

## Entwicklung dendritischer Zellen für den SARS-CoV-2-Impfstoff: Durchbruch in der Pandemie

Einen Impfstoff zu finden, der lange hält und wirksam gegen Viren mit hohen Mutationsraten wie SARS-CoV-2 ist, ist auch heute noch eine Herausforderung. Die verschiedenen verfügbaren Impfstoffe haben an Wirksamkeit verloren und erfordern eine Auffrischimpfung. Als professionelle antigenpräsentierende Zelle können dendritische Zellen auch das Immunsystem, insbesondere T-Zellen, aktivieren. Aufgrund dieser Fähigkeit wurden dendritische Zellen als Impfstoffe für einige Arten von Krankheiten entwickelt. Bei einer SARS-CoV-2-Infektion spielen T-Zellen eine entscheidende Rolle bei der Eliminierung des Virus und ihre Anwesenheit kann langfristig nachgewiesen werden. Daher zeigt dieser Zustand, dass die Bildung einer T-Zell-Immunität für die Vorbeugung und Kontrolle des Krankheitsverlaufs unerlässlich ist. Die Konstruktion von Impfstoffen, die darauf ausgerichtet sind, eine starke T-Zell-Reaktion auszulösen, kann durch die Verwendung dendritischer Zellen erfolgen. In diesem Artikel diskutieren und veranschaulichen wir die Rolle dendritischer Zellen und T-Zellen bei der Pathogenese der SARS-CoV-2-Infektion und fassen die entscheidende Rolle dendritischer Zellen bei der Bildung der T-Zell-Immunität zusammen. Wir erarbeiten das Grundkonzept zur Entwicklung dendritischer Zellen für SARS-CoV-2-Impfstoffe. Ein auf dendritischen Zellen basierender Impfstoff gegen SARS-CoV-2 hat das Potenzial, ein wirksamer Impfstoff zu sein, der bestehende Probleme löst.

### Einführung

COVID-19, das die WHO im März 2020 zur Pandemie erklärte, steht weiterhin im Mittelpunkt der weltweiten Probleme ( [1](#) ). Die Infektion wird durch das SARS-CoV-2-Virus verursacht, ein positiver RNA-Virusstamm, der zur Familie der Beta-Coronaviren gehört ( [2](#) ). SARS-CoV-2 weist eine Genomähnlichkeit mit den Viren MERS-CoV und SARS-CoV auf ( [3](#) ). SARS-Cov-2 mutiert weiter und führt zu verschiedenen Varianten dieses Virus. Zu den neuen Varianten, die als Variance of Concern (VoC) klassifiziert werden, gehören die Alpha-, Beta-, Delta- und Omicron-Varianten ( [4](#) ).

Die SARS-CoV-2-Infektion äußert sich in verschiedenen Anomalien des Organsystems wie Atmung, Herz-Kreislauf-, Nerven- und Verdauungssystem mit einem breiten Spektrum an Symptomen, die von leicht bis schwer reichen ( [5](#) ). Bei einer SARS-CoV-2-Infektion wurden verschiedene pathologische Befunde dokumentiert, wie z. B. eine Abnahme der Lymphozytenzahl bis hin zu einem Anstieg der entzündlichen Zytokinproduktion, die bei Patienten mit schweren Symptomen zu einem Zytokinsturm führte ( [6](#) ). Diese Ergebnisse weisen auf ein Versagen der menschlichen Immunantwort bei einer SARS-CoV-2-Infektion hin. Das Versagen des Immunsystems wird auf die Fähigkeit von SARS-CoV-2 zurückgeführt, der menschlichen Immunantwort zu entgehen. Insbesondere wurde bei einer SARS-CoV-2-Infektion eine T-Zell-Dysfunktion festgestellt, die für die Eliminierung von SARS-CoV-2 im Körper unerlässlich ist ( [7](#) ).

Bisher wurden verschiedene Arten von Impfstoffen entwickelt und zugelassen, um eine SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern. Alle diese Impfstoffe sind darauf ausgerichtet, Antikörper zu produzieren, die SARS-CoV-2 neutralisieren können. Studien zeigen jedoch, dass mehrere Monate nach der Impfung ein Rückgang der Antikörper und auch eine Abnahme

der Wirksamkeit bestehender Impfstoffe gegen die sich entwickelnden Varianten von SARS-CoV-2 zu verzeichnen ist (8 ). Dies hat Auswirkungen auf die Notwendigkeit der Entwicklung eines neuartigen wirksamen Impfstoffs zum Schutz vor dem Auftreten von SARS-CoV-2-Varianten. Mittlerweile ist bekannt, dass Gedächtnis-T-Zellen länger überleben können als die gebildeten Antikörper und die Fähigkeit besitzen, die SARS-CoV-2-Varianten zu erkennen ( 9 ). Daher ist die Entwicklung eines T-Zell-orientierten Impfstoffs ein vielversprechender Ansatz zur Schaffung einer wirksamen und langanhaltenden Immunität gegen SARS-CoV-2.

Dendritische Zellen (DC) spielen eine zentrale Rolle im Immunsystem, das die Aktivierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems verbindet. Darüber hinaus ist DC für seine Fähigkeit bekannt, naive T-Zellen zu aktivieren und zu differenzieren ( 10 ). DC wurde als Immuntherapie oder Impfstoff gegen Krebs und Infektionen entwickelt ( 11 ). Die Fähigkeit von DC, das Immunsystem zu aktivieren, die erfolgreiche Entwicklung einer DC-basierten Immuntherapie bei anderen Krankheiten und auch die Berücksichtigung der Rolle von DC bei COVID-19 können der Grundstein für die Entwicklung eines DC-basierten Impfstoffs gegen SARS-CoV-2 sein . Daher wird in diesem Artikel die mögliche Entwicklung von DC als SARS-CoV-2-Impfstoff erörtert, indem der Schwerpunkt auf der Rolle von T-Zellen und DC bei einer SARS-CoV-2-Infektion, der Bildung von Immunität bei einer SARS-CoV-2-Infektion und dem liegt Rolle von DC bei der Gestaltung der Immunität, die die Grundlage für die Entwicklung von DC als SARS-CoV-2-Impfstoff bildet.

