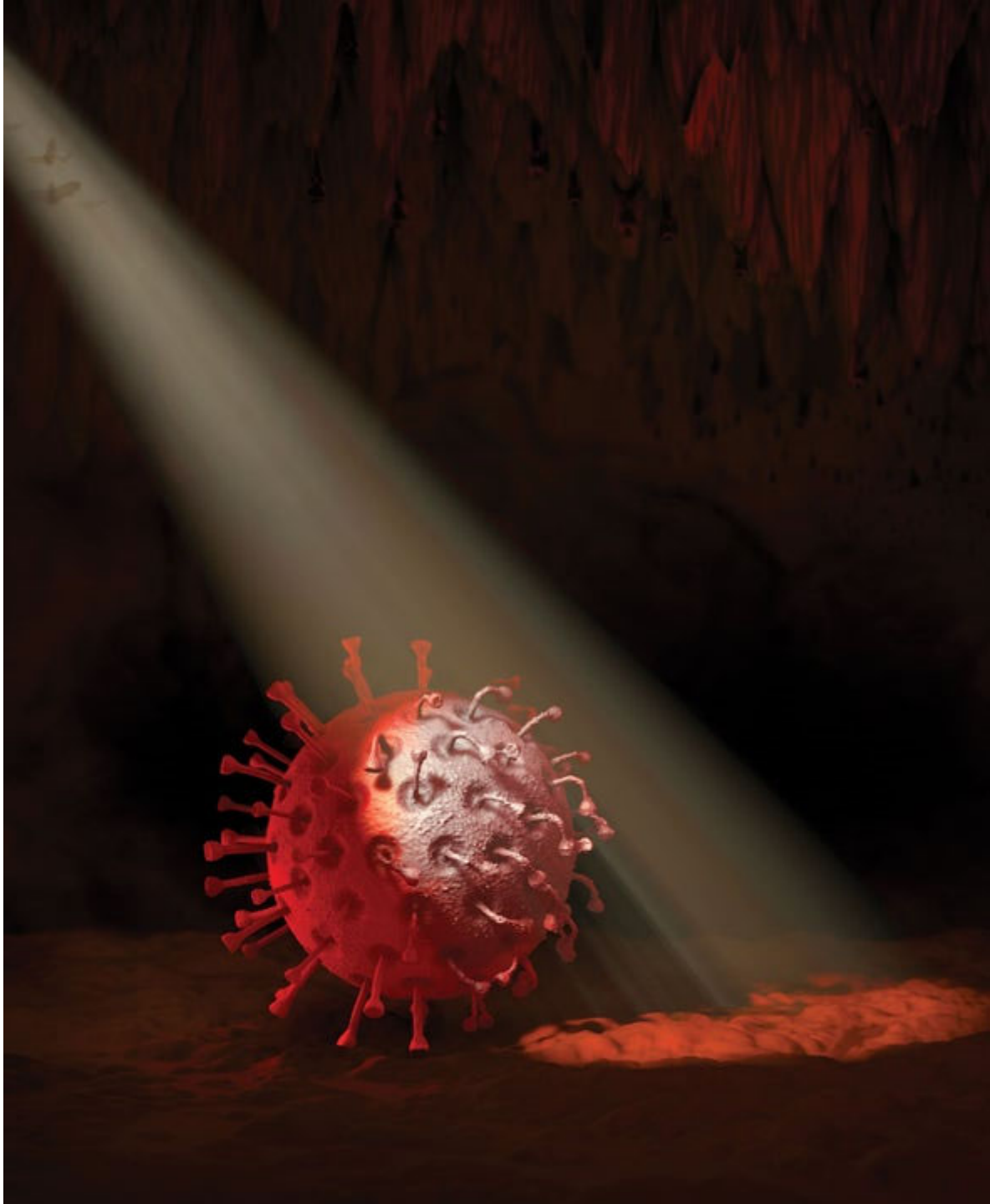


## Mit Gentechnik könnten wir einen COVID-19-Impfstoff in Monaten statt in Jahren haben

Die Impfstoff-Kandidaten können bald von menschlichen Probanden getestet werden

<https://www.scientificamerican.com/article/genetic-engineering-could-make-a-covid-19-vaccine-in-months-rather-than-years/>

Charles Schmidt 01.06. 2020



### In Kürze

- Um schnell potenzielle Impfstoffe gegen COVID-19 zu entwickeln, verwenden Forscher Gentechnik anstelle traditioneller Methoden, was Jahre dauern kann.

