollständig zu widerstehen. Infolge des *zunehmenden* Immundrucks auf die *virale Infektiosität auf Populationsebene* (d. h. verursacht durch Anti-RBD-AK) wird das Virus in einem ersten Schritt den potenziell neutralisierenden AK entkommen und seine Infektiosität (ADEI) erhöhen. Dies hat nun dazu geführt, dass Omikron, das weitgehend resistent gegen potenziell neutralisierende AK ist und daher bei Geimpften hochgradig infektiös ist, in Umlauf ist. Infolge des *zunehmenden Immundrucks*, den hochgeimpfte Bevölkerungsgruppen jetzt auf die C-Typ-Lectin-vermittelte virale "*Trans-Infektiosität*" ausüben (d. h. verursacht durch nicht neutralisierende, "verstärkende" Anti-NTD-AK), wird das Virus in einem nächsten Schritt höchstwahrscheinlich auch seine Virulenz erhöhen und dadurch einen dramatischen Anstieg schwerer Krankheitsfälle (ADED) und Todesfälle bei Geimpften verursachen. Da der Mechanismus der Verstärkung von Infektion und Krankheit durch die Bindung von nicht-neutralisierenden AK an eine konservierte Stelle des Spike-Proteins vermittelt wird, wird das Auftreten von ADEI und ADED in "hoch geimpften - hoch geboosteten" Populationen besonders ausgeprägt sein, die einer SC-2-Variante ausgesetzt sind, die weitgehend resistent gegen Impf-AK ist, die potenziell die virale Infektion hemmen (d. h. virusneutralisierende AK). Ungeimpfte hingegen leiden mangels infektionsfördernder AK nicht unter ADEI.[24] Im Gegensatz dazu stärkt die Omikron-Infektion bei ungeimpften Personen deren angeborene Immunabwehr gegen CoV, einschließlich aller aktuellen und zukünftigen Varianten, anstatt sie zu beeinträchtigen. Darüber hinaus werden die Mutationen, die die kommenden Newco-Varianten wahrscheinlich einbauen werden, um sich an den Immundruck anzupassen, den hochgeimpfte Populationen jetzt auf die Virulenz/Pathogenität des Virus ausüben (d. h. O-Glykosit-Mutationen), wahrscheinlich eine *sterische* Behinderung der *Trans*-Infektion bei den nicht geimpften Personen bewirken, da es keine "verstärkenden" AK gibt. Auf der Grundlage der obigen Ausführungen kann man davon ausgehen, dass ungeimpfte Personen von der ADEI-vermittelten

[24] Anti-S-AK bei ungeimpften Personen werden als Folge einer natürlichen Erkrankung ausgelöst und richten sich gegen die zirkulierende Variante und haben daher eine relevante Neutralisierungskapazität.

Anfälligkeit für ADED verschont bleiben. Angesichts der inhärenten Schwächung der Virulenz des Virus würden selbst die anfälligeren unter den Ungeimpften bei einer Infektion mit Newco-Varianten mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine schwere Erkrankung erleiden. Um ein gesundes Gleichgewicht wiederherzustellen, das sowohl der viralen als auch der menschlichen Bevölkerung zugute kommt, muss der Infektionsdruck der Viren auf die Bevölkerung bzw. der Immundruck der Bevölkerung auf den viralen Lebenszyklus drastisch reduziert werden. Da letzteres untrennbar mit dem viralen Infektionsdruck in einer hochgeimpften Bevölkerung verbunden ist, reicht es aus, entweder den viralen Infektionsdruck oder den Immundruck der Bevölkerung zu senken, um dieses Ziel zu erreichen. Eine Senkung des viralen Infektionsdrucks in hochgeimpften Populationen könnte nur dadurch erreicht werden, dass die Menschheit groß angelegte antivirale Chemoprophylaxe-Kampagnen durchführt; wenn der Mensch dies nicht tut, wird die Natur zweifellos dafür sorgen, den Immundruck auf Bevölkerungsebene zu senken, indem sie den Teil der Bevölkerung, der diesen Immundruck erzeugt, drastisch reduziert.

