

Covid-19 und mRNA-Impfstoffe – eine kleine Orientierungshilfe

von Peter Borger und Harald Binder

Mit einer außerordentlichen Anstrengung sind in der Pharmaforschung angesichts des Infektionsgeschehens durch das SARS-CoV-2-Virus (Corona-Virus) Impfstoffe entwickelt und produziert worden. SARS-CoV-2 kann die Lungenkrankheit Covid-19 auslösen. Nach erfolgter Zulassung durch beschleunigte Verfahren sollen möglichst große Teile der Bevölkerung durch Impfung mit den entsprechenden Seren gegen SARS-CoV-2 immunisiert werden. Hier sollen einige wichtige Informationen zusammengestellt werden, die für die Beurteilung des Nutzens und der Gefahren der Impfstoffe wichtig sind. Welche Arten von Impfstoffen gibt es? Wie funktionieren die neuen RNA-Impfungen? Und was bedeutet Immunität?

Virusimmunität

Ein in den Körper eindringender Krankheitserreger wie das Virus SARS-CoV-2 muss eine Vielzahl von Barrieren überwinden, bevor es eine Erkrankung auslösen kann. Diese Hindernisse ermöglichen eine natürliche Immunität. Es gibt mindestens fünf Verteidigungslinien des Körpers, die durchbrochen werden müssen.

Zunächst müssen die schützenden epithelialen Barrieren durchbrochen werden. Diese bestehen aus der Haut, der Nasenschleimhaut und der Lungenschleimhaut. Darüber hinaus enthält die Schleimhaut viele Arten von Molekülen, die die Eindringlinge unschädlich machen. Gelingt es dem Virus, diese Barrieren zu durchbrechen und in eine Zelle einzudringen, kommt es sofort mit den Zellen des Immunsystems in Kontakt, den Natural Killer- und den Thymus-abhängigen Zellen, der sogenannten NK- & T-Zell-Barriere des Immunsystems. Dies wird durch Interferone und Perforine unterstützt und ist eine sehr starke und effektive Immunantwort, die virusinfizierte Zellen „markiert“ und dann zerstört. Gleichzeitig wird das so genannte Komplementsystem aktiviert. Dabei handelt es sich um ein umfassendes System von Serumproteinen, die nacheinander aktiviert werden, um die Viren zu markieren, so dass sie durch spezielle Fresszellen eliminiert werden können. Durch Aktivierung dieser auch als Makrophagen bezeichneten Fresszellen werden auch alle Zellen mit Krank-

Vorbemerkung des Herausgebers: Wir haben bei der SG Wort und Wissen sehr viele Anfragen zum Corona-Virus, zur dadurch ausgelösten Lungenkrankheit Covid-19 und zum neuartigen Impfstoff gegen das Virus erhalten. Da unser Mitarbeiter Peter Borger durch seine frühere akademische Tätigkeit eingehende Kenntnisse über Virus-ähnliche genetische Elemente des Genoms besitzt, haben wir uns entschlossen, die nachfolgende Information zu diesem für die SG Wort und Wissen eher untypischen Thema weiterzugeben. In den ersten Abschnitten erhalten Sie über den konkreten Anlass hinaus einige Informationen über das menschliche Immunsystem, die Anlass zum Dank an den Schöpfer geben, der den Menschen mit diesen ausgefeilten und lernfähigen Abwehrmechanismus ausgestattet hat. Dass das Immunsystem überfordert sein kann, ist selbst ein Symptom der gefallenen Schöpfung, sollte aber nicht vergessen machen, dass es in den meisten Fällen sehr wirkungsvoll ist. Jeder Einzelne ist persönlich herausgefordert eine Position zu beziehen und diese durch sein entsprechendes Verhalten zu verantworten.

heitserregern sowie abgestorbene oder sterbende Zellen entsorgt. Gleichzeitig werden Zytokine ausgeschieden, darunter Interleukin-1, die einen Anstieg der Körpertemperatur (Fieber) verursachen, was die Virusvermehrung hemmt. Alle diese Systeme arbeiten zusammen, um die Krankheitserreger zu stoppen.

Ist die Virusinfektion damit noch nicht überwunden, wird das so genannte adaptive Immunsystem angeregt, was eine Antikörperproduktion auslöst. Diese Reaktion besteht in der Aktivierung defensiver weißer Blutkörperchen, der so genannten B-Zellen. Es ist eigentlich die letzte Antwort gegen einen Eindringling, aber eine sehr wichtige. Die B-Zellen erkennen die Eindringlinge (mit ihren Zellmembran-gebundenen Antikörpern) und beginnen, Antikörper freizusetzen, die die Krankheitserreger binden und markieren. Diese Markierung stellt sicher, dass der Eindringling durch Phagozyten (Fresszellen) eliminiert wird. Sie werden durch andere weiße Blutkörperchen (T-Helferzellen) aktiviert, die spezielle Moleküle (Zytokine) freisetzen, welche es den B-Zellen ermöglichen, den

Eindringling immer besser zu erkennen (Isotypenwechsel). Die B-Zellen, die die besten Antikörper produzieren, werden vom Immunsystem ausgewählt und vermehrt: klonale Expansion. Am Ende bleibt eine Population von „Superzellen“ übrig, die hochspezifische Antikörper produzieren (jetzt als Plasmazellen bezeichnet). Jetzt ist das gesamte Immunsystem aktiviert, um die Infektion möglichst rasch zum Abklingen zu bringen.