- Drei verschiedene Techniken, die auf DNA- und RNA-Molekülen basieren, beschleunigen das Testen am Menschen, aber ob sie funktionieren oder auf Millionen von Dosen skaliert werden können, ist unklar.

Als chinesische Forscher am 10. Januar das Genom eines mysteriösen, sich schnell ausbreitenden Virus veröffentlichten, bestätigte dies Dan Barouchs größte Sorge. Das Genom ähnelte dem des Coronavirus, das den SARS-Ausbruch 2003 verursachte, wies jedoch auch bemerkenswerte Unterschiede auf. "Ich erkannte sofort, dass niemand dagegen immun sein würde", sagt Barouch, Direktor für Virologie und Impfstoffforschung am Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston.

Innerhalb weniger Tage begannen sein Labor und Dutzende andere auf der ganzen Welt mit der Entwicklung von Impfstoffen, von denen sie hoffen, dass sie Milliarden von Menschen vor dem SARS-CoV-2-Virus schützen könnten, der größten Herausforderung für die globale Gesundheit und den Wohlstand seit dem Zweiten Weltkrieg. Anfang April arbeiteten fast 80 Unternehmen und Institute in 19 Ländern an größtenteils Gen-basierten Impfstoffen, anstatt traditionelle Ansätze zu verwenden, wie sie seit mehr als 70 Jahren in Influenza-Impfstoffen eingesetzt werden. Die Labore sagten voraus, dass ein kommerzieller Impfstoff bis Anfang 2021 für Notfälle oder mitfühlende Zwecke verfügbar sein könnte - unglaublich schnell, da es ein Jahrzehnt gedauert hat, bis Impfstoffe gegen brandneue Krankheitserreger perfektioniert und eingesetzt wurden. Sogar der Ebola-Impfstoff, der auf der Überholspur war, brauchte fünf Jahre, um weit verbreitete Studien durchzuführen. Wenn Barouch und seine Kollegen in einem Jahr eine sichere und wirksame Zubereitung anbieten können, „wird dies die schnellste Impfstoffentwicklung in der Geschichte sein“, sagt er.

Das ist jedoch ein großes „Wenn“. Obwohl Labore mehrere genbasierte Impfstoffe für andere Viren entwickelt haben, wurde keiner für eine menschliche Krankheit kommerzialisiert.

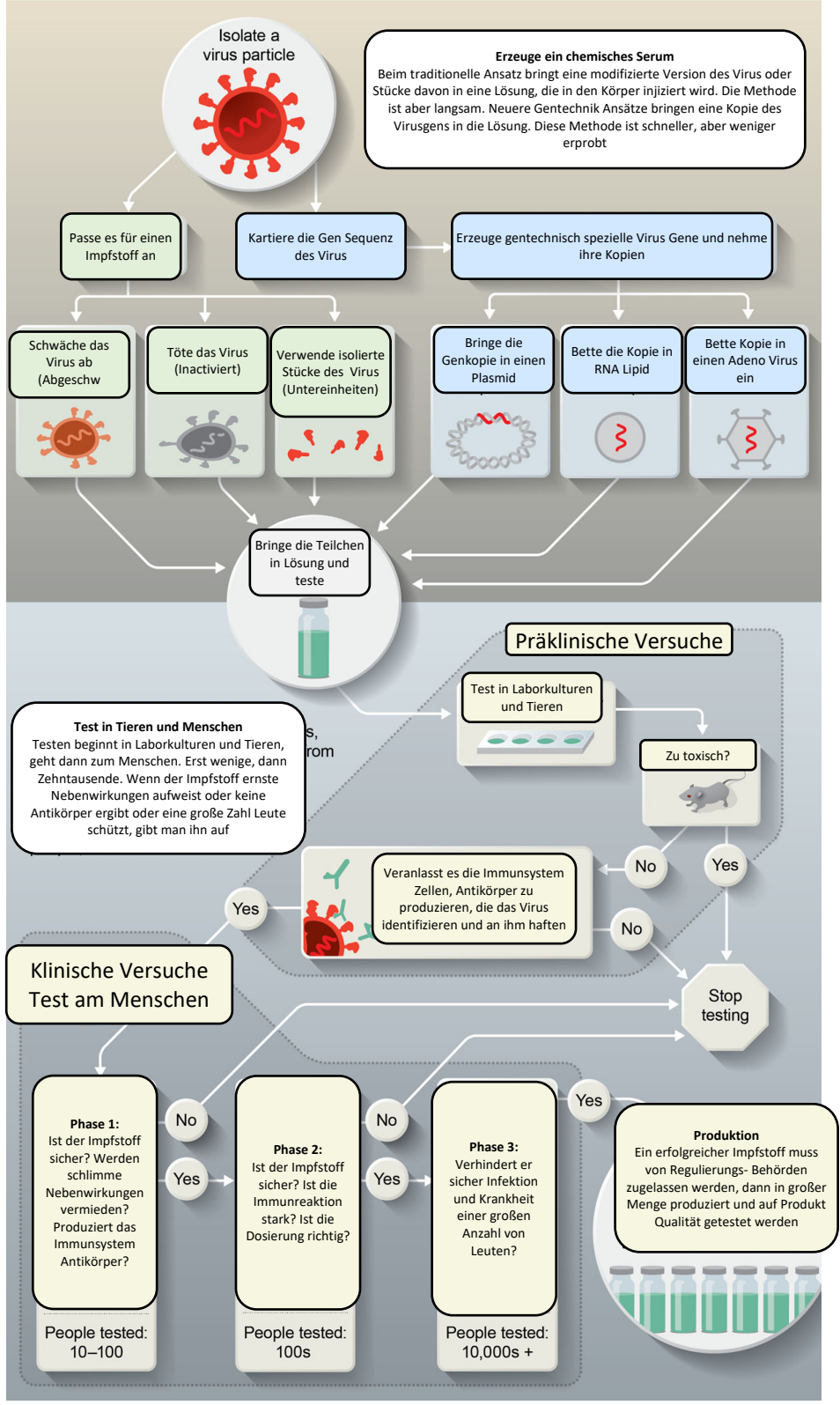
Ein herkömmlicher Impfstoff, der in den Körper injiziert wird, fügt ausgewählte Teile eines Virus in Zellen nahe der Injektionsstelle ein. Das Immunsystem erkennt Moleküle auf diesen Teilen, sogenannte Antigene, als Bedrohung und reagiert mit der Bildung von Antikörpern, Molekülen, die das Virus überall im Körper finden und neutralisieren können. Sobald diese Generalprobe stattfindet, merkt sich das Immunsystem, wie die Eindringlinge unterdrückt werden können, damit eine zukünftige Infektion gestoppt werden kann.