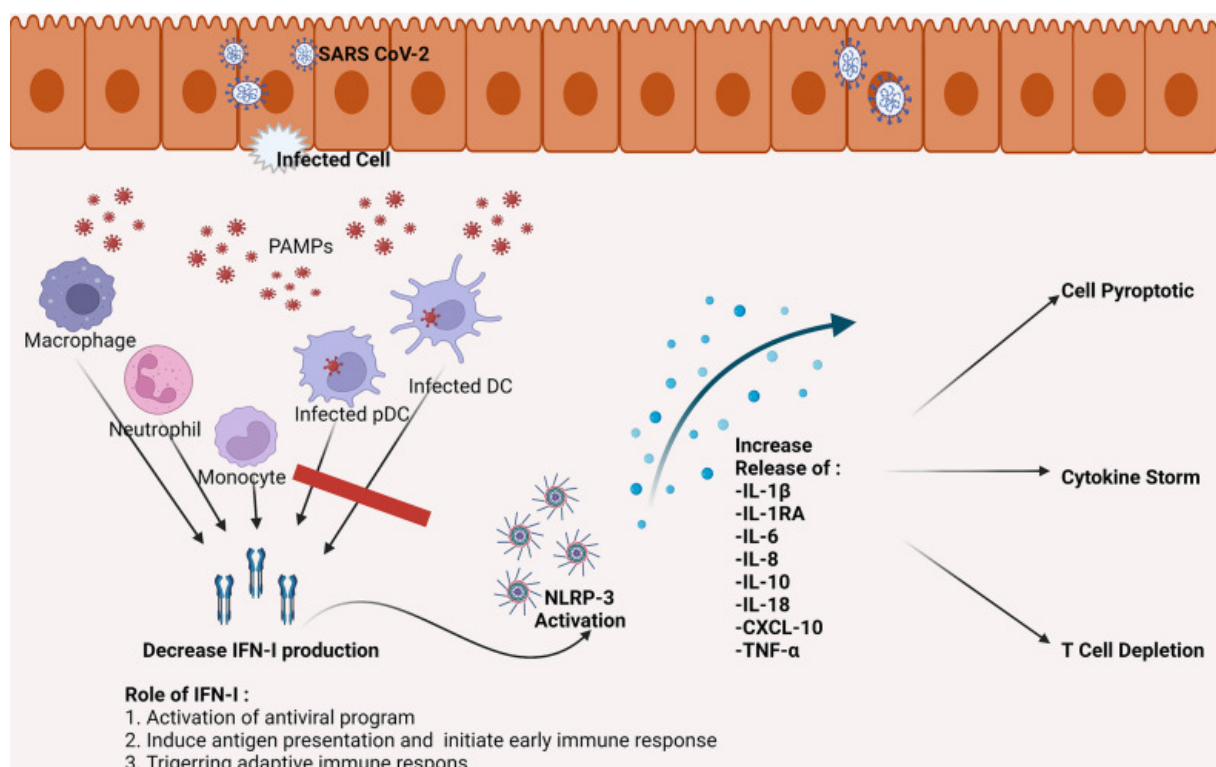
### Funktionsstörung des Immunsystems bei einer SARS-CoV-2-Infektion

Viren, die zuerst in den Körper eindringen, aktivieren eine angeborene Immunantwort, die darauf abzielt, das Virus zu eliminieren und dann eine adaptive Immunantwort auszulösen. RNA-Viren wie SARS-CoV-2 verfügen über Pathogens Associated Molecular Patterns (PAMPs), die erkannt und an Patterns Recognition Receptors (PRR) im Zytosol und in endosomalen phagozytischen Zellen gebunden werden können (12 ). Dieser Prozess führt zu polynukleären Lymphozytenzellen, Monozyten und natürlichen Killerzellen (NK) sowie zur DC-Rekrutierung ( 13 ). Die Rekrutierung dieser Zellen ist ein entscheidender Prozess, der darauf abzielt, das Virus zu eliminieren und das Fortschreiten der Krankheit zu stoppen. Antigen-präsentierende Zellen (APC) fangen ankommende Viruspartikel ein, um sie in naive T-Zellen einzuführen ( 14 ). Naive T-Zellen differenzieren sich dann in spezifische CD4+- und CD8+-T-Zellen ( 15 ). Es gibt zwei Arten von CD8+ T-Zellen: Effektor-T-Zellen oder zytotoxische T-Zellen (Tc) und Gedächtniszellen. Diese gebildeten Tc-Zellen sind für die Eliminierung des Virus verantwortlich. CD4+ T-Zellen oder T-Helferzellen (Th) unterstützen die Rolle von Tc und tragen zur Bildung des humoralen Immunsystems bei, indem sie B-Zellen in B-zellproduzierende spezifische Antikörper differenzieren ( 16 ).

Es gibt mehrere Immunpathologien bei COVID-19. Studien ergaben das Vorliegen einer Lymphopenie und einer erhöhten Aktivierung von T-Zellen, die Merkmale einer Lymphozytendysfunktion, Anomalien in Monozyten und Granulozyten, einer erhöhten Zytokinproduktion und der Bildung spezifischer Antikörper sind, insbesondere bei Patienten mit schweren Symptomen (17 ,18 ). Alle diese Merkmale korrelieren mit dem Schweregrad und der Überlebensrate ( 19 ). Diese Zustände weisen auch auf das Vorhandensein sowohl angeborener als auch adaptiver Immunstörungen hin, durch die die Fähigkeit von SARS-CoV-2 beeinträchtigt wird, den Immunantworten auszuweichen ( 20 ).

Das eindringende SARS-CoV-2 wird durch das Retinoid-Säure-induzierbare Gen-1 (RIG-1), das Melanoma-Differenzierungs-assoziierte Protein 5 (MDA-5), den Toll-like-Rezeptor 7 (TLR-7) und das TLR-Gen identifiziert. 4, die spezifisch das S SARS-CoV-2-Glykoprotein erkennen ( [21](#) ). Der Prozess aktiviert die Transkription von Nuclear Factor kappa-B (NF-kB), Interferon Regulatory Factor 3 (IRF-3) und IRF-7 ( [22](#) ). Unter normalen Umständen initiiert das eindringende Virus die Bereitstellung von Typ-I-Interferon (IFN-I), IFN-III und proinflammatorischen Zytokinen in Verbindung mit Chemokinen ( [6](#) ). In der frühen Phase der Krankheit spielt IFN-I eine entscheidende Rolle bei der Eliminierung und Hemmung der Virusreplikation und unterstützt die Aktivierung adaptiver Immunantworten ( [23](#) ). Verzögerungen bei der Bereitstellung und Aktivität von IFN-I werden jedoch das Fortschreiten der SARS-CoV-2-Infektion auslösen ( [24](#) ). Bei einer SARS-CoV-2-Infektion kam es zu einer Unterdrückung und Verzögerung der IFN-I-Bereitstellung ( [25](#) ). Es wird durch die Hemmung der Signalwege durch den offenen Leserahmen 3b (ORF3b), ORF4a, ORF4b, ORF5, ORF6, das unspezifische Protein 1 (Nsp1), Nsp2, Nsp14, M und N SARS-CoV-2 verursacht ( [21](#) ). Die Unterdrückung von IFN-I ist ein Mechanismus, durch den SARS-CoV-2 dem Immunsystem ausweicht, was zu einer unbändigen Virusreplikation und einem Fortschreiten der Krankheit führt ( [26](#) ).

Gelingt es nicht, SARS-CoV-2 zu eliminieren, führt dies zu einer verstärkten Aktivierung des Inflammasoms Nod-like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 (NLRP3) ( [27](#) ). Dieser Zustand trägt zu schweren Entzündungsreaktionen und einem starken Fortschreiten der Krankheit bei. Bei COVID-19 führt die NLRP3-Aktivierung zum Auftreten eines programmatischen Zelltods durch die Produktion von Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und IL-18, was Leukopenie auslöst ( [28](#) ). Die NLRP3-Aktivierung erhöht auch die Makrophagenaktivierung und erhöht so die Produktion von IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) und Chemokin CXC-Ligand 10 (CXCL-10). ( [29](#) ). Dieser Prozess ist einer der Gründe für das Auftreten von Zytokinstürmen bei COVID-19-Patienten (siehe [Abbildung 1](#)) ( [30](#) ).