Sogenannte B-Gedächtniszellen zirkulieren nach einer überstandenen Infektion im Körper noch jahrelang, manchmal lebenslang, und reagieren bei der nächsten Begegnung mit dem gleichen Erreger sofort mit der richtigen Antikörperreaktion. Es ist diese adaptive, Antikörper-getriebene Immunität, über die in den Medien im Zusammenhang mit den Impfstoffen berichtet wird. Denn diese Immunisierung soll mit Impfstoffen erreicht werden, die die Antikörperantwort ermöglichen bzw. verstärken soll.

Immunität ist jedoch viel mehr als nur Antikörper. Tatsächlich liegen Studien vor, die zeigen, dass 30–60% der untersuchten Bevölkerung aufgrund der NK- und T-Zell-Immunität oder durch immunologische Kreuzreaktionen mit anderen (Corona-)Viren bereits eine Immunantwort gegen das Virus SARS-CoV-2 besaßen.^{1,4} Wie dringend notwendig ist also eine bevölkerungsweite Immunisierung durch eine Impfung?

Unser Immunsystem ist also fast immer in der Lage, eine angemessene Antwort auf äußere Bedrohungen zu finden. Allerdings braucht das Immunsystem manchmal eine helfende Hand, insbesondere wenn es mit einem sehr aggressiven Virus oder mit einem lebensbedrohlichen Mikroorganismus konfrontiert wird. Diese Unterstützung geschieht durch Immunisierung mit einem Impfstoff. Im Laufe der Zeit sind viele verschiedene Impfstoffe entwickelt worden. Diese sollen nachfolgend näher betrachtet werden, wobei wir uns auf Impfstoffe gegen Viren konzentrieren. Es gibt zwei deutlich unterschiedliche Kategorien von antiviralen Impfstoffen: 1. Impfstoffe, die inaktivierte Virusteile oder Virusproteine enthalten, und 2. Impfstoffe, die für virale Proteine codieren (DNA, RNA oder rekombinante Viren).

Impfstoffe, die inaktiviertes Virus oder Virusproteine enthalten

In herkömmlichen Impfstoffen werden inaktivierte Viren oder Fragmente davon verabreicht. Bereits im 18. Jahrhundert wurden Menschen mit fein gemahlten Krusten von Pockenwunden von Kuhpocken gegen die echten Pocken (Variola) immunisiert. Die bei Kühen aufgetretenen Pocken erwiesen sich beim Menschen als viel weniger aggressiv, und diejenigen, die damit in Kontakt kamen, waren anschließend gegen Variola immun. Die Impfstoffe, die mit abgeschwächten Erregern arbeiten, lösen eine breite Immunantwort gegen alle Oberflächenproteine von Viren aus. Kommt man nun mit einem ähnlichen, dem eigentlichen Erreger in Kontakt, wird das ganze Immunsystem gezielt aktiviert und das Virus beseitigt. Beispiele dafür sind Impfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln. Personen mit einem geschwächten Immunsystem wie z. B. Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen, sollten diese Impfstoffe nicht verabreicht werden. Die Herstellung dieser Art von Impfstoff erfordert große Mengen von Viren, die in Zellen oder Hühnereiern gezüchtet und dann inaktiviert werden müssen. Eine Impfstoffdosis erfordert 10 Milliarden Viruspartikel. Im Falle gefährlicher Viren muss die Produktion vitaler Viren unter strengen Sicherheitsvorschriften erfolgen und alle Viren müssen inaktiviert werden. Dies erschwert die Produktion.

Wegen Problemen wie diesen wurden Impfstoffe entwickelt, die nur aus Fragmenten wie z.B. einem oder mehreren Proteinen basieren, die sich auf der Oberfläche des Virus befinden. Die meisten der heute auf dem Markt befindlichen antiviralen Impfstoffe gehören zu diesen sogenannten „Subunit-Impfstoffen“. Nebenwirkungen treten bei diesen Impfstoffen weniger häufig auf, und sie sind auch für Menschen mit geschwächtem Immunsystem geeignet.

Wie Medikamente können auch Impfstoffe Nebenwirkungen verursachen. Daher erfordern verschiedene Kontrollbehörden wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie weitere regionale Zulassungsorganisationen wie die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) umfang-

¹ Grifoni et al. (2020) Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 181, 1489–1501. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30610-3](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30610-3)

² <https://www.weltwoche.ch