Der etablierte Ansatz besteht darin, geschwächte Viren in Hühnereiern - oder in jüngerer Zeit in Säugetier- oder Insektenzellen - zu züchten und die gewünschten Stücke zu extrahieren. Der Prozess kann vier bis sechs Monate dauern, um die richtigen Antigene für bekannte Viren wie Influenza zu erhalten, die sich jedes Jahr ändern. Für einen neuen Keim kann es viele Versuche über mehrere Jahre brauchen. Das ist viel zu langsam, um ein Virus zu bekämpfen, das sich bereits in pandemischen Ausmaßen ausgebreitet hat.

Stattdessen wenden sich die Labore genbasierten Impfstoffen zu. Wissenschaftler verwenden Informationen aus dem Genom des Virus, um eine Blaupause ausgewählter Antigene zu erstellen. Die Blaupause besteht aus DNA oder RNA - Molekülen, die genetische Anweisungen enthalten. Die Forscher injizieren dann die DNA oder RNA in menschliche Zellen. Die Maschinerie der Zelle verwendet die Anweisungen, um Virusantigene herzustellen, auf die das Immunsystem reagiert. Zellen reagieren auf die Anweisungen als normaler Bestandteil ihres täglichen Lebens. Dies ist das gleiche Merkmal, das infektiöse Viren ausnutzen. Sie können sich nicht selbst reproduzieren und verwenden daher die Maschinerie einer Zelle, um Kopien von sich selbst zu erstellen. Sie platzen aus der Zelle heraus und infizieren mehr Zellen, wodurch die Infektion erweitert wird.

## Wie entwickelt man einen Virus Impfstoff

Ein Impfstoff setzt den Körper einer veränderten, sicheren Version eines Krankheit verursachenden Virus aus, worauf das Immunsystem Antikörper produziert – Proteine, die das echte Pathogen von infizierenden Zellen stoppen können. Das Immunsystem erinnert sich dann daran, wie es den Eindringling bekämpft. Wissenschaftler kennen verschiedene Methoden, eine chemische Impfstoffformulierung zu erzeugen, die sie dann auf Sicherheit und Wirksamkeit testen.



