

Detektion von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 und ihrem Neutralisationspotential mittels Microarray-Immunoassays

Julia Klüpfel¹, Martin Ungerer², Ulrike Protzer^{3,4}, Oliver Hayden⁵, Martin Elsner¹ und Michael Seidel¹

¹Institut für Wasserchemie, Lehrstuhl für Analytische Chemie,
Technische Universität München, München, Deutschland

²ISAR Bioscience GmbH, Planegg, Deutschland

³Institut für Virologie, Technische Universität München/
Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland

⁴Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, München, Deutschland

⁵Heinz-Nixdorf-Lehrstuhl für Biomedizinische Elektronik,
Technische Universität München, München, Deutschland

Kontakt: julia.kluepfel@tum.de

Einleitung

Die SARS-CoV-2-Pandemie hält die Welt seit mittlerweile fast zwei Jahren in Atem. Inzwischen sind etwa 250 Mio. Infektionen zu verzeichnen, mit über 5 Mio. Todesopfern,^[1] aber erfreulicherweise sind seit etwa einem Jahr Impfstoffe zugelassen, die den Weg zurück in eine Normalität ebnen sollten.^[2] Mittlerweile zeigt sich jedoch, dass Impfdurchbrüche möglich sind und die Impfung und insbesondere die dabei gebildeten Antikörper nicht notwendigerweise einen Schutz vor einer Infektion bieten. Hierbei sind die genauen Zusammenhänge jedoch noch nicht völlig klar.^[3,4] Dementsprechend sind Antikörpertests von entscheidender Bedeutung. Wünschenswert sind Tests, die Aufschluss über den Verlauf der Immunantwort geben können und es ermöglichen, symptomlos verlaufende Impfdurchbrüche nachträglich zu detektieren, um eine breite Datenbasis aufzubauen und ein Monitoring in der Bevölkerung zu ermöglichen. Derzeit gibt es zahlreiche Antikörpertests auf dem Markt, die im Wesentlichen zwischen ihrem Anwendungsbereich unterscheiden werden können in Labortests wie beispielsweise ELISAs,^[5] die hochsensitiv und spezifisch sind, aber spezialisiertes Personal und Equipment benötigen und oftmals lange Wartezeiten bis zum Analyseergebnis beinhalten, und „Schnelltests“, meist sogenannte Lateral Flow Assays,^[6] die vor Ort mit geringem apparativem Aufwand durchgeführt werden können und üblicherweise innerhalb von 15 min ein Ergebnis

liefern, jedoch limitierte Spezifität und Sensitivität aufweisen. Was den meisten der erhältlichen Assays jedoch fehlt, ist die Möglichkeit der parallelen Detektion von Antikörpern gegen verschiedene SARS-CoV-2-Antigene,

beispielsweise Oberflächenproteine, wie das Spike-Protein (S-Protein) und sonstige Strukturproteine, wie das Nucleokapsidprotein (N-Protein) parallel. Nach einer Impfung werden nur Antikörper gegen das S-Protein gebildet, während nach einer Infektion auch Antikörper gegen das N-Protein vorhanden sind. Verwendet man Antikörpertests, welche lediglich eines dieser Antigene berücksichtigen, erhält man kein vollständiges Bild der Immunantwort, ggf. ergeben sich sogar falsch negative Resultate.

Microarray-basierte Antikörpertests, wie der hier vorgestellte, enthalten zahlreiche verschiedene rekombinante Antigene, ggf. auch von Virusmutationen, was es möglich macht, den Immunstatus genauer zu erfassen.

Das Assayprinzip unseres schnellen, flussbasierten Chemilumineszenz-Microarray-Immunoassay ist in Abb. 1 dargestellt. Die Machbarkeit haben wir 2021 bereits vorgestellt,^[7] mittlerweile konnten wir die Anwendbarkeit dieses Testprinzips für diverse relevante Fragestellungen in der SARS-CoV-2-Pandemie zeigen:^[8] unser Test kann parallel Antikörper gegen drei verschiedene SARS-CoV-2 Antigene detektieren, wodurch die Unterscheidung von geimpften und rekonvaleszenten Personen möglich wird.