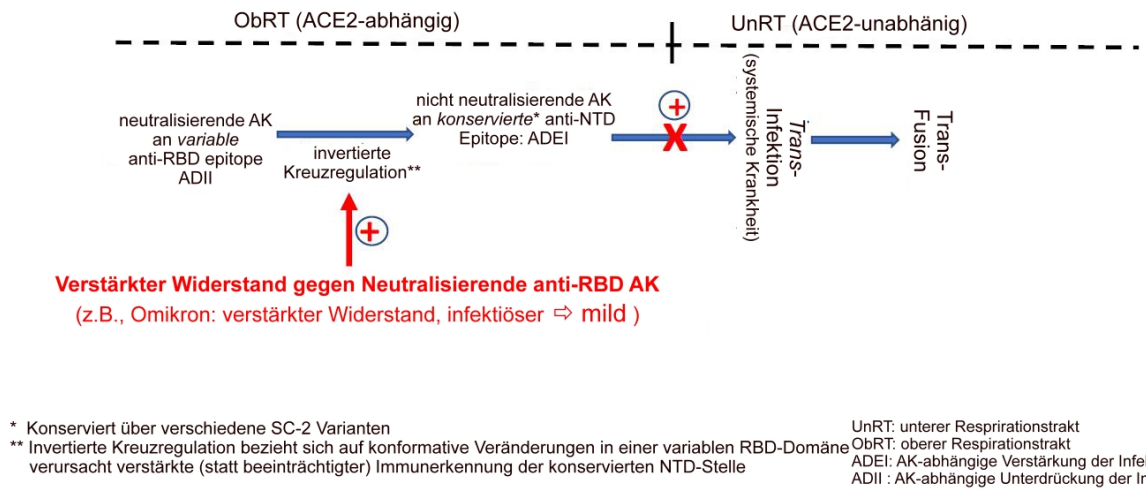




Quelle: Johns Hopkins Universität CSSE COVID-19 Daten
CC BY

Abb. 1: Die Fallzahlen (zu niedrig gemeldet!) in allen hochgeimpften Ländern (nicht Indien!) bleiben hoch, mit mehr oder weniger starken Schwankungen, die deutlich über dem Ausgangswert liegen

LRT: unterer Respirationstrakt (untere Atemwege)
U RT: obere Atemwege
ADEI: Antikörper-abhängige Verstärkung der



ADEI
(milde Krankheit)

Abb. 2: Eine verstärkte Resistenz einer hochinfektiösen SC-2-Variante gegen neutralisierende Anti-RBD-AK kann ADEI verursachen und gleichzeitig die virale Pathogenität/Virulenz durch Behinderung der *Trans*-Infektion dämpfen.