SARS-CoV-2 kann DC infizieren, einschließlich pDC, das der Hauptproduzent von IFN-I ist. Die SARS-CoV-2-Infektion führt zu einem Rückgang der Zahl der DC sowie zu einem Rückgang der IFN-I-Produktion. Unzureichendes IFN-I führt zu einer fehlgeschlagenen Eliminierung von SARS-CoV-2. Das Versagen erhöhte schließlich die Aktivität von NLRP-3, was zu einem Anstieg entzündungsfördernder Zytokine führte, was dann Zellapoptose, Zytokinstürme und eine Erschöpfung der T-Zellen auslöste. CXCL, der Chemokin-CXC-Motivligand; DC, dendritische Zelle; IFN, Interferon; IL, Interleukin; NLRP-3, Pyrin-domäne der NLR-Familie, die 3 Inflammasom enthält; pDC, plasmazytoide dendritische Zelle; TNF, Tumornekrosefaktor.

Zelluläre adaptive Immunantworten spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von COVID-19, an der SARS-CoV-2-spezifische CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellaktivität beteiligt ist (31). T-Zellen reagieren auf SARS-CoV-2 durch die Erkennung des von MHC präsentierten SARS-CoV-2-Epitops (32). Die Hauptziele von T-Zellen sind die M-, N-, S- und andere verschiedene Epitopproteine, die von ORF3, ORF8, Nsp2 und Nsp4 SARS-CoV-2 exprimiert werden (33). Ungefähr 1.400 SARS-CoV-2-Epitope sind für T-Zellen erkennbar (34). Studien haben gezeigt, dass die meisten Epitope in verschiedenen Varianten von SARS-CoV-2 erhalten bleiben (35).

Bei Patienten mit leichten Symptomen wurde eine frühere Induktion von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen festgestellt (36). Dies zeigt die entscheidende Rolle von CD8<sup>+</sup> T-Zellen bei der Eliminierung von SARS-CoV-2. Bei den schweren Patienten kam es zu einer Eskalation der T-Zellen-Aktivierung, insbesondere von CD8<sup>+</sup> T, die durch einen Anstieg der Expression mehrerer Aktivierungsmarker (CD38, Humaner Leukozyten-Antigen-DR-Isotyp/HLA-DR, Ki-67) gekennzeichnet war zytotoxische Proteine (Perforin und Granzym B) (37). Die Aktivierung von T-Zellen führt zur Ermüdung der T-Zellen. Dieser Zustand ist durch eine erhöhte Expression von Inhibitorrezeptoren wie dem Lymphozytenaktivierungsgen 3 (LAG-3), dem T-Zell-Immunglobulin und dem Mucindomänen enthaltenden Protein 3 (TIM-3) sowie dem programmierten Zelltodprotein 1 (PD-1) gekennzeichnet (37, 38). Die zytotoxischen Fähigkeiten der Ermüdungs-T-Zellen verringern sich, sodass sie das Virus nicht mehr effektiv eliminieren können.

Die CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellzahlen gingen bei Patienten mit schwerer Erkrankung besonders stark zurück, was auf das Vorliegen einer T-Zell-Dysfunktion bei einer COVID-19-Infektion hindeutet (39). Es wird angenommen, dass mehrere Mechanismen für die Abnahme der T-Zellzahl verantwortlich sind. Erstens wird es durch eine Virusinfektion direkt über die ACE-Rezeptoren der T-Zellen verursacht (35). Zweitens wird es durch die Unterdrückung der infizierten lymphatischen Organe verursacht, so dass es zu einem Rückgang der Lymphozytenproduktion kommt (40). Drittens wird es durch den Prozess der T-Zell-Apoptose verursacht, der durch die Bindung von Fas und Fas-Ligand (FasL) vermittelt wird. Bei COVID-19 wurde festgestellt, dass die Fas-Expression auf der Oberfläche von T-Zellen und die Plasma-FasL-Produktion zunimmt (41). Viertens das Vorhandensein von T-Zell-Pyrototoxika, die durch die Hochregulierung von NLRP-3 induziert werden (29). Fünftens: direkte zytopathische Wirkungen von IL-6 und TNF- $\alpha$  auf T-Zellen (42). Sechstens: T-Zell-Apoptose, vermittelt durch infizierte DC, gekennzeichnet durch einen Anstieg des mit dem Tumornekrosefaktor verbundenen apoptotisch induzierenden Liganden (TRAIL) im DC (43).

SARS-CoV-2 hat nachweislich die Fähigkeit, DC zu infizieren, was zu einer Verringerung der Anzahl der DC und einer Funktionsbeeinträchtigung der DC führt. Eine SARS-CoV-2-Infektion kann die Anzahl mononukleärer DC (moDC) um 10–20 % reduzieren (44). Studien

an COVID-19-Patienten in der akuten und Rekonvaleszenzphase zeigten einen Rückgang der konventionellen DC- (cDC) und Plasmazytoidenzahl (pDC) bei gleichzeitigem Anstieg des cDC/pDC-Verhältnisses, insbesondere bei Patienten mit schweren Symptomen (45 ). Es gab auch einen pDC-Rückgang bei pädiatrischen Patienten, bei denen aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion ein Multisystem-Entzündungssyndrom bei Kindern (MIS-C) auftrat (46). Die Abnahme der cDC- und pDC-Anzahl blieb bis sieben Monate nach der Infektion bestehen (47).

Eine SARS-CoV-2-Infektion führt auch zu einer Beeinträchtigung der DC-Reife. Die Untersuchung des Alveolengewebes des Patienten zeigte einen Anstieg der DC-Rekrutierung, die keine Reifemoleküle aufwies (48). Studien zeigten eine Abnahme des Human-Leukozyten-Antigen-DR-Isotyps (HLA-DR) und der CD80-Expression, die Marker für die DC-Reife sind, sowie eine Verringerung der STAT2-Aktivität, die mit der Fähigkeit von DC korreliert, CD8+ T-Zellen zu aktivieren (43, 49, 50). Die unreifen DC sind nicht in der Lage, T-Zellen Antigene zu präsentieren, sodass die Differenzierung und Produktion spezifischer T-Zellen unzureichend ist (51).

Die durch eine SARS-CoV-2-Infektion verursachte Abnahme und Dysfunktion von DC führt zu einer IFN-I-Reduktion. SARS-CoV-2 hemmt die Phosphorylierung von STAT1 in moDC und pDC, was zur Unterdrückung und Verzögerung der Produktion von IFN-I führt (44). Die infizierten DC produzierten auch proinflammatorische Zytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ) sowie Chemokine (Interferon gamma-induziertes Protein 10/IP-10, Makrophagen-Entzündungsprotein 1 alpha/MIP-1 $\alpha$ , Monozyten-Chemoattraktiv-Protein1/MCP-1 (siehe [Abbildung 1](#)) (51). Somit ist die SARS-CoV-2-Infektion in DC für eine Funktionsstörung des Immunsystems verantwortlich.

