

Jubiläumsschlaglicht: Infektiologie

Eine neue Ära im Kampf gegen Infektionskrankheiten

Florian Desgranges, dipl. Arzt; Prof. Dr med. Thierry Calandra; Sylvain Meylan, PhD, dipl. Arzt

Service des Maladies Infectieuses, Département de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne, Lausanne

«Während wir der Pandemie die Stirn bieten, wird eine neue Grundsubstanz eingeweiht, die den Kampf gegen die Infektionskrankheiten revolutionieren wird.»
Zum Gedenken an Maurice Hillemann, einen Giganten der Impfstoffentwicklung



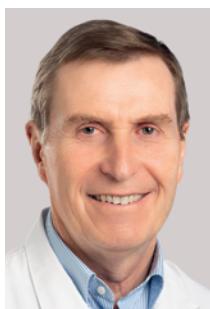
Florian Desgranges

Hintergrund

Als Antwort auf die Pandemie haben im Frühjahr 2020 klinische Studien mit Boten-Ribonukleinsäure(mRNA)-basierten Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 eine neue Waffe im Kampf gegen dieses zerstörerische Virus ins Feld geführt [1, 2]. Diese vielseitige Plattform ermöglicht die Entwicklung hochgradig wirksamer Impfstoffe binnen weniger Monate und soll in Zukunft die Antwort auf weitere Herausforderungen geben. Gleichzeitig soll sie dabei auch ein neues Werkzeug zur Bekämpfung traditioneller Pathogene liefern.

Die Aufgabe des mRNA-Impfstoffes besteht darin, mRNA zu einer Zielzelle zu transportieren. Das korrespondierende kodierte Protein-Antigen wird in grosser Menge produziert und löst eine Immunantwort und ein immunologisches Gedächtnis gegenüber der Infektion aus. Der Transport der mRNA in das Zytoplasma ist kompliziert, da der extrazelluläre Raum die RNA aktiv abbaut und die Zellmembran überwunden werden muss. Überdies soll der Impfstoff als mRNA und nicht als potentiell feindliches Fremdmolekül erkannt werden, wie es bei viraler RNA der Fall wäre [3, 4]. Dank der Zusammenarbeit verschiedener Gruppen von talentierten und determinierten Wissenschaftlern wurden diese Hürden im Laufe der letzten 30 Jahre eine nach der anderen überwunden [4].

Unter den verschiedenen Methoden zur Formulierung der RNA sind die Lipidnanopartikel (LNP) zu den am häufigsten genutzten Transportsystemen geworden [4]. Ein kationisches Lipid begünstigt die Selbstformierung von Partikeln von etwa 100 nm Durchmesser, die die mRNA schützen und in das Zytoplasma bringen; Polyethylenglykol (PEG) erhöht ihre Stabilität; Cholesterol und natürliche Phospholipide schliesslich strukturieren die Doppellipidschicht der Partikel.



Thierry Calandra



Sylvain Meylan

Die Zellen haben eine Reihe von Werkzeugen entwickelt, mit Hilfe derer fremde RNA erkannt und abgebaut werden kann, insbesondere virale RNA [5]. Die Verwendung modifizierter Nukleotide und die Anpassung der mRNA-Sequenz verhindern die Bildung der von Viren genutzten und von der Zelle als fremd erkannten Doppelstrang-mRNA. Hierdurch wird dieser zelluläre Abwehrmechanismus umgangen [4].

Die Beschaffenheit der Lipid-Bestandteile der Nanopartikel erlaubt die gezielte Ansteuerung von bestimmten Zelltypen; zum Beispiel antigenpräsentierende Zellen (APC) wie dendritische Zellen, die am Ort der Injektion rekrutiert werden [6, 7]. Das kodierte Antigen wird im Zytoplasma der APC vor allem in den Lymphknoten produziert und über die zwei Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC) präsentiert, wodurch die humorale und zelluläre Immunantwort inklusive der zytotoxischen CD8-Zellen stimuliert wird, die eine wichtige Rolle bei der antiviralen Abwehr spielt [8]. Zum Vergleich: Totimpfstoffe stimulieren die zelluläre Immunantwort generell kaum und benötigen Adjuvantien [4, 9].

Anders als bei Impfstoffen mit deaktivierten oder attenuierten Viren geben uns die mRNA-Impfstoffe auch die Möglichkeit, die mRNA-Sequenzen schnell und unbegrenzt zu verändern. So können im Fall von SARS-CoV-2 Mutationen zur Stabilisierung des Spike-Proteins eingefügt werden, welches bei der Infektion als Zielscheibe für unser Immunsystem fungiert. Hierdurch wird die Produktion der neutralisierenden Antikörper optimiert. Auch erlaubt diese Methode das Einfügen der Variantenmutationen, die dem Virus sonst ein Umgehen des Immunsystems ermöglichen [4, 10].

Die Produktion ist ebenfalls einfach. Die mRNA kann in grosser Menge (in der Grössenordnung von Hunderten von Gramm) hergestellt werden. Hierdurch konn-

ten Millionen von Impfdosen in kürzester Zeit produziert werden, obwohl die Produktionslinien erst seit 2020 existierten. Zum Vergleich: Die Produktion des Grippeimpfstoffes bedarf der Inokulation eines embryonierten Hühnereis und Ernte der Allantoisflüssigkeit 48h danach, um 15 Mikrogramm des Virus zu erhalten, was einer einzigen Impfdosis entspricht. Hierdurch entstehen zeitliche und mengenmässige Restriktionen [11, 12]. Ausserdem muss gewährleistet sein, dass der Virenstamm sich adäquat im Ei repliziert. Die Anpassung des Virus an das Ei kann genetische Veränderungen zur Folge haben, die wiederum die Wirksamkeit des Impfstoffes verringern [13, 14].