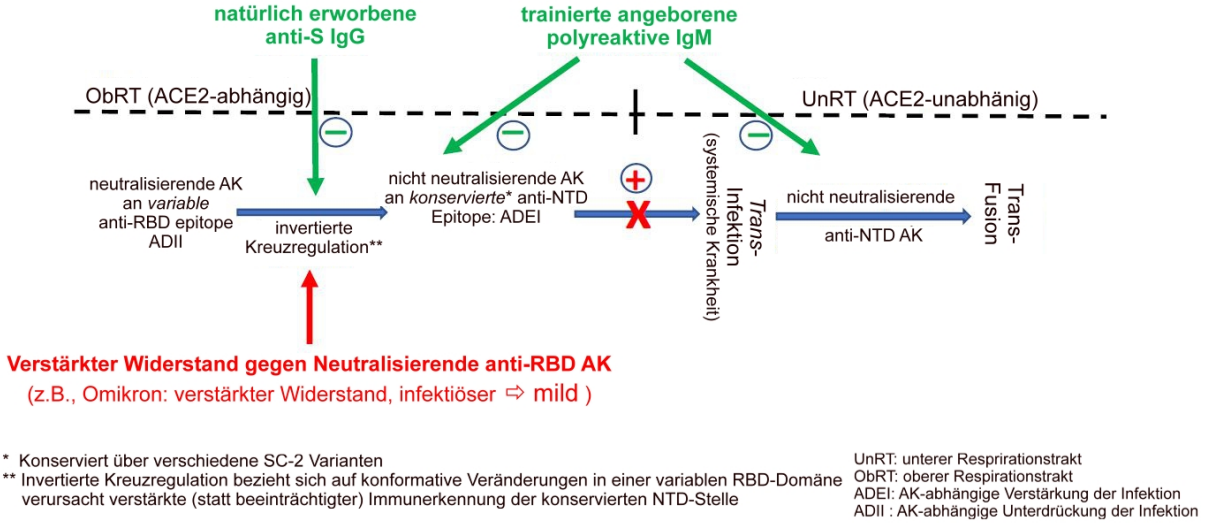


Abb. 3: Angeborene polyreaktive AK konkurrieren mit nicht-neutralisierenden Anti-NTD-AK um die Bindung an SC-2-Virionen. Je höher die Affinität der angeborenen AK (Training!) und je geringer die Affinität der impfspezifischen Anti-NTD-AK, desto wirksamer wird das angeborene Immunsystem SC-2-Varianten eliminieren. Seren von geimpften Personen haben eine geringe virenneutralisierende Kapazität und daher wahrscheinlich eine relativ hohe infektionsverstärkende Kapazität. Letzteres wird durch Anti-NTD-AK mit hoher Affinität vermittelt, die während einer Pandemie kontinuierlich verstärkt werden und von untrainierten angeborenen AK nicht verdrängt werden können.