### Spezifische Immunität gegen SARS-CoV-2

Bei einer SARS-CoV-2-Infektion werden Antikörper gebildet. Die Messung von Immunglobulin M (IgM) und IgG, die spezifisch für das N- und S-Protein sind, beginnt am zweiten Tag der Symptome. IgM erreicht seinen Höhepunkt an Tag 11–13 und nimmt dann nach 3 Wochen ab, außerdem wird IgG vollständig an Tag 17–19 beobachtet (52). Auf den Anstieg des IgG folgt die Bildung von Gedächtnis-B-Zellen über einen Zeitraum von bis zu drei Monaten (53). Dennoch wurde bei einigen Patienten mit leichten oder asymptomatischen Symptomen keine Serokonversion dieser Antikörper festgestellt (54). Studien haben auch einen Rückgang dieser Antikörper in den drei bis sechs Monaten gezeigt (55). Tiandan et al. fanden heraus, dass die IgG-Fähigkeit, SARS-CoV-2 ein Jahr nach Ausbruch zu neutralisieren, nur bei 43 % der Probanden lag und dass ihre Antikörperfähigkeit gegen neue Varianten von SARS-CoV-2 abnehmen würde (56 ).

Eine SARS-CoV-2-Infektion führt ebenfalls zu einer T-Zell-Antwort (57). Die CD4+-T-Zell-Reaktion wurde bei allen Patienten festgestellt, während CD8+-T-Zellen bei den meisten Patienten, nicht bei allen Patienten, gefunden wurden (33). CD8+ T-Zellen können am siebten Tag beobachtet werden und erreichen ihren Höhepunkt bis zum 14. Tag (58). Trotz fehlender Antikörper-Serokonversion wurden auch bei milden oder asymptomatischen Patienten weiterhin T-Zell-Reaktionen gefunden (54). Die nachgewiesene T-Zell-Reaktion war durch die Bildung von Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen gekennzeichnet. Die gebildeten Gedächtnis-T-Zellen sind in der Lage, verschiedene Epitope von SARS-CoV-2 zu erkennen (59). Die Bildung spezifischer Gedächtnis-T-Zellen bildet Immunität und verhindert eine



erneute Infektion. Dieser Befund weist auf die Überlegenheit der T-Zell-Immunität im Vergleich zu Antikörpern bei der Vorbeugung der Infektion hin.

Es wurde festgestellt, dass die CD8<sup>+</sup>-T-Gedächtniszellen vielfältig sind und vom zentralen Gedächtnis (T<sub>cm</sub>), Effektorgedächtnis (T<sub>em</sub>), residentem Gedächtnis (T<sub>rm</sub>) bis hin zu polyfunktionalen Gedächtniszellen oder Gedächtnis-T-Zellen reichen, die als Stammzellen (T<sub>scm</sub>) fungieren *können* ( [60](#) ). Die Fähigkeit zur Bildung von Gedächtnis-CD8<sup>+</sup>-T-Zellen wird auf die Erkennungs- und Eliminierungsfähigkeit von SARS-CoV-2 zurückgeführt ( [61](#) ). Die vorübergehende Bildung von CD4<sup>+</sup>-Gedächtniszellen durch T-Zellen korreliert mit der Anwesenheit von B-Zellen und der Produktion von IgG ( [53](#) ). Die spezifischen T-Zellen bleiben bis zu 6 Monate nach der Infektion beobachtet ( [62](#) ). Während polyfunktionale T-Zellen bis zu 10–12 Monate lang nachweisbar bleiben ( [60](#) ). Dies deutet darauf hin, dass SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben können. Dieser Zustand weist Ähnlichkeiten mit einer SARS-CoV-Infektion auf, bei der spezifische Gedächtnis-T-Zellen 17 Jahre lang nachgewiesen bleiben ( [63](#) ).

Derzeit werden verschiedene Impfstoffe entwickelt und eingesetzt, um die Immunität gegen SARS-CoV-2 zu stärken. Es sind verschiedene Arten von Impfstoffen im Umlauf, beispielsweise proteinbasierte Impfstoffe, Boten-Ribonukleinsäure (mRNA), virale Vektoren und inaktivierte Viren ( [8](#) ). Bei allen Arten von Impfstoffen werden spezifische Antikörper gebildet, die SARS-CoV-2 mit unterschiedlicher Wirksamkeit neutralisieren können. mRNA-basierte Impfstoffe zeigen eine Wirksamkeit von über 90 % ( [64](#), [65](#) ), Virusvektor-basierte Impfstoffe 66–91 % ( [66](#), [67](#) ), inaktivierte virusbasierte Impfstoffe können 80 % erreichen ( [68](#) ), während proteinbasierte Impfstoffe derzeit eine Wirksamkeit erreichen noch in der Entwicklung ( [69](#) ). Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Wirksamkeit all dieser Impfstoffe gegen VoC um das 0,5- bis 11-fache abnimmt ( [8](#) ).

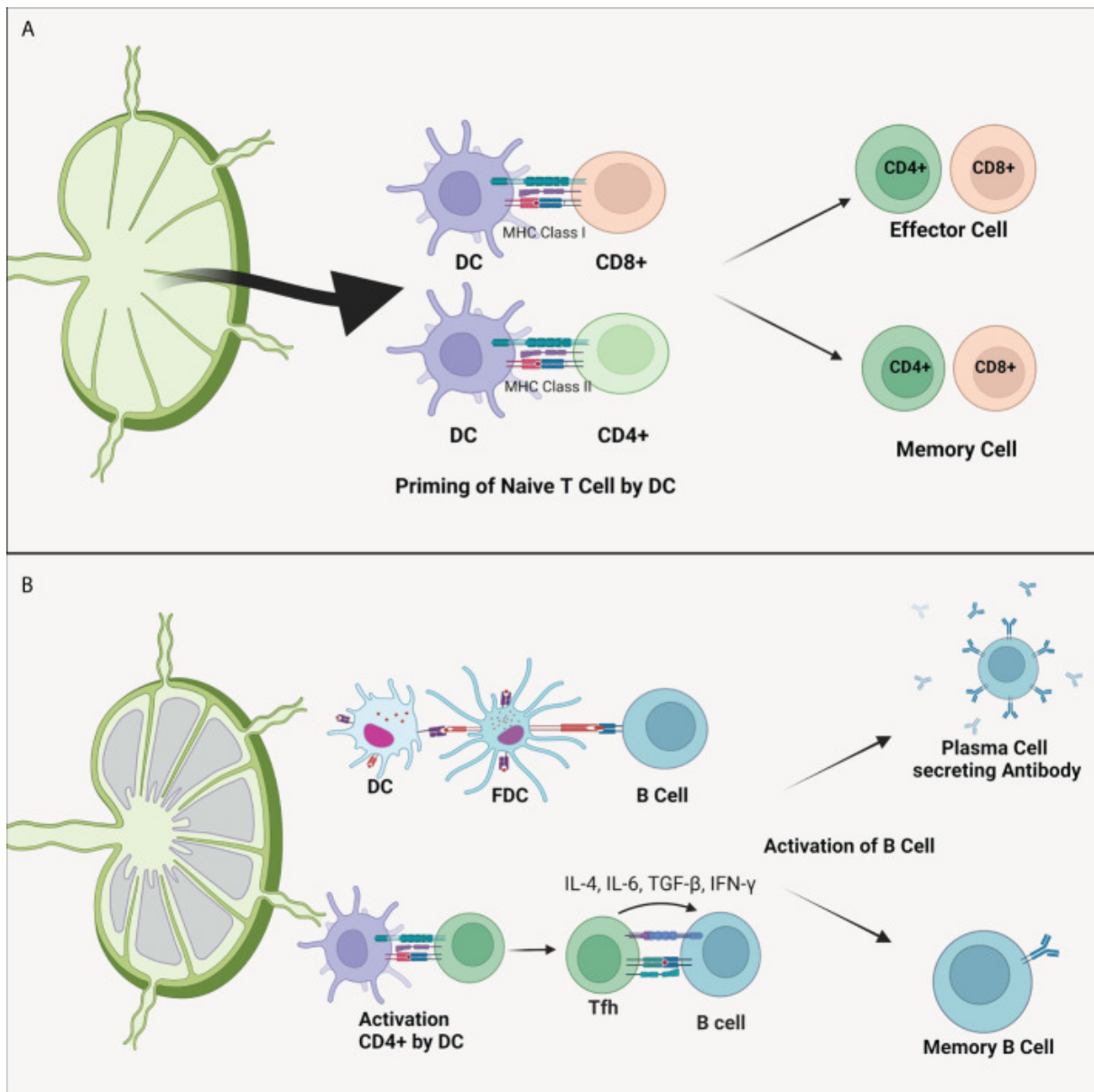
### Rolle dendritischer Zellen bei der Gestaltung der T-Zell-Immunität