Praktisch alle Labore wollen einen Weg finden, menschliche Zellen zu trainieren, um ein Antigen namens Spike-Protein herzustellen. Es ragt wie ein Bolzen auf einem Reifen aus SARS-CoV-2 heraus und ermöglicht es dem Virus, sich an eine menschliche Zelle zu binden und sich hineinzuschleichen. Fast alle Labore verwenden einen von drei Ansätzen, um den Spike-Entwurf zu liefern. Das erste ist ein DNA-Plasmid, typischerweise ein kleines, reifenförmiges Molekül. Ein Plasmid ist ein praktisches Werkzeug, denn wenn ein Virus mutiert, können Forscher problemlos eine neue Blaupause eintauschen. DNA-Plasmid-Impfstoffe wurden für veterinärmedizinische Zwecke bei Fischen, Hunden, Schweinen und Pferden hergestellt, aber die Anwendung beim Menschen hat sich verzögert, hauptsächlich weil die Impfstoffe Schwierigkeiten hatten, durch die schützende äußere Membran einer Zelle zu gelangen, um die Maschinerie im Inneren zu erreichen. Eine kürzliche Verbesserung besteht darin, dem Impfstoff mit ein Instrument zu injizieren, das Zellen in der Nähe der Injektionsstelle kurze elektrische Ladungen verabreicht, die die Poren in den Zellmembranen öffnen, damit der Impfstoff eintreten kann.

Inovio Pharmaceuticals mit Hauptsitz in Plymouth Meeting, Pennsylvania, verwendet den DNA-Plasmid-Ansatz. Vor einigen Jahren wurden klinische Studien gestartet, die auf Spike-Proteine einer anderen Coronavirus-Krankheit namens Middle East Respiratory Syndrome (MERS) abzielen. Laut dem Vorstandsvorsitzenden Joseph Kim sind die Antikörperspiegel bei geimpften Menschen "genauso gut oder besser als die, die wir in Blutproben von Menschen sehen, die sich [natürlich] von MERS erholt haben". Das Unternehmen passte seine Plattform - das Plasmid und die Mittel zum Testen - an, um einen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 herzustellen.

DNA-Plasmid-Impfstoffe übertragen den genetischen Bauplan auf RNA in der Zellmaschinerie, wodurch die Spike-Antigene entstehen. Wissenschaftler können den Plasmidschritt jedoch überspringen, indem sie eine Blaupause in einen RNA-Strang einbetten - ein zweiter Ansatz, der als RNA-Impfstoffe bekannt ist. Die RNA wird in Lipiden getragen, die in den Körper injiziert werden; Lipide sind Fettmoleküle, die leicht in Zellen gelangen können. Untersuchungen zeigen, dass RNA-Impfstoffe das Immunsystem besser als DNA-Plasmide mobilisieren können, um Antikörper zu erzeugen. Sie scheinen auch eine stärkere Immunität zu induzieren - ein stärkeres Gedächtnis im Immunsystem - und erfordern daher niedrigere Dosen. Einige RNA-Impfstoffe befinden sich in frühen klinischen Studien für andere Viruserkrankungen, einschließlich Tollwut, HIV und Zika. Moderna in Cambridge, Massachusetts, verwendet diesen Ansatz für SARS-CoV-2.

RNA-Impfstoffe sind weniger stabil als DNA-Plasmid-Impfstoffe; übliche Enzyme im Körper können sie schnell abbauen. Hitze kann sie auch ruinieren. RNA-Impfstoffe müssen im Allgemeinen gefroren oder gekühlt aufbewahrt werden, was insbesondere in ärmeren Ländern zu logistischen Hürden führt. DNA-Plasmid-Impfstoffe sind bei höheren Temperaturen stabil.

Barouch und seine Mitarbeiter bei Johnson & Johnson verfolgen einen dritten Ansatz: das Einfügen der DNA-Blaupause in ein Erkältungsvirus. Bei der Injektion infiziert dieser adenovirale Vektor, wie er genannt wird, menschliche Zellen und liefert die Blaupause, die er trägt. Adenoviren können gut in Zellen eindringen, doch frühere Arbeiten haben gezeigt, dass das menschliche Immunsystem einige Adenoviren leicht erkennt und angreift, bevor sie sich einschleichen können. Barouch verwendet ein Adenovirus, von dem Tests zeigen, dass es unwahrscheinlich ist, dass es erkannt wird. Einige Experten befürchten auch, dass sich ein Adenovirus selbst im Körper vermehren und Krankheiten verursachen könnte. Um diese Möglichkeit anzusprechen, verwendet das Team von Barouch ein manipuliertes Virus, das sich nicht repliziert. Es kann keine Kopien von sich selbst in einer menschlichen Zelle erstellen, da es eine Substanz für die Replikation benötigt, die der menschliche Körper nicht bereitstellt. Ende April begann die Universität Oxford eine begrenzte Studie am Menschen mit einem anderen nichtreplizierenden Adenovirus.