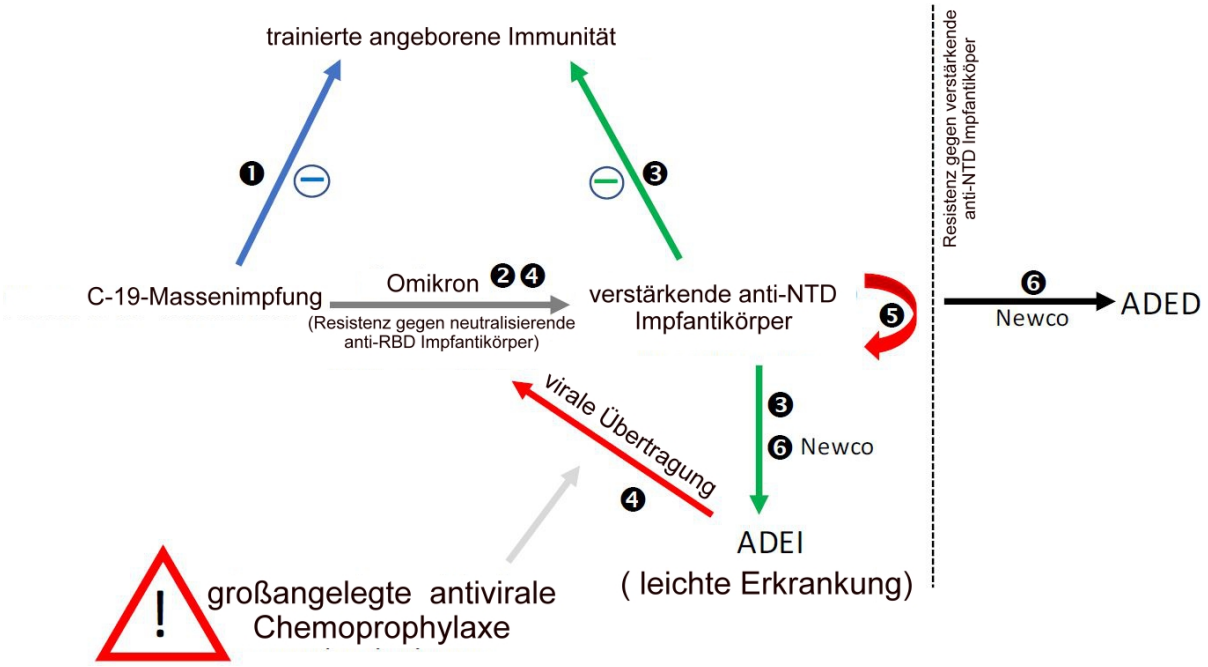
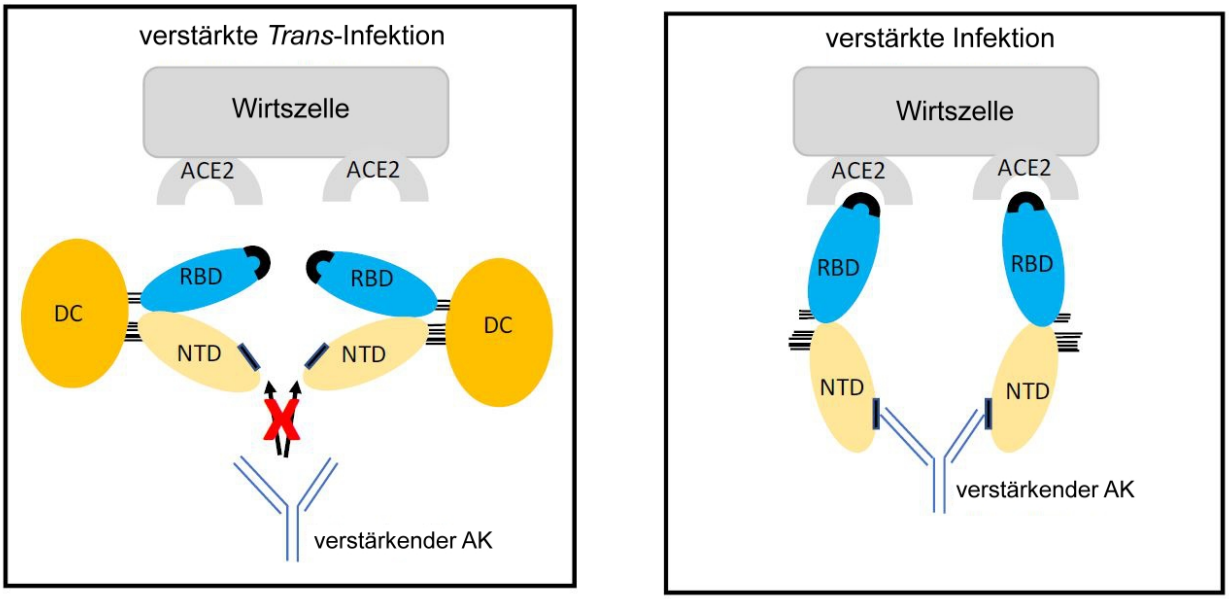


Abb. 4: Folgen der C-19-Massenimpfung während einer SC-2-Pandemie. Die Resistenz der zirkulierenden Immunfluchtvarianten (Immun-Escape-Varianten) gegenüber potenziell neutralisierenden Impf-AK führt unweigerlich zu einer hohen Inzidenz von ADEI und wird letztlich die dominante Ausbreitung von O-glykosylierten Newco-Varianten vorantreiben und damit ADEI-vermittelte ADED in hochgeimpften Populationen fördern. Da hohe Titer von verstärkenden Anti-NTD-AK die angeborenen IgMs bei der Bindung an SC-2 verdrängen, führt eine hohe Prävalenz von erhöhten verstärkenden Anti-NTD-AK-Titern in der Bevölkerung zu einer Unterdrückung der durch angeborene AK vermittelten Immunität auf Bevölkerungsebene und verhindert somit die Herdenimmunität. Da eine fehlende Herdenimmunität die Fortsetzung der Virusübertragungskette ermöglicht, wird die Evolutionsdynamik des Virus erst dann gestoppt, wenn der Beitrag von Individuen mit hohen infektionsfördernden Titern drastisch reduziert ist. Um eine solch katastrophale Entwicklung der aktuellen Pandemie zu vermeiden, muss die Kette der Virusübertragung unbedingt unterbrochen werden, und zwar durch groß angelegte antivirale Chemoprophylaxe-Kampagnen in hoch geimpften Bevölkerungsgruppen oder durch eine Impfstrategie, die eine kritische Komponente der ersten Immunabwehrlinie des Menschen fördert, die nicht durch AK (d. h. angeborene/natürliche Killerzellen) überflügelt werden kann. Das zirkulierende Virus selbst wird nicht in der Lage sein, die Effektorzellen des angeborenen Immunsystems bei den Geimpften zu trainieren, da es kontinuierlich die verstärkenden Anti-NTD-AK abruft, die die polyreaktiven IgMs verdrängen. Die Zahlen (1-6) geben die Reihenfolge der immunpathogenen Ereignisse an.