DC gilt als das wirksamste APC und spielt eine zentrale Rolle im angeborenen und adaptiven menschlichen Immunsystem ( [10](#) ). Im angeborenen Immunsystem leitet DC die Reaktion des Körpers auf DAMP oder PAMP ein und bestimmt sie. Im adaptiven Immunsystem ist DC dafür verantwortlich, naiven T-Zellen Antigene zu präsentieren ( [70](#) ). DC, die dem Antigen ausgesetzt sind, reifen und fließen in die lymphatischen Organe, präsentieren das Antigen dann den naiven T-Zellen, was zur T-Zell-Differenzierung führt ( [71](#) ). Daher spielt DC eine Rolle bei der Verbindung des angeborenen und adaptiven Immunsystems.

DC wird vom Lymphoid Primed Multi-Potent Progenitor (LMPP) abgeleitet, der sich zum Granulozyten-Makrophagen-DC-Vorläufer (GMDP) differenziert und dann zum Makrophagen-DC-Vorläufer (MDP) wird. MDP wird ein Common DC Progenitor (CDP) sein, der sich in pDC, cDC1 und cDC2 differenziert ( [72](#) ). Darüber hinaus gibt es von Monozyten abgeleitete DC (moDC) und eine DC-Untergruppe, die als Langerhans-Zellen bekannt ist ( [10](#) ). Im Allgemeinen gibt es fünf Arten von Gleichstrom. pDC, cDC1 und cDC2 sind DC, die unter allen Bedingungen vorkommen, während Langerhans-Zellen in der Haut spezifiziert sind, während moDC nur bei Entzündungen produziert wird. DC kann in den lymphatischen Organen, im Kreislauf und in bestimmten Geweben oder Organen wie der Lunge, der Leber und dem Verdauungstrakt gefunden werden ( [73](#) ).

Die entscheidende Rolle von DC im Immunsystem besteht darin, die T-Zellen zu primieren ( [Abbildung 2](#) ). Dieser Prozess differenziert naive T-Zellen in Antigene oder

pathogenspezifische T-Zellen ( [10](#) ). Gedächtnis-T-Zellen bewirken eine schnellere Eliminierung von Krankheitserregern und bereiten den Körper auf eine wiederholte Exposition gegenüber Krankheitserregern vor ( [74](#) ). DC präsentiert Antigene gegenüber CD4+ über MHC-II-Moleküle und CD8+ über MHC-I ( [75](#) ). Die Aktivierung von CD4+ T-Zellen durch DC induziert die Bildung von Plasmazellen, sodass spezifische Antikörper gebildet werden ( [Abbildung 2B](#) ). Neben der Fähigkeit, externe Antigene zu erkennen, kann DC auch körpereigene Antigene erkennen, um das Auftreten von Autoimmunerkrankungen zu verhindern, indem die T-Zelle zum Zell-T-Regulator (Treg) wird ( [71](#) ). Der T-Zellen-Priming-Prozess wird durch das Vorhandensein von Antigenpräsentationen, co-stimulierenden Molekülen und das Vorhandensein einer Zytokinproduktion beeinflusst ( [70](#) ).



**(A)** Die Fähigkeit dendritischer Zellen, naive T-Zellen zu differenzieren. Als APC präsentiert DC CD4+- und CD8+-T-Zellen Antigene über MHC-II bzw. MHC-I. Dieser Prozess bildet antigenspezifische Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen. **(B)** Dendritische Zellen spielen auch eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der B-Zellen. Die Aktivierung von B-Zellen kann direkt durch DC-Zellen oder zwischenzeitlich durch CD4+ T-Zellen erfolgen. Aktivierte CD4+-T-Zellen wandern in den Follikelbereich, um spezifische B-Zellen

sowohl der Plasma-B-Zellen, die Antikörper produzieren, als auch der Gedächtnis-B-Zellen zu aktivieren. DC, dendritische Zelle; FDC, folliculäre dendritische Zelle; IL, Interleukin; MHC, Haupthistokompatibilitätskomplex; TGF- $\beta$ , transformierender Wachstumsfaktor  $\beta$ .

Jeder DC-Typ hat seine Funktion ([Tabelle 1](#)). pDC kommt im Kreislauf und in den Lymphorganen vor und spielt eine entscheidende Rolle im körpereigenen Immunmechanismus gegen Viren, da es über TLR verfügt, die RNA und DNA erkennen können ([81](#)). Neben seiner Rolle als primärer Produzent von IFN-I (wie IFN- $\alpha$ ) produziert pDC auch IFN-III, TNF- $\alpha$ , IL-6 und Granzym B ([72](#)). CD4+ T-Zellen können durch pDC durch CD-303- und CD-367-Moleküle geprimt werden, während CD8+ T-Zellen durch pDC durch Antigentransfer auf cDC und die daraus resultierende IFN-I-Aktivität geprimt werden ([76](#)).

**Tabelle 1**

Arten dendritischer Zellen und ihre Funktionen.