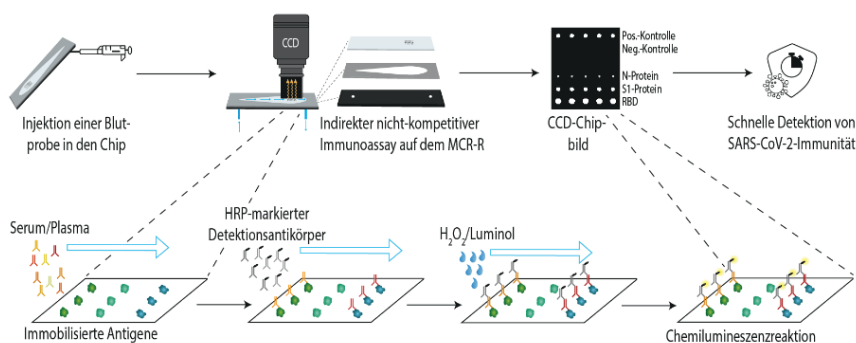


Abb. 1: Assayprinzip des Chemilumineszenz-Microarray-Immunoassay

Mit flussbasierten Chemilumineszenz-Microarray-Immunoassays können sehr schnelle Multiplex-Antikörpertests durchgeführt werden. Das Assayprinzip ist in Abb. 1 dargestellt. Die Machbarkeit haben wir 2021 bereits vorgestellt,^[7] mittlerweile konnten wir die Anwendbarkeit dieses Testprinzips für diverse relevante Fragestellungen in der SARS-CoV-2-Pandemie zeigen:^[8] unser Test kann parallel Antikörper gegen drei verschiedene SARS-CoV-2 Antigene detektieren, wodurch die Unterscheidung von geimpften und rekonvaleszenten Personen möglich wird.

Durch die potentiell quantitative Auswertbarkeit der Messergebnisse ist weiterhin ein Monitoring des Antikörpertiters nach einer Impfung möglich, um einerseits einem zu starken Absinken des Titers durch Auffrischungsimpfungen entgegenzuwirken und andererseits Impfdurchbruchinfektionen durch Veränderungen im Antikörperpattern erkennen zu können. Ergebnisse sind hierbei nach unter 4 min verfügbar und somit schneller als bei typischen Schnelltests. Der Testablauf ist auf einer Microarray-Analyseplattform vollautomatisiert. Die Probe muss nur in den Microarray-Chip injiziert werden. Messungen können aus wenigen Mikrolitern einer Blutprobe vorgenommen werden, neben Serum und Plasma ist auch die Verwendung von Vollblut ohne Einbußen im Signal-Rausch-Verhältnis möglich, sodass Messungen aus Kapillarblut aus der Fingerbeere durchgeführt werden können.

Darüber hinaus kann das Testprinzip mit gewissen Modifikationen auch angewandt werden, um neutralisierende Antikörper nachzuweisen, die die Bindung von SARS-CoV-2 an den menschlichen ACE2-Rezeptor verhindern und somit Infektionen verhindern können. Auch diese Anwendung wird im Folgenden vorgestellt.

Methoden und Materialien

Chemikalien, Materialien und Antigene: Chemikalien und Materialien wurden von Sigma Aldrich und Carl Roth bezogen, Chemilumineszenzreagenzien wurden bei Cyanagen zugekauft. Puffer wurden gemäß Literaturangaben hergestellt.^[7] Rekombinantes SARS-CoV-2 S1-Antigen wurde von Sino Biological bezogen, alle weiteren SARS-CoV-2-Antigene wurden von ISAR Bioscience hergestellt.

Blutproben: Blutproben wurden bei Sigma Aldrich gekauft oder vom Institut für Virologie der TUM oder von ISAR Bioscience erhalten. Alle Proben wurden gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (überarbeitet 2000) gewonnen.

