



mRNA Impfstoffe

Irene Görzer

Der beeindruckenden Erfolgsgeschichte der COVID-19 mRNA Impfstoffe liegen wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten 3 Jahrzehnte zugrunde. Im Folgenden werde ich die wesentlichen Errungenschaften, die zur Entwicklung dieser Impfstoffe geführt haben, zusammenfassen (1, 2).

Bis zum Jänner 2020 waren mRNA Impfstoffe erst an etwa 1.800 Personen in klinischen Studien getestet worden. Einige dieser mRNA Impfstoffe wurden zur Vorbeugung von viralen Infektionskrankheiten entwickelt und in klinischen Phase I Studien (Tollwut, Influenza, Metapneumovirus, Parainfluenza, Chikungunya, Zika) oder klinischen Phase II Studien (Zytomegalievirus) auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit überprüft. Nach der beispiellos schnellen Entwicklung und Zulassung der beiden COVID-19 mRNA Impfstoffe, BNT162b2 von BioNTech/Pfizer oder mRNA-1273 von Moderna, haben bis Mitte 2021 bereits viele Millionen Menschen einen dieser beiden mRNA Impfstoffe erhalten.

mRNA Impfstoffe bestehen aus 2 Komponenten: 1) der Boten-Ribonukleinsäure (messenger RNA, mRNA), die die Information für die Bildung des SARS-CoV-2 Spike Proteins trägt und 2) dem Trägermaterial, das die mRNA unversehrt ins Zytoplasma der Zelle bringen soll.

Die mRNA: Die Entwicklung der mRNA Impfstoffe begann in den frühen 1990er Jahren. Damals konnte das erste Mal gezeigt werden, dass aus mRNA, die in das Muskelgewebe von Mäusen injiziert wurde, das von dieser RNA

kodierte Protein gebildet und anschließend eine Immunantwort dagegen induziert wird. „Nackte“ mRNA ist einerseits sehr instabil und kann außerdem eine überschießende Immunreaktion hervorrufen. Im Jahr 2005 gelang 2 WissenschaftlerInnen, Katalin Karikó und Drew Weissmann, zusammen mit KollegInnen ein wichtiger Durchbruch in der mRNA Impfstoffforschung. Sie zeigten, dass durch gezielte Modifikationen der Basenbausteine der mRNA (Einbau von Methylpseudouridin statt Uridin oder Methylcytidin statt Cytidin) unerwünschte Immunreaktionen verringert und gleichzeitig die Stabilität der mRNA erhöht werden können. Die Optimierung der mRNA Sequenz, die Stabilisierung der beiden mRNA Enden und verfeinerte Reinigungsmethoden haben die mRNA Stabilität weiter verbessert und gleichzeitig die überschießende Immunreaktion der mRNA reduziert. Die mRNA Sequenz der beiden derzeit zugelassenen COVID-19 mRNA Impfstoffe enthält außerdem noch eine spezifische Mutation die bewirkt, dass das gebildete Spike Protein stabilisiert wird und die gebildeten Antikörper eine hohe neutralisierende Wirkung haben.

Das Trägermaterial: Ebenfalls in den 1990er Jahren hat man herausgefunden, dass sich Lipide und lipid-basierte Partikel sehr gut eignen, um mRNA und andere Nukleinsäuren in die Zelle zu transportieren. Diese sogenannten ‚Lipid Nanoparticles‘ (LNPs) können mit der Zellmembran oder nach Phagozytose mit der Membran der Endosomen verschmelzen, um daraufhin die Nukleinsäure ins Zytoplasma der Zelle zu entlassen. Diese Methode wird zum Beispiel schon lange routinemäßig in der Zellkultur für das Einschleusen von Nukleinsäure in die Zelle (Transfektion) eingesetzt. Sobald die mRNA ins Zytoplasma gelangt wird sie von den zelleigenen Ribosomen erkannt und in das entsprechende Protein übersetzt. Im Jahr 2012 wurden LNPs das erste Mal für verschiedene RNA Anwendungen von den Firmen Tekmira Pharmaceuticals und Novartis Vaccines eingesetzt und stellten eine entscheidende Weiterentwicklung dieser Technologie dar. Die LNPs der jetzigen COVID-19 mRNA Impfstoffe sind kleiner als 1 µm und bestehen aus einer Mischung von bis zu 4 unterschiedlichen Lipiden: kationisch/ionisierbare

Lipide, Phospholipide, Cholesterole und/oder Polyethylenglycol(PEG)-Lipide. Eine optimale Mischung dieser Lipide ermöglicht eine effiziente Komplexbildung mit der mRNA, und die resultierenden LNP-mRNA Komplexe sind stabil und können gut mit zellulären Membranen verschmelzen.

Klarerweise geht die Entwicklung der mRNA Impfstoffe weiter, mit dem Ziel die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit für alle Personengruppen weiter zu verbessern. Ein Schwerpunkt der Weiterentwicklung betrifft das Trägermaterial, denn es wird vermutet, dass Bestandteile der LNPs in seltenen Fällen Hypersensitivitätsreaktionen auslösen können. Weiters wird daran gearbeitet, die mRNA so zu verändern, dass sie sich selbst vervielfältigen kann (self-amplifying mRNA; SAM). Dadurch kann eventuell soviel Fremdprotein gebildet werden, dass mit einer Einzelimpfung bereits eine ausreichende Wirksamkeit erreicht werden kann. SAM-basierte COVID-19 Impfstoffe wie CoV-2 SAM (GlaxoSmithKline) und SAM-LNP-S (US-NIAID-NIH) durchlaufen gerade die klinische Studienphase I, und ARCT-021 (Arcturus Therapeutics) ist bereits in der klinischen Phase II. Schließlich laufen bereits weitere klinische Studien mit COVID-19 mRNA Impfstoffen, die die mRNA Sequenz an die neu aufgetretenen SARS-CoV-2 Varianten angepasst haben.

Referenzen

1. Messengers of hope. Nat Biotechnol. 2021 Jan;39(1):1. doi: 10.1038/s41587-020-00807-1. PMID: 33376248; PMCID: PMC7771724.
2. Pilkington EH, Suys EJA, Trevaskis NL, Wheatley AK, Zukancic D, Algarni A, Al-Wassiti H, Davis TP, Pouton CW, Kent SJ, Truong NP. From influenza to COVID-19: Lipid nanoparticle mRNA vaccines at the frontiers of infectious diseases. Acta Biomater. 2021 Jun 18:S1742-7061(21)00397-4. doi: 10.1016/j.actbio.2021.06.023. Epub ahead of print. PMID: 34153512.