Dendritische Zelltypen	Funktion	Verweise
<b>Plasmazytoide dendritische Zelle (pDC)</b>	Priming von CD8+ durch IFN-I-Produktion und Antigentransfer auf cDC und Priming von CD4+ durch Regulierung von CD-303- und CD-367-Molekülen	( <a href="#">72</a> , <a href="#">76</a> )
<b>Konventionelle dendritische Zelle 1 (cDC1)</b>	Regulieren und fördern Sie CD8+ durch die Produktion von IFN-III, CXCL 9/10 und IL-12 Priming Trm durch die Produktion von CD-24, IL-12, IL-15 Differenzierung Th1 und Tfh, die von B-Zellen induziert wird	( <a href="#">77</a> ) ( <a href="#">70</a> ) ( <a href="#">16</a> , <a href="#">72</a> )
<b>Konventionelle dendritische Zelle 2 (cDC2)</b>	Starker Aktivator von Th1, Th2, Th17 durch die Produktion von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 und IL-23 Unterscheidet CD8+ und reguliert Tcf1 Der effiziente Induktor von Tfh Differenziert Treg durch die Produktion von IL-10 und TGF- $\beta$	( <a href="#">73</a> ) ( <a href="#">78</a> ) ( <a href="#">16</a> ) ( <a href="#">72</a> )
<b>Von Monozyten abgeleitete dendritische Zellen (moDC)</b>	Priming von CD4+- und CD8+-T-Zellen durch Regulierung von Tbet, Tcf1 und durch Produktion von Zytokinen in Entzündungszuständen. Differenziert Langzeitgedächtnis-T-Zellen durch die Produktion von IL-15	( <a href="#">72</a> , <a href="#">79</a> ) ( <a href="#">80</a> )
<b>Langerhans-Zelle</b>	Spezifische Immunreaktionen in der Haut	( <a href="#">10</a> )

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Herkömmliche dendritische Zellen 1 (cDC1) kommen in Geweben häufiger vor als im Blut ([73](#)). cDC1 aktiviert Effektor-CD8+-T-Zellen und NK-Zellen durch die Expression der CXCL9, CXCL10- und XC-1-Chemokinrezeptoren (CXCR1), sodass es zytotoxische Zellen regulieren kann ([77](#)). Darüber hinaus kann cDC1 auch Trm durch CD-24-Expression und die Produktion von IL-12 und IL-15 aktivieren ([70](#)). Diese Zytokinproduktionen können auch Th1-Zellen aktivieren ([72](#)). Studien zeigen, dass cDC1



auch bei der Aktivierung von Tfh eine Rolle spielt. Darüber hinaus produzieren Th1 und Tfh die Zytokine IL-4, IL-21 und IFN- $\gamma$ , die B-Zellen aktivieren, die in der Lage sind, Antikörper zu produzieren ( [16](#) ). Somit trägt cDC1 zur Bildung des humoralen Immunsystems bei.

Konventionelle dendritische Zelle 2 (cDC2) ist ein DC, der im Vergleich zu anderen DCs eine breitere Fähigkeit zur Kreuzpräsentation mit CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen aufweist ( [82](#) ). Dieser DC ist der führende Produzent von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 und IL-23, was DC zum wirksamsten Aktivator von Th1, Th2 und Th17 macht ( [73](#) ). Das produzierte IL-12 ist in der Lage, den Transkriptionsfaktor 1 (Tcf1) zu regulieren, der ein Regulator für die Differenzierung von CD8<sup>+</sup> in Effektorzellen und Gedächtniszellen ist ( [78](#) ). Forschungsergebnissen zufolge ist cDC2 auch ein effizienter Tfh-Induktor, wodurch diesen Zellen eine wesentliche Rolle bei der Antikörperbildung zukommt ( [16](#) ). Darüber hinaus spielt cDC2 auch eine Rolle bei der Treg-Differenzierung durch die Produktion von IL-10 und Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ( [72](#) ).

Von Monozyten abgeleitete dendritische Zellen (moDC) entstehen während einer Infektion und Entzündung aus Monozyten ( [73](#) ). *In vitro* kann moDC durch Verabreichung von Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF) und IL-4-Stimulation über den IRF-4-Signalweg gebildet werden ( [75](#) ). Wie andere Arten von DCs hat moDC die Fähigkeit, T-Zellen durch T-bet- und Tcf1-Regulation im Einklang mit der Produktion der Zytokine IL-1, IL-23 und TNF- $\alpha$  zu stimulieren ( [72](#), [79](#) ). moDC produziert auch IL-15, was dazu führt, dass Gedächtnis-CD8<sup>+</sup>-T-Zellen lange halten ( [80](#) ). Darüber hinaus sezerniert moDC auch IL-12, das T-Zellen aktivieren kann, die zu Th1-Zellen werden ( [71](#) ).

## Begründung des auf dendritischen Zellen basierenden Impfstoffs gegen SARS-CoV-2-Infektionen

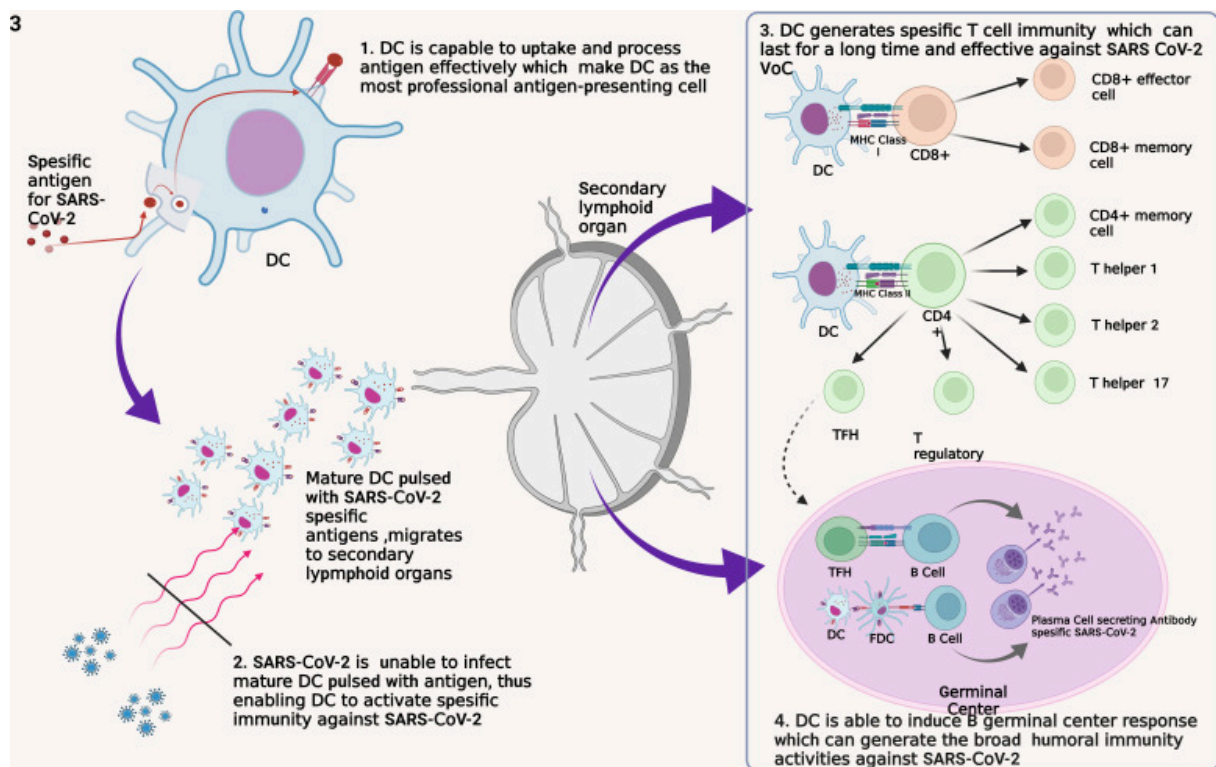
Dendritische Zellen wurden umfassend als Immuntherapie zur Behandlung verschiedener Krankheiten entwickelt und erforscht. Die DC-basierte Immuntherapie wurde bei Brust-, Prostata-, Melanom-, Nieren-, Glioblastom-, Eierstock- und Lungenkrebs getestet ( [83](#) ). Klinische Studien zu DC-basierten Impfstoffen brachten vielversprechende Ergebnisse mit einem deutlichen Anstieg der Anzahl antitumorspezifischer CD8<sup>+</sup>-T-Zellen ( [84](#) ). Beispielsweise zeigten klinische Studien an Patienten mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs, denen autologe DC-Impfstoffe verabreicht wurden, die mit HOCl-oxidiertem Tumorlysat (OC-DC) gepulst waren, einen Anstieg der T-Zell-Reaktion und eine Verlängerung der Überlebensrate um zwei Jahre auf 100 %, begleitet von geringe Nebenwirkungen ( [85](#) ).