Chipoberflächenchemie: Die Herstellung der Polycarbonatmicroarraychips wurde durchgeführt, wie in der Literatur beschrieben.^[9] Polycarbonat-

platten wurden mit einem Polyetheramin mit terminaler Carboxy-Gruppe (modifiziertes Jeffamine) über Siebdruck beschichtet, für 2 h bei 90 °C inkubiert und anschließend mit Wasser im Ultraschallbad gereinigt und getrocknet.

Microarraychipherstellung: Kovalente Immobilisierung der Antigene wurde durch EDC/s-NHS-Kopplungschemie erreicht. Es wurde eine 1:1-Mischung (v/v) aus Antigen in der gewünschten Konzentration und Spottingpuffer mit je 1 mg/mL EDC und s-NHS hergestellt und zum Spotten der Chips in einem Kontaktprinter genutzt. Als Positivkontrollen wurden anti-Human-IgG- und anti-Peroxidase-Antikörper eingesetzt. Von jeder Spottinglösung wurden fünf Replikate in einer Reihe gespottet, das Spotting fand hierbei bei 20 °C und 55 % Luftfeuchtigkeit statt. Direkt im Anschluss wurden die Chips mittels doppelseitiger Klebefolie mit Flusszellenausschnitt und einer PMMA-Unterschale mit Ein- und Auslasslöchern zusammengebaut. Anschließend wurden die Chips bei 4 °C bis zur Messung gelagert.

Microarray-Messungen: Die Messungen wurden auf der Microarray-Analyseplattform MCR-R (dargestellt in Abb. 2) durchgeführt. Diese verfügt über ein mikrofluidisches System, um Reagenzien aus Vorratsbehältern mit definierter Flussgeschwindigkeit über den Microarraychip zu transportieren sowie eine CCD-Kamera zur Bildaufnahme. Zu Beginn einer Messung wird die zu messende Probe manuell in den Chip injiziert, anschließend der Chip in das Gerät eingelegt und anschließend automatisch nach einem Spülschritt Detektionsantikörper langsam über den Chip transportiert, gefolgt von einem weiteren Spülschritt und anschließend den Chemilumineszenzreagenzien (Wasserstoffperoxid und Luminol). In der Folge wird ein Messbild mit 60 s Belichtungszeit aufgenommen und der Chip abschließend gespült.



Abb. 2: Analyseplattform MCR-R

Für Messungen neutralisierender Antikörper wurde eine Mischung aus Blutprobe und biotinylierter SARS-CoV-2-Rezeptorbindedomäne (RBD) in den Chip injiziert, der weitere Messverlauf erfolgt analog (mit Streptavidin-HRP als Detektionsreagenz).

Datenauswertung: Zur Auswertung wurde die Software „MCR Spot Reader“ sowie Python genutzt. Spots wurden mittels eines Gitters markiert und die hellsten zehn Pixel innerhalb eines Spots zur Mittelwertberechnung für weitere Auswertungen genutzt.

Ergebnisse & Diskussion

Wir hatten bereits im Frühjahr diesen Jahres einen ersten prototypischen Chemilumineszenz-Microarray-Immunoassay präsentiert,^[7] der eine Möglichkeit zur SARS-CoV-2-Antikörperbestimmung bot. Dieser hatte allerdings noch deutlichen Optimierungsbedarf hinsichtlich Produktionszeit und Kosten. Eine derartige Optimierung wurde in den letzten Monaten erreicht, die im Folgenden gezeigten Ergebnisse wurden zur Publikation eingereicht.

Optimierung der Chipherstellung

Im Zuge der Optimierung wurde von den zuvor genutzten Glas-Microarraychips auf Polycarbonatchips umgestellt. Der Herstellungsprozess dieser Chips ist in Abb. 3 gezeigt, hierbei wird die Chipform in eine Polycarbonatplatte mit 1 mm Dicke eingeritzt, die Oberfläche anschließend mittels Siebdruck eines carboxyfunctionalisierten Polyetheramins und anschließender Inkubation bei 100 °C chemisch modifiziert. Anschließend erfolgt die Immobilisierung der Proteine mittels Kontaktdruck.