Die klinisch aktuell verfügbaren RNA-Impfstoffe können sich nicht in das Genom des Wirtes integrieren und stellen so keine Gefahr für dessen Integrität dar. Im Gegensatz zu attenuierten Impfstoffen bestehen keine Kontraindikation bei immungeschwächten Patienten. Abschliessend ist die Inzidenz dokumentierter allergischer Reaktionen, zumeist auf den Hilfsstoff PEG, ähnlich hoch wie bei herkömmlichen Impfstoffen [15, 16]. All diese Vorteile brachten Drew Weissman als einen der Pioniere der mRNA-Impfstoffe dazu, den neuen Impfstoffen im Jahre 2018 eine brillante Zukunft im Kampf gegen Infektionskrankheiten vorherzusagen [4].

Als sich nun im Januar 2020 ein Sturm in China erhebt, veröffentlichen Wissenschaftler die erste Sequenz von SARS-CoV-2 [17]. BioNTech und Moderna beginnen mit der Entwicklung eines mRNA-Impfstoffes gegen SARS-CoV-2. Dank der Vielseitigkeit ihrer Grundsubstanz passen beide Unternehmen die Sequenz des Spike-Proteins an, um eine stabilere Form zu kodieren, wodurch die Immunantwort verbessert wird [18]. Am 16. März und am 4. Mai starten Moderna und BioNTech ihre jeweiligen klinischen Studien der Phase 1/2 [1, 2]. Am 11. Dezember erteilt die «Food and Drug Administration» (FDA) ihre Notfallzulassung [19]. Ein beeindruckendes Tempo, aber immer noch zu langsam, wenn man den Tribut bedenkt, der bereits an SARS-CoV-2 gezahlt worden war: zum Zeitpunkt der Einführung der Impfstoffe gab es im Rahmen der Pandemie bereits 75 Millionen dokumentierte Krankheitsfälle und 1,6 Millionen Todesopfer [20].

Noch beeindruckender: in einem Schema von zwei Impfdosen beweisen die Impfstoffe schnell ihr Potential mit starken Immunantworten auf humoraler und zellulärer Ebene. Die klinische Wirksamkeit der Impfungen liegt bei über 90% im Hinblick auf den Schutz vor symptomatischen Erkrankungen und kann in fast 100% schwere Krankheitsverläufe verhindern [1, 2, 21–

23]. Natürlich ist die Wirksamkeit bei Infektionen mit SARS-CoV-2-Varianten leicht vermindert und auch das Nachlassen des Impfschutzes über die Zeit ist beunruhigend [24, 25]. Dennoch verdeutlichen diese Probleme ganz klar die Stärke der Grundsubstanz mRNA. Diese Impfstoffe können iterativ eingesetzt werden. Bei den adenoviralen Vektorimpfstoffen, gegen die eine steigende Immunität beobachtet werden kann, besteht eine solche Option nicht [26]. Die Plattform der mRNA-Impfstoffe ermöglicht zeitgleich eine Anpassung, die mit der Evolution der Pandemie schritthalten kann. Moderna zum Beispiel startete eine klinische Studie mit der Beta-Variante von SARS-CoV-2 am 29. März 2020 (NCT04785144), nur 13 Tage nach Beginn der Phase-1-Studie für den Wildtyp des Virus. Diese Kampagne konnte ausserdem die Sicherheit der neuen mRNA-Impfstoffe im richtigen Leben beweisen. Schwere Nebenwirkungen wie die Myokarditis oder allergische Reaktionen sind selten (etwa 10 Fälle/1 Million geimpfter Personen), vor allem, wenn man — im Falle der Myokarditis — mit der Inzidenz dieser Komplikationen bei mit COVID-19 infizierten Patienten vergleicht [27–30].

Grundlage für gezielte Impfstoffe

Auch wenn der Kampf gegen COVID-19 noch lange nicht beendet ist, so ist schon heute offensichtlich, welche Vorteile die mRNA als Grundlage für neue Impfstoffe bietet. Diese Plattform, bereits jetzt bewährt und schnell anzupassen, wird für kommende Epidemien und Pandemien, bei denen nicht die Frage ist, ob, sondern eher, wann sie eintreten werden, leicht verfügbar sein [31, 32]. Über die schnelle Antwort auf Pandemien hinaus wird sie ausserdem eine Hauptrolle im Kampf gegen die saisonale Grippe spielen – unter Umgehung der Produktionskette über das Hühnerei und ihre Antigendrift – und einen noch gezielteren und stärkeren Impfstoff hervorbringen. Auch ist sie bereit, eine Rolle im Kampf gegen andere Infektionskrankheiten wie Herpes genitalis, CMV, RSV, HIV, Ebola, Zika, Tollwut und Malaria zu übernehmen [33–38].

Nach Drew Weissman: Eine neue Ära im Bereich der Vakzinologie und Infektionskrankheiten [4].

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.09004>.

Korrespondenz:
Sylvain Meylan, PhD
Service des Maladies
Infectieuses
CHUV
Av. du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[sylvain.meylan\[at\]chuv.ch](mailto:sylvain.meylan[at]chuv.ch)