Auch für Infektionskrankheiten wurde eine DC-basierte Immuntherapie entwickelt. In HIV-Studien steigerten DC-basierte Impfstoffe die spezifische T-Zell-Reaktion, obwohl die Wirksamkeit der Reduzierung der Viruslast noch nicht schlüssig war ( [86](#) ). Klinische Studien zu Hepatitis C zeigten auch einen Anstieg der spezifischen zellulären Immunität gegen HCV, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten ( [87](#) ). Darüber hinaus wurden DC-basierte Impfstoffe auch gegen Hepatitis B, Malaria und Influenza entwickelt ( [11](#), [88](#), [89](#) ).

Der Erfolg von DC-basierten Krebsimmuntherapien und Infektionsimpfstoffen deutet auf das Potenzial für die Entwicklung von DC als SARS-CoV-2-Impfstoff hin. Dieser Ansatz nutzt die Fähigkeit von DC, Antigene zu präsentieren und das Immunsystem zu induzieren ( [90](#) ). Unreife DCs können mit SARS-CoV-2-Antigenen eingeführt werden, zum Beispiel S-Protein, das nachweislich eine Immunantwort auslöst ( [91](#) ). entwickelt werden *Dieser Prozess kann*

sowohl *in vivo* als auch *ex vivo*, der *Ex-vivo*-Ansatz kann jedoch aufgrund seiner Machbarkeit und der Verkürzung der Prozesse, die im Körper ablaufen sollten, eine Option bei der Entwicklung dieses Impfstoffs sein (92). Die DCs, die dem Antigen ausgesetzt wurden, reifen heran und wandern zu den lymphatischen Organen ab. Anschließend präsentieren sie das Antigen den naiven T-Zellen, sodass eine spezifische Immunität gegen SARS-CoV-2 entsteht (71). Dieser Ansatz wird derzeit in Indonesien entwickelt und ist allgemein als Nusantara-Impfstoff bekannt.

Es gibt vier Hauptgründe, die die Verwendung von DC als SARS-CoV-2-Impfstoff unterstützen können, darunter (Abbildung 3):



Vier grundlegende Gründe für die Entwicklung von DC als SARS-CoV-2-Impfstoff. DC, dendritische Zelle; FDC, folliculäre dendritische Zelle; MHC, Haupthistokompatibilitätskomplex; TFH, T-Follikelhelfer.

Erstens ist DC ein professioneller APC, der Antigene effizient und effektiv einfängt, verarbeitet und anderen Immunzellen wie T-Zellen zur Verfügung stellt (32). DC erkennt und internalisiert Antigene durch Endozytose oder durch direkten Kontakt mit Gap Junction und durch Cross-Dressing (93). Diese Methode ermöglicht es dem DC, Antigene in anderen infizierten Zellen und solchen, bei denen eine Apoptose aufgetreten ist, zu identifizieren und einzufangen. DC verfügt über ein niedrigeres Lysosomen-Protease-Enzym und die Fähigkeit, den pH-Wert gut zu neutralisieren, um die eingefangenen Antigene bis zum Kontakt mit anderen Immunzellen aufrechtzuerhalten (32). Darüber hinaus verfügt DC über eine durch Gamma-Interferon induzierte lysosomale Thiolreduktase (GILT), deren Funktion darin besteht, intrazelluläre Prozesse im DC aufrechtzuerhalten, sodass es aufgrund der

Inflammasom-Aktivierung nicht zu einer Pyrolyse kommt (94 ). Somit stellt die Verwendung von DC als Impfstoff den Prozess der Einführung und Präsentation von SARS-CoV-2-Antigenen sicher, sodass eine spezifische Immunitätsbildung erfolgt.

Zweitens ist DC eine Zelle, die SARS-CoV-2 schwächt, um der Immunantwort des Körpers zu entgehen. Daher ist DC ein plausibles Impfziel ( 95 ). In der akuten Phase führt der signifikante Rückgang von pDC zu einer IFN-I-Depletion und damit zu einem Versagen der angeborenen Immunantwort ( 96 ). Darüber hinaus hemmt eine SARS-CoV-2-Infektion auch adaptive Immunantworten, indem sie die DC-Reifung beeinträchtigt, die durch eine Abnahme des humanen Leukozytenantigen-DR-Isotyps (HLA-DR) und der CD80-Expression gekennzeichnet ist (49 ,50 ). Bei COVID-19-Patienten wurde festgestellt, dass die Verringerung der DC mit der Abnahme der T-Zellzahl korreliert ( 97 ). Insgesamt führt dieser Zustand dazu, dass es nicht gelingt, eine angeborene Immunantwort in eine adaptive Immunantwort umzuwandeln. Daher hat eine Impfung mit Schwerpunkt auf der Verbesserung und dem Schutz der DC-Funktion das Potenzial, bessere Ergebnisse zu erzielen.

Drittens hat DC eine gute Fähigkeit zur T-Zellen-Aktivierung. Wie bereits erläutert, aktiviert DC verschiedene Arten von T-Zellen. Naive CD8+ T-Zellen werden zu Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen aktiviert ( 76 ). Gebildete Th2- und Tfh-Zellen spielen eine Rolle bei der Differenzierung von B-Zellen zu Antikörper-produzierenden Zellen, während Treg-Zellen die Funktion anderer Lymphozyten kontrollieren ( 75 ). Hinweise darauf, dass gebildete SARS-CoV-2-spezifische Gedächtnis-T-Zellen über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben, deuten darauf hin, dass dieser Impfstoff eine Infektion und Replikation von SARS-CoV-2 langfristig verhindern kann ( 53 , 60 ). Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass Gedächtnis-T-Zellen weiterhin gegen VoC wirksam sind. Daher hat dieser DC-basierte Impfstoff das Potenzial, auch weiterhin gegen verschiedene mutierte Virusvarianten wirksam zu bleiben ( 35 ). All diese Dinge werden auch durch Studien gestützt, die zeigen, dass T-Zellen eine wesentliche Rolle bei der SARS-CoV-2-Infektion spielen. Daher ist die Fähigkeit von DC, T-Zellen zu aktivieren, die Grundlage für die Verwendung von DC für SARS-CoV-2-Impfstoffe, die möglicherweise eine gute Wirksamkeit haben.