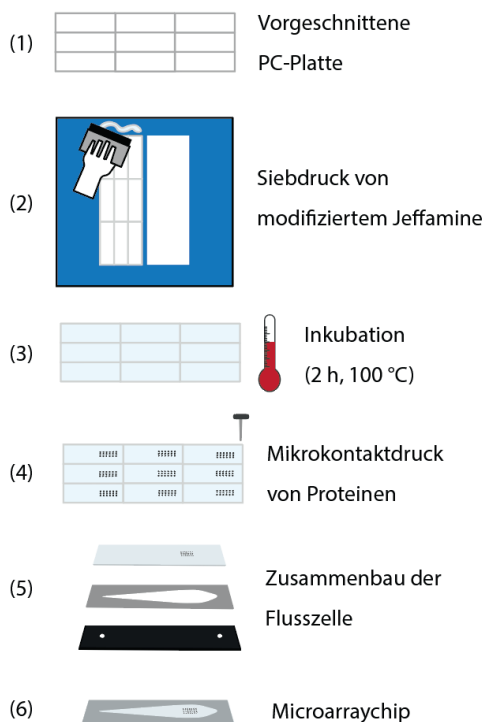


Abb. 3: PC-Chipherstellung^[8]

Für die Herstellung der zuvor genutzten Glaschips waren weitaus mehr manuelle Schritte nötig, die oftmals zusätzlich lange Inkubationszeiten erforderten, sodass durch die Umstellung die Produktionsdauer für eine Chipcharge bestehend aus 18 Microarraychips von 66 h auf 6,6 h reduziert werden konnte. Neben der Herstellungsdauer wurden hierbei auch die Kosten deutlich reduziert: während für einen Glaschip mit Kosten von etwa 30 € gerechnet werden musste, sind die Polycarbonatmicroarraychips bereits für ca. 2 € herstellbar.

Die Probeninjektion ist in der Serodagnostik immer von großer Bedeutung. Das Injektionsvolumen sollte möglichst gering sein und es soll keine Verschleppung im Gerät entstehen. Aus diesem Grund wurde die Art der Probeninjektion umgestellt: statt mittels einer Spritzenpumpe wird die Probe im optimierten Assay mittels einer handelsüblichen Kolbenhubpipette direkt in den Chip hineininjiziert, wie es in Abb. 4 gezeigt ist. Die Flusszellegeometrie wurde zuvor volumenoptimiert, um das Injektionsvolumen so gering wie möglich zu halten. Somit verkürzt sich die Assaydauer um über 50% (von 8 min auf 3 min 45 s), außerdem kann das Probenvolumen von 100 µL Serum/Plasma in 1:10-Verdünnung auf 8 µL Serum/Plasma in 1:5-Verdünnung reduziert werden. Das Gesamtprobenvolumen nach Verdünnung konnte somit von 1 mL auf 40 µL verringert werden.



Abb. 4: Probeninjektion in den Microarraychip

Dieser optimierte Assay ist damit vorteilhaft gegenüber kommerziellen Antikörpertests, da er deutlich schneller Ergebnisse liefert. Seine diagnostische Performance wurde im Vergleich zu kommerziellen Testsystemen für Diagnostiklabore sowie zum ersten Prototypen unseres Tests überprüft, wobei sich durch ROC-Kurvenanalyse 100% diagnostische Sensitivität und Spezifität feststellen ließen. Damit konnten die sehr guten Ergebnisse des prototypischen Tests auch für den optimierten Assay auf Polycarbonatchips bestätigt werden, während relevante Kernparameter wie Herstellungszeit, -kosten sowie Messzeit deutlich verbessert wurden. Im Folgenden werden nun einige

mögliche Anwendungsgebiete für den neuartigen Assay vorgestellt.