AK: Antikörper
ACE2: Aniotensin-konvertierendes Enzym 2
DC: Dentritische Zell
NTD: N-terminale Domäne auf Spike-Protein
RBD: Rezeptor-Bindungs-Domäne auf Spike-Protein

Abb. 5: *Rechte* Grafik: Mutmaßliche Konformationsanordnung des Spike-Proteins (RBD + NTD) auf freien Virionen einer Newco-Variante. Der offene RBD-Zustand wird durch die Bindung von infektionsfördernden AK an eine spezifische Stelle auf NTD induziert. Die multivalente Bindung von infektionsverstärkenden AK ermöglicht die Bindung des RBD an den ACE2-Rezeptor. Die Öffnung der RBD und damit auch von ADEI wird nicht durch die zusätzliche O-Glykosylierung der vorhergesagten O-Glykosylierungsstellen auf der RBD behindert (Glykane durch schwarze horizontale Balken gekennzeichnet). *Linke* Grafik: Die RBD von S, die auf Virionen exprimiert wird, die an die Oberfläche wandernder DCs gebunden sind, nimmt eine geschlossene Konformation an, die es ihrem O-Glykosylierungsfleck ermöglicht, die spezifische konservierte infektionsfördernde Domäne innerhalb der NTD abzuschirmen und dadurch zu verhindern, dass infektionsförderndes AK bindet und Konformationsänderungen hervorruft, die die fusogene Umlagerung von S behindern würden, die normalerweise durch eine Gangliosid-bindende Domäne auf der S-NTD vermittelt wird. Auf diese Weise könnte die O-Glykosylierung (zusammen mit kompensatorischen Aminosäuremutationen im variablen Teil der NTD) die Hemmung der Transinfektion von migrierenden DCs zu Wirtszellen verhindern.

Der Immundruck, der durch die Verstärkung der Anti-NTD-AK entsteht, wird die natürliche Selektion und Ausbreitung von SC-2-Varianten vorantreiben, die hochinfektiös und hochvirulent sind.