Sobald die Grundfunktionalität eines Impfstoffs in Laborkulturen bestätigt ist, wird bei Tieren geprüft, ob er sicher ist und ob er eine Immunantwort auslöst. Als nächstes wird es an Menschen getestet - zuerst in kleinen Gruppen, um die Sicherheit und die Nebenwirkungen zu überprüfen, dann in immer größeren Gruppen, um festzustellen, wie effektiv es ist. Inovios DNA-Plasmid ging am 6. April in kleine Versuche am Menschen - nur drei Monate nach Veröffentlichung des SARS-CoV-2-Genoms. Moderna begann am 16. März noch früher mit kleinen Versuchen am Menschen mit seinem RNA-Impfstoff. Im April versprach die US-Regierung bis zu 483 Millionen US-Dollar, um die Massenproduktion zu beschleunigen, wenn die Versuche gut verlaufen. Barouchs

Labor entwickelte in nur vier Wochen einen Prototyp eines Adenovirus-Impfstoffs. Johnson & Johnson testet es jetzt in Zusammenarbeit mit Barouchs Labor an Mäusen, Frettchen und Rhesusaffen. Am 30. März haben die USA und Johnson & Johnson mehr als 1 Milliarde US-Dollar für die Finanzierung großer klinischer Studien am Menschen bereitgestellt, die voraussichtlich im September beginnen werden, wenn sich die bisherigen Tests bewähren.

Obwohl die Zeit vom Ausbruch bis zu kleinen Tests viel schneller war als bei der Verwendung des Ei-Ansatzes, gibt es keine Garantie dafür, dass die erweiterten Versuche mit gentechnisch veränderten Impfstoffen nicht Jahre dauern werden. Glücklicherweise scheint SARS-CoV-2 nicht so schnell zu mutieren wie Influenza, was darauf hindeutet, dass ein wirksamer Impfstoff, sobald er entwickelt ist, möglicherweise für lange Zeit Schutz bietet.

Zusätzlich zur Wirksamkeit beobachten die Experten die Studien zur „Verstärkung der Krankheit“ - die Möglichkeit, dass ein Impfstoff versehentlich die Symptome von COVID-19, der durch SARS-CoV-2 verursachten Krankheit, verschlimmert. Frettchen, denen 2004 ein experimenteller SARS-Impfstoff verabreicht wurde, entwickelten eine schädliche Entzündung. Kim sagt, dass Menschen, die mit den experimentellen SARS-Impfstoffen behandelt wurden, keine Verbesserung der Krankheit erfahren haben. Diese Formulierungen schafften es jedoch nie zu groß angelegten Versuchen am Menschen, da der Ausbruch, der etwa 8.000 Menschen in fast 30 Ländern krank machte, in etwas mehr als einem Jahr ausgebrannt war.

Unternehmen beschleunigen die Entwicklungszeit für einen SARS-CoV-2-Impfstoff teilweise, indem sie Impfstoffe an mehreren Tierarten gleichzeitig und parallel mit einer kleinen Anzahl von Menschen testen. Normalerweise ist der Prozess ein Tier zu einem Zeitpunkt und Menschen später, um sicherzustellen, dass die Nebenwirkungen gering sind, dass die Immunantwort groß ist und dass die Krankheit tatsächlich besiegt wird. Zeitmangel birgt ein höheres Risiko.

Der Schutz des Globus vor COVID-19 erfordert enorme Produktionskapazitäten. Die DNA-Plasmid- und RNA-Impfstoffe wurden nie auf Millionen von Dosen hochskaliert, und kleine Unternehmen wie Inovio und Moderna hätten intern keine solche Kapazität. Laut Barouch ist der Adenovirus-Impfstoff von Anfang an zeitaufwändiger, hat aber einmal bewiesen, dass er „schnell skaliert werden kann“. Johnson & Johnson verwendete einen Adenovirus-Ansatz, um Millionen von Dosen eines Impfstoffs gegen Ebola zu generieren, die sich derzeit in weit verbreiteten Studien am Menschen befinden. Einige Gruppen untersuchen andere DNA-Techniken, die länger dauern könnten.

Laut Brenda G. Hogue, Virologin und Coronavirus-Expertin an der Arizona State University, ist noch kein Impfstoff-Prototyp ein klarer Favorit. Aber sie sagt, dass die Geschwindigkeit der Genetkarbeit und die Unternehmen mit vollem Gewicht, die dahinter stehen, ermutigend sind: „Ich bin sehr optimistisch.“