Messung von Vollblut-Proben

Üblicherweise werden für Antikörpertests Plasma oder Serumproben genutzt, die den Vorteil von geringerer unspezifischer Bindung an Oberflächen bieten, sodass sie eine deutlich weniger anspruchsvolle Matrix darstellen als Vollblut, das zusätzlich zu den Plasma-löslichen Komponenten des Blutes auch die Zellbestandteile enthält. Die Nutzung von Vollblut wäre jedoch wünschenswert, da so Probenvorbereitungsschritte und invasive Maßnahmen am Patienten vermieden werden könnten. Deshalb haben wir die Anwendung unseres Tests mit antikoagulierten Vollblutproben getestet. Hierbei wurde ein direkter Vergleich von Vollblut und Plasmaproben von 21 Spendern vorgenommen, wobei 16 μL Vollblut bzw. 8 μL Plasma vermessen wurden. Der Volumenunterschied ist im Hämatokriteffekt begründet, durch das Vorhandensein von ca. 50 Volumenprozent zellulärem Material im Vollblut ist die Antikörperkonzentration entsprechend verringert, was die Nutzung größerer Probenvolumina notwendig macht. Dennoch sind 16 μL Vollblut als Kapillarblut in der Fingerbeere ohne invasivere venöse Blutabnahme entnehmbar.

Die Ergebnisse der Vergleichsmessungen sind in Abb. 5 dargestellt. Es zeigt sich eine gute Korrelation, insbesondere für niedrige Antikörpermengen. Somit wurden alle Proben für beide Probenarten gleich eingestuft, sodass davon auszugehen ist, dass der Test mit Vollblut eine ebenso gute diagnostische Sensitivität und Spezifität hat wie mit Serum oder Plasma.

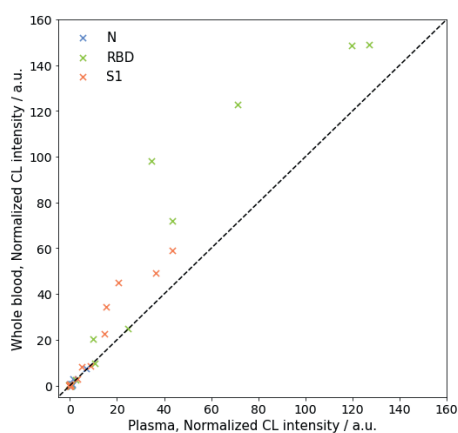


Abb. 5: Vergleich von Plasma- und Vollblutmessungen für ein Set von 21 Proben (CL-Intensitäten sind hintergrundkorrigiert und auf die jeweiligen Schwellenwerte für jedes SARS-CoV-2-Protein normiert)^[8]

Für sehr hohe Antikörpermengen zeigen sich für einige Proben deutlich höhere Messwerte aus

Vollblut im Vergleich zu Plasma, dies könnte einerseits an Antikörperverlusten während der Probenvorbereitung der Plasmaproben liegen, oder andererseits daran, dass der Anteil zellulärer Bestandteile von Person zu Person variiert, sodass unter Umständen mit der gewählten Verdünnung dem tatsächlichen Zellanteil nicht angemessen Rechnung getragen wurde. Da derartige Abweichungen allerdings erst bei sehr hohen Titern erkennbar sind, ist davon auszugehen, dass der Test für die Anwendung mit Vollblut geeignet ist und somit die minimalinvasive Gewinnung von Blutproben aus der Fingerbeere möglich ist.

Unterscheidung von geimpften und rekonvaleszenten Individuen

Im Unterschied zu vielen der kommerziell erhältlichen SARS-CoV-2-Antikörpertests erlaubt der hier vorgestellte Test die Unterscheidung von ausschließlich geimpften Personen und Personen, die bereits eine Infektion durchlaufen haben. Möglich ist dies durch das Microarrayformat, das es erlaubt, verschiedene SARS-CoV-2-Antigene, konkret RBD, S-Protein und N-Protein, auf dem Chip zu immobilisieren. Abb. 6 zeigt die Unterschiede im Signalmuster für Geimpfte, Genesene und negative Proben.