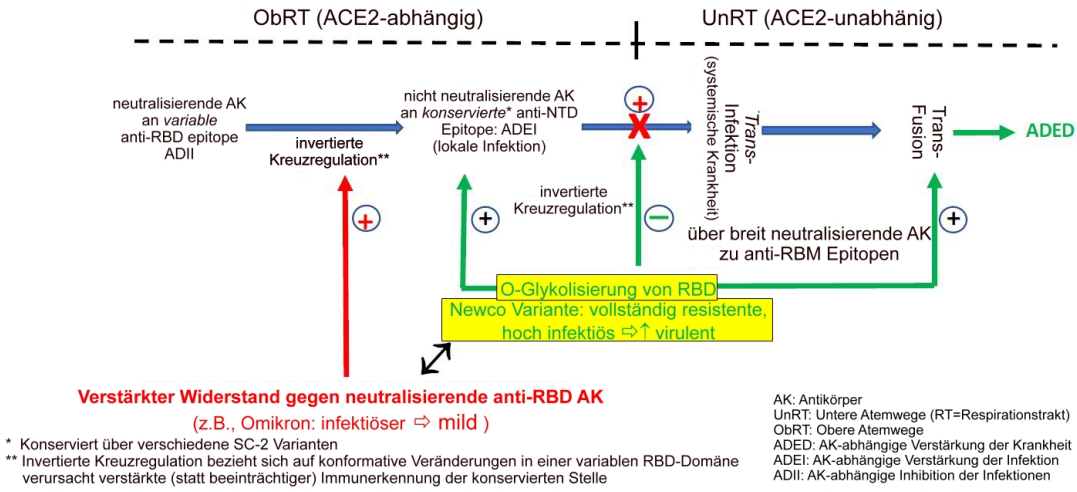


Abb. 6: Eine groß angelegte Impfung mit dem C-19-Impfstoff während einer Pandemie mit infektiöseren Immunfluchtvarianten fördert die Ausbreitung von Immunfluchtvarianten (z. B. Omikron), die gegen Anti-RBD-AK resistent sind, und führt zu einer hohen Prävalenz erhöhter Anti-NTD-AK-Titer in der Bevölkerung. Dies führt zu einer hohen Neigung zu ADEI bei Geimpften (d. h. zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen) und fördert die Ausbreitung von Immunfluchtvarianten (z. B. die vorhergesagten Newco-Varianten), die wahrscheinlich die O-Glykosylierung am N-terminalen Ende der RBD nutzen, um nicht nur Anti-RBD-AK zu widerstehen, sondern auch Anti-NTD-AK zu erhöhen. Die O-Glykosylierung an den vorhergesagten Stellen der RBD würde eine Hemmung der Virusneutralisierung ermöglichen und gleichzeitig die durch Anti-NTD-AK vermittelte Hemmung der *Trans*infektion blockieren und somit die durch Anti-NTD-AK vermittelte *Trans*fusion zwischen infizierten und nicht infizierten Zellen im URT oder in entfernten Organen fördern, wodurch die durch ADEI vermittelte ADED begünstigt wird. Eine verstärkte O-Glykosylierung von S wird daher zu einer erhöhten Inzidenz von ADED bei Geimpften führen.