Viertens hat der DC-basierte Impfstoff das Potenzial, die Bildung von Keimzentrumzellreaktionen (GC) auszulösen, sodass B-Zellen gebildet werden und Virusvarianten erkennen können. DC induziert die Reaktion von B-GC-Zellen durch die Aktivierung naiver T-Zellen zu Tfh-Zellen, die dann B-Zellen aktivieren ( 98 , 99 ). Der Aktivierungsprozess löst die Bildung von Plasma- und Gedächtnis-B-Zellen aus, die eine Affinitätsreifung und klonale Evolution durchlaufen, sodass eine breite B-Zell-Reaktion zur Bekämpfung von Viren mit einer immensen Mutationsrate wie SARS-CoV-2 entsteht (100 ). Durch diesen Mechanismus werden Antikörper erzeugt, die SARS-CoV-2 weitgehend neutralisieren können, sodass sie gegen verschiedene Virusvarianten wirksam sind.

Aus diesen vier Gründen kann DC als SARS-CoV-2-Impfstoff verwendet werden. Die durch diesen Ansatz erzeugte Immunität ist auf die Bildung von T-Zellen ausgerichtet, sodass der Impfstoff lange haltbar und wirksam gegen die sich entwickelnden Varianten von SARS-CoV-2 bleibt. DC-basierte Impfstoffe haben auch das Potenzial, Antikörper zu bilden, die eine breite Reaktion zeigen. Die Integration in die Produktion spezifischer T-Zellen und Antikörper ist der Hauptschlüssel für die Entwicklung von DC als potenziellen SARS-CoV-2-Impfstoff. Aus diesem Grund müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit von DC-basierten Impfstoffen nachzuweisen.

## Übersetzung eines DC-basierten Impfstoffs gegen SARS-CoV-2: Herausforderungen und Zukunftsperspektive

Die Übersetzung von DC-basierten Impfstoffen hängt von verschiedenen Faktoren ab, von der Auswahl und Verarbeitung des DC-Typs, der Auswahl der Antigenbeladung und den Verabreichungsmethoden von DC-basierten Impfstoffen ( [101](#) ). Wie bereits oben erwähnt, gibt es im menschlichen Körper verschiedene Subtypen von DC. pDC ist oft assoziiert und bekämpft einen wichtigen Immunschutz gegen Virusinfektionen ( [96](#) ). cDC, das T-Zellen umfassend aktivieren kann, so dass angenommen wird, dass es CD4+ aktivieren kann, das eine Rolle bei der Bildung von Antikörpern spielt ( [77](#) ). Die Nutzung beider Untergruppen erfordert jedoch einen invasiveren Eingriff, und ihr Anteil im Körper < 1 % im Blut stellt ein Hindernis für ihre Nutzung dar ( [102](#) ). moDC ist ein DC-Subtyp, der häufig ausgewählt wird, da er leicht aus peripherem Blut zugänglich ist, das dann mit GM-CSF und IL-4 inkubiert wird ( [103](#) ). Es wurde gezeigt, dass Impfstoffe, die moDC bei Krebs verwenden, eine T-Zell-Immunität aufbauen können. Einige Studien haben jedoch gezeigt, dass moDC bei der Aktivierung von T-Zellen im Vergleich zu cDC und pDC möglicherweise unterlegen ist ( [104](#) ). Einige Studien haben jedoch auch gezeigt, dass die Fähigkeit des Antigentransfers oder der Kreuzpräsentation, dass moDC dann Antigene in endogenes cDC im Körper einschleusen kann, so dass es Zytokine (IL-12) produzieren kann, die in der Lage sind, CD4-Zellen zu stimulieren ( [105](#) ). Darüber hinaus zeigte eine Studie mit dem DC-Impfstoff gegen Krebs, dass die Aktivierungsfähigkeit von CD8+ auch durch endogene DC, die mit dem DC-Impfstoff interagieren, beeinträchtigt wird ( [106](#) ). Somit ist moDC ein potenzieller Kandidat für die Entwicklung eines Impfstoffs gegen SARS-CoV-2.

Auch die Auswahl der beladenen Proteine oder Antigene ist von entscheidender Bedeutung, da das Protein eine spezifische Immunantwort bestimmt. In diesem Fall muss die Auswahl spezifischer Proteine, die eine starke Immunantwort auf SARS-CoV-2 auslösen können, richtig bestimmt werden, da sie mit ihrer Wirksamkeit auch gegen sich weiter entwickelnde Virusvarianten zusammenhängt. Derzeit wird das S-Protein häufig als Ziel in der Impfstoffentwicklung verwendet. Die Verwendung dieses Proteins umfasst die Verwendung von SARS-CoV-2-S-Proteinen voller Länge, spezifischer Untereinheiten des S-Proteins (S1, S2) und spezifischem RBD-S-Protein SARS-CoV-2. Das S-Protein spielt eine wichtige Rolle beim Eindringen von Viren und mehrere Loci seiner RBD sind Ziele des SARS-CoV-2-Immunglobulin-Antikörpers ( [107](#) ). Dies wird durch Forschungsergebnisse gestützt, denen zufolge S-Protein eine spezifische Immunität gegen SARS-CoV-2 auslösen kann ( [108](#) ). Allerdings gibt es auch Hinweise auf das Auftreten von Mutationen an einigen Stellen im S-Protein, was zu einer Verringerung der Wirksamkeit verschiedener anderer Impfstoffe führt, bei denen die Affinität der produzierten Antikörper abnimmt ( [109](#), [110](#) ).

Das S-Protein kann weiterhin eine Option bei der Entwicklung DC-basierter Impfstoffe sein. Angesichts der Tatsache, dass DC-basierte Impfstoffe auf die Bildung einer T-Zell-Immunität ausgerichtet sind. Wie dargelegt, behält die SARS-CoV-2-Variante den größten Teil ihres Epitops bei, spezifische Untersuchungen zu Epitopen in den Delta- und Omicron-Varianten zeigen auch, dass beide Varianten immer noch T-Zell-Epitope zu 75–90 % behalten ( [111](#) ). Daher hat die Verwendung des S-Proteins als beladenes Antigen in DC-basierten Impfstoffen das Potenzial, die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen die sich entwickelnde SARS-CoV-2-Variante aufrechtzuerhalten, je nachdem, welche Ausrichtung DC-basierte Impfstoffe bilden T-Zellen-Immunität. Die Bestimmung beladener Antigene in DC-basierten Impfstoffen bleibt auf absehbare Zeit eine Chance. Die Bestimmung beladener Antigene kann sich nicht nur auf

die Wirksamkeit auswirken, sondern auch auf die Belastung und die Kosten der Impfstoffproduktion.

## Abschluss

Die Entwicklung und Entdeckung wirksamer und dauerhafter Impfstoffe bleibt eine Herausforderung bei der Bewältigung der COVID-19-Pandemie. Obwohl verschiedene Arten von Impfstoffen vertrieben wurden, weisen diese Impfstoffe immer noch Einschränkungen auf. Die bekannte professionelle Fähigkeit von DC, T-Zellen zu aktivieren, und ihre Beteiligung an der SARS-CoV-2-Infektion fördern die Entwicklung von DC-basierten Impfstoffen, die das Potenzial für eine gute Wirksamkeit haben. Es bedarf jedoch noch weiterer Forschung, um einen sicheren und wirksamen Impfstoff auf DC-Basis zu erhalten, der letztendlich einen Durchbruch bei der Überwindung der anhaltenden Pandemie darstellen kann