Abb. 6: Chipbilder von Messungen a) einer negativen



Probe, b) einer Probe nach Impfung, c) einer Probe nach Infektion (Spalte 1: Negativkontrolle, Spalte 2: RBD, Spalte 3: S1-Protein, Spalte 4: N-Protein, Spalte 5: Positivkontrolle, die Zeilen A bis E repräsentieren Replikate des jeweils gleichen Spots)^[8]

Somit ist es möglich, Impfdurchbruchsinfektionen zu erkennen, sofern vor der Impfung eine Vergleichsprobe ein negatives Ergebnis lieferte. Dies eröffnet neue Anwendungsmöglichkeiten im Vergleich zu den üblichsten kommerziellen Tests, die entweder nur das S-Protein berücksichtigen und somit Geimpfte und Genesene nicht unterscheiden können oder aber nur Antikörper gegen das N-Protein bestimmen und somit Geimpfte nicht erkennen können.

Serologisches Monitoring

Ein weiterer großer Vorteil des hier vorgestellten Tests ist die Möglichkeit der quantitativen Analyse. Die erhaltenen Chemilumineszenzintensitäten können für Monitoringanwendungen genutzt werden, die gerade aktuell von großer Bedeutung sind.

Derzeit ist noch nicht völlig klar, wie lange die Antikörperantwort nach einer Impfung anhält und ab wann eine Auffrischungsimpfung notwendig ist, weiterhin ist vor dem Hintergrund der Impfdurchbruchsinfektionen unklar, ob höhere Antikörpertiter tatsächlich mit einem besseren Schutz vor Infektionen korrelieren oder ob andere Faktoren hierbei relevanter sind. Dementsprechend ist ein Monitoring mit dem hier vorgestellten Test sinnvoll und hilfreich zum Erkenntnisgewinn für diese offenen Fragen. Mit regelmäßigen Messungen ab der Impfung kann nicht nur festgestellt werden, wie sich der Titer der durch die Impfung gebildeten Antikörper verhält, sondern auch, ob und wann eine Impfdurchbruchsinfektion aufgetreten ist, die oftmals andernfalls asymptomatisch und unbemerkt verläuft. Somit ermöglicht ein breit angelegtes Monitoring in der Bevölkerung zukünftig Aussagen über den Nutzen von Antikörpern und Indikationen im Antikörpertiter für das Aufkommen von Impfdurchbrüchen.

Um die Monitoringanwendung zu testen, wurden von der gleichen Person 12 Blutproben abgenommen, die erste 268 Tage vor Erstimpfung mit dem Pfizer/Biontech-Impfstoff, die letzte 117 Tage nach der Erstimpfung (96 Tage nach der Zweitimpfung). Die resultierenden Chemilumineszenzintensitäten für RBD und N-Protein sind in Abb. 7 gezeigt.

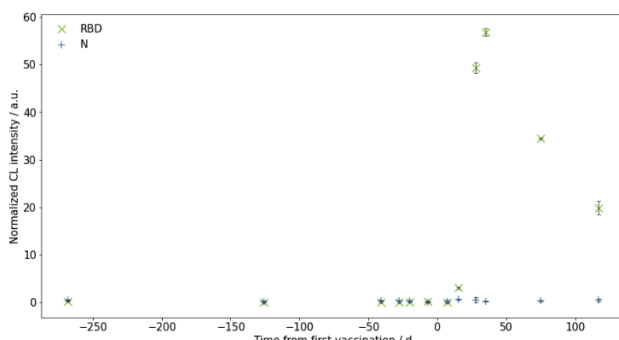


Abb. 7: Antikörpermonitoring vor und nach Impfung mit der Pfizer/Biontech-mRNA-Impfung (Impfungen an Tag 0 und 21, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen von Triplikatmessungen)^[8]