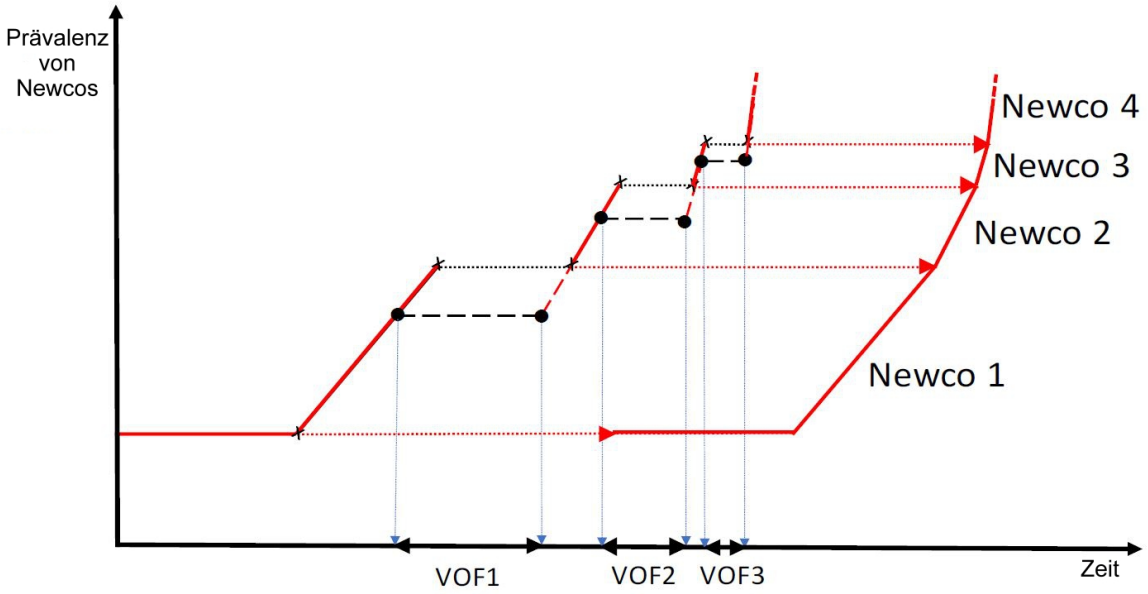


Abb. 7: Es wird erwartet, dass die Evolutionsdynamik der entstehenden Newco-Varianten zu einem exponentiellen Anstieg der Krankenhausaufenthalte (d. h. der schweren Morbidität) und der Sterblichkeitsraten parallel zu ihrer exponentiellen Zunahme der Prävalenz führen wird. X: zeigt den Beginn der Dominanz der nächsten Newco-Variante an; gestrichelte Linien zeigen das "Tal der Fitness" an. (VOF); -: zeigt den Beginn der Selektion der nächsten Newco-Variante an

Anhang

I. Zur Glykosylierung von SC-2

Die folgenden ausgezeichneten Übersichtsarbeiten lieferten mir wichtige Erkenntnisse über die Glykosylierung des Coronavirus-Spike-Proteins (einschließlich S von SC-2) sowie über die Interaktion von SC-2-Glykanen mit C-Typ-Lektinen und deren Potenzial, die SC-2-Infektiosität zu modulieren:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178593/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199903/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253482/
https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.629873/full
https://academic.oup.com/glycob/article/28/7/443/4951691
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7863934/pdf/ijms-22-00992.pdf
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178593/ https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acscentsci.0c01056

Es wurde wiederholt berichtet, dass Glykane eine Rolle beim Verschließen bestimmter Regionen auf Glykoproteinen spielen, die exponiert und daher für die Immunerkennung anfällig sind. Eine ortsspezifische Glykosylierungsanalyse hat ergeben, dass das Glykanschild des SC-2-Spike-Proteins mit dem anderer Coronaviren übereinstimmt und ebenfalls zahlreiche Schwachstellen im gesamten Glykanschild aufweist, einschließlich des Teils der NTD, der von infektionsverstärkenden AK erkannt wird (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253482/; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366695/). Die Mannosereste in der überwiegenden Mehrheit der mannosylierten N-gebundenen Glykane, die das SC-2 S-Protein schmücken, sind wichtige Bestandteile für die Interaktion mit Zelloberflächen-Anheftungsfaktoren wie Glykosaminoglykanen (GAGs) und Sialinsäure-haltigen Oligosacchariden auf der Oberfläche von Zielzellen (https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.1712592114; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112261/; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278709/; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128678/) vor der Bindung an den Rezeptor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 (ACE2) (https://www.nature.com/articles/s41580-021-00418-x.pdf).

C-Typ-Lektine (DC-SIGN, L-SIGN oder SIGLEC1) auf bestimmten Wirtszellen, die ACE2 nur in sehr geringem Maße exprimieren, wie z. B. dendritische Zellen oder Endothel- und Alveolarepithelzellen, können ebenfalls als Anheftungsfaktoren für oligomannosylierte N-gebundene Glykane dienen, um die ACE2-abhängige *Trans*-Infektion bzw. die ACE2-unabhängige Trans-Fusion zu erleichtern (siehe unten unter III).

II. Über die O-Glykosylierung von SC-2

O-Glykane wurden auch auf einigen viralen Proteinen beobachtet, und es wurde vermutet, dass sie eine Rolle bei der biologischen Aktivität der viralen Proteine spielen (https://academic.oup.com/glycob/article/28/7/443/4951691; https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9). Was die O-Glykosylierung des SC-2-Spike-Proteins angeht, so findet sich die beste Zusammenfassung des aktuellen Stands wahrscheinlich in einer von X. Zhao et al. veröffentlichten Übersichtsarbeit (https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.629873/full) die das Folgende feststellt:

"Im Gegensatz zu den konsistenten Ergebnissen der N-gebundenen Glykosylierung haben verschiedene