Hierbei ist klar ersichtlich, dass über den gesamten Zeitraum keine Infektion auftrat, da das N-Signal konstant unterhalb des Schwellenwertes liegt (Werte zwischen 0,06 und 0,54, wobei eine Probe ab einem Wert über 1,0 positiv gewertet wird). Bezüglich des RBD-Signals lässt sich erkennen, dass das Signal ab 15 Tage nach der Zweitimpfung oberhalb des Schwellenwertes liegt (Wert 3,10, nachdem alle vorherigen Zeitpunkte Werte von 0,03 bis 0,18 geliefert hatten. Maximales Signal wurde 15 Tage nach der Zweitimpfung erreicht (35 Tage nach der Erstimpfung), hier betrug das Signal 56,82, ein Wert, der über die folgenden Wochen bis auf 19,88 115 Tage nach der Erstimpfung abfiel. Diese Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit denjenigen, die in der klinischen Studie des Pfizer/Biontech-Impfstoffes erzielt wurden.^[10]

Bestimmung der ACE2-RBD-Interaktion und Messung neutralisierender Antikörper

Jüngste Forschungsergebnisse legen nahe, dass anstelle des Gesamtantikörpertiters die explizite Bestimmung der neutralisierenden Antikörper empfehlenswert ist. Diese können an die SARS-CoV-2-RBD binden und somit die Interaktion des Virus mit dem ACE2-Rezeptor auf menschlichen Zellen verhindern, wodurch die Zellen nicht infiziert werden und somit ein wirksamer Schutz vor Infektion besteht.

Der Goldstandard zur Bestimmung neutralisierender Antikörper sind derzeit noch Virusneutralisationstests, diese bergen aber Nachteile wie beispielsweise die lange Dauer von mehreren Tagen und die Nutzung von aktivem SARS-CoV-2-Virus, wodurch S3-Laboratorien nötig sind. Wir arbeiten deshalb an der Entwicklung eines Surrogat-Neutralisationsassays, der lediglich Virusproteine anstelle des gesamten Virus nutzt. Hierfür wird das menschliche ACE2-Protein auf einem Chip immobilisiert und anschließend seine Interaktion mit SARS-CoV-2-RBD und die Inhibition derselben durch Blutproben mit neutralisierenden Antikörpern gemessen. Das Prinzip ist in Abb. 8 gezeigt.

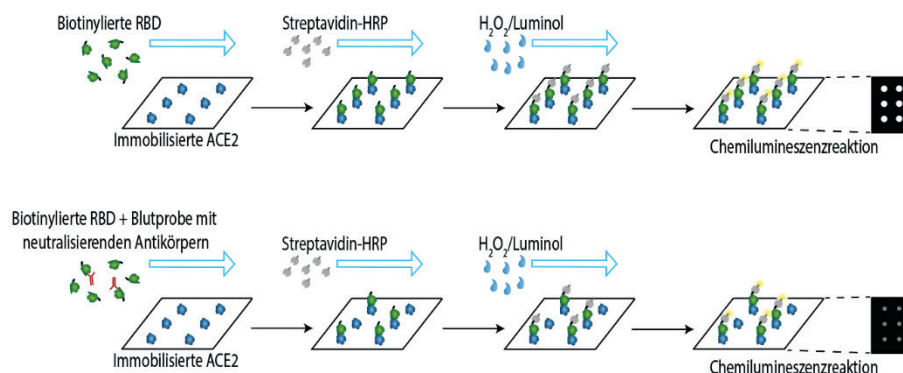


Abb. 8: Assayprinzip des Neutralisationsassays

Dieser Assay ist aktuell noch unter Entwicklung, wir konnten aber bereits zeigen, dass die Signalintensität proportional zum Anteil an freier RBD ist, sodass eine quantitative Interpretation der Inhibitionsergebnisse möglich ist. Bei direkter Messung der ACE2-RBD-Interaktion konnten wir einen EC₅₀ von 5 µg/mL RBD bestimmen, sodass die prinzipielle Anwendbarkeit des Microarray-Immunoassay auf dem MCR-R für die Entwicklung eines Neutralisationsassays gezeigt ist.

Weiterhin konnte bereits gezeigt werden, dass Proben mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2 die ACE2-RBD-Bindung inhibieren, wodurch sich sehr niedriges Chemilumineszenzsignal ergibt, während negative Proben das Signal nicht beeinflussen, wie Abb. 9 zeigt.

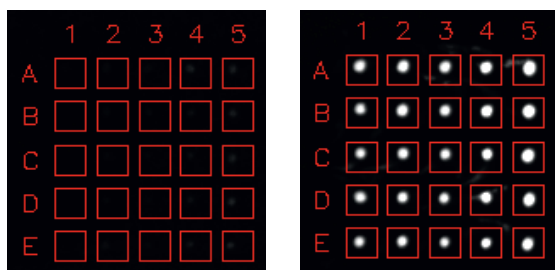


Abb. 9: Vergleich der Messungen einer Probe mit neutralisierenden Antikörpern (links) und ohne neutralisierende Antikörper (rechts)

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass bereits der Gesamt-Antikörperassay vielfältige wichtige Anwendungen für die Bewältigung der COVID-19-Pandemie ermöglicht. Insbesondere die Erweiterung durch den Neutralisationsassay bietet bisher ungeahnte Möglichkeiten, um die Effizienz von Impfungen und den serologischen Status der Bevölkerung überprüfen zu können, ohne teure, zeitaufwändige Messverfahren nutzen zu müssen.

Literatur

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/> (zuletzt besucht am 08.11.2021)
- [2] RITCHIE H. ; MATHIEU, E. ; RODÉS-GUIRAO, L. ; APPEL, C. ; GIATTINO, C. ; ORTIZ-OSPINA, E. et al.: Coronavirus Pandemic (COVID-19). In: Our World in Data (2021)
- [3] FØNS, S. ; KROGFELT, KA.: How can we interpret SARS-CoV-2 antibody test results?. In: Pathogens and Disease 79 (2021) Nr. 1
- [4] ABBASI, J.: The Flawed Science of Antibody Testing for SARS-CoV-2 Immunity. In: JAMA (2021)
- [5] LIU, W. ; LIU, L. ; KOU G. et al.: Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. In: Journal of clinical microbiology (2020)
- [6] TROMBETTA, B. ; KANDIGIAN, S. ; KITCHEN, R. et al.: Evaluation of serological lateral flow assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. In: BMC Infect Dis. 21 (2021), Nr. 1, S. 580
- [7] KLÜPFEL, J. ; KOROS, R. ; DEHNE, K. et al.: Automated, flow-based chemiluminescence microarray immunoassay for the rapid multiplex detection of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in human serum and plasma (CoVrapid CL-MIA). In: Analytical and bioanalytical chemistry 413 (2021), S. 5619-5632
- [8] KLÜPFEL, J. et al.: Fully automated chemiluminescence microarray analysis platform for rapid and multiplexed SARS-CoV-2 serodiagnostics. Zur Publikation eingereicht. (2021)
- [9] BEMETZ, J. ; KOBER, C. ; MEYER, V. ; NIESSNER, R. ; SEIDEL, M.: Succinylated Jeffamine ED-2003 coated polycarbonate chips for low-cost analytical microarrays. In: Analytical and bioanalytical chemistry 411 (2019), Nr. 10, S. 1943–1955
- [10] MULLIGAN, M. ; LYKE, K. ; KITCHIN, N. et al.: Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. In: Nature 586 (2020), Nr. 7830, S. 589–593

Anmerkung

Teile des Inhalts dieser Langfassung wurden bereits zur Publikation in einem internationalen wissenschaftlichen Journal eingereicht.