Gruppen über unterschiedliche O-gebundene Glykosylierungsmuster des S-Proteins berichtet, abhängig von den verschiedenen Proteinexpressionssystemen und den verwendeten Nachweismethoden. Shajahan et al. berichteten über ein hohes Maß an O-Glykosylierung von S1 und S2, wenn diese unabhängig voneinander exprimiert werden, und wiesen eine O-Glykosylierung an den Stellen Thr323 und Ser325 an der S1-Untereinheit des S-Proteins nach (Shajahan et al., 2020[25]). In zwei anderen Berichten wurde jedoch eine geringe Belegung an den meisten Stellen der O-Glykanmodifikation festgestellt, wenn das S-Trimer für die Analyse verwendet wurde (Watanabe et al., 2020[26]; Zhao et al., 2020[27]). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass das S-Protein in verschiedenen Konformationen oder oligomeren Zuständen unterschiedliche Arten der Glykosylierung erfahren könnte. Darüber hinaus sagten Andersen et al. ein einzigartiges O-gebundenes Glykosylierungsmuster voraus, das die Furin-Spaltstelle flankiert (Andersen et al., 2020[28]), und es wird angenommen, dass die Glykosylierung um diese Spaltstelle die Aktivierung des S-Proteins reguliert. Sanda et al. bestätigten diese O-Glykosylierung in der Nähe der Furin-Spaltstelle (T678) mit MS-basierten Methoden; darüber hinaus identifizierten sie acht weitere O-Glykopeptide (Sanda et al., 2020[29]). Die funktionelle Rolle der meisten O-gebundenen Glykosylierungen ist nicht vollständig geklärt."

Ein Asparaginrest kann nur dann ein Oligosaccharid aufnehmen, wenn der Rest Teil einer Asn-X-Ser- oder Asn-X- Sequenz ist, in der X ein beliebiger Rest außer Prolin sein kann (https://cshperspectives.cshlp.Org/content/5/8/a013359). Im Gegensatz dazu gibt es keine konservierten Proteinsequenzmotive für eine allgemeine oder isoformspezifische O-Glykosylierung, so dass es viel schwieriger ist, diese Modifikation vorherzusagen (httpsV/wwwjbc.org/article/S0021-9258(20}51541-X/ful!ltext; https://academic.oup.com/glycob/article/28/7/443/4951691).
Bisher wurde nicht berichtet, dass Mutationen in dominanten Varianten, einschließlich Omikron, Glykosylierungsstellen betreffen, die Glykane vom Typ Oligomannose enthalten (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253482/). Dieser Befund scheint darauf hinzuweisen, dass die Glykosylierungsstellen im Allgemeinen durch den Selektionsdruck verschont bleiben, was darauf hindeutet, dass sie für die SC-2-Infektiosität wesentlich und ausreichend sind. Es hat sich jedoch gezeigt, dass zu den Mechanismen der In-*vitro*-Entweichung von SC-2 aus stark neutralisierendem COVID-19-Rekonvaleszenzplasma die Einfügung eines neuen Glykan-Sequons in die N-terminale Domäne des Spike-Proteins gehört, was zu einer vollständigen Resistenz gegen Neutralisierung führt https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781313/

III. Über die Rolle von C-Typ-Lektinen in der Pathobiologie von SC-2-Infektionen

Lektinrezeptoren vom Typ C (z. B. DC-SIGN/L-SIGN/LSECtin), die auf verschiedenen Arten von Wirtszellen exprimiert werden, erkennen mannosylierte N-Glykane (d. h. N-Glykane mit hohem Mannosegehalt und komplexe N-Glykane) und O-Glykanbestandteile, die auf dem SC-2 S-Protein vorhanden sind. Je nach Zelltyp, den sie dekorieren, und dem Grad ihrer Expression auf der Zelloberfläche können C-Typ-Lektine die cis- oder trans-Infektion erleichtern, um den ACE2-vermittelten Eintritt des Virus in die Wirtszellen zu ermöglichen (https://www.nature.com/articles/s41590-021-01091-0.pdf).

---

[25] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239183/
[26] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366695/
[27] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820304571
[28] https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9
[29] https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.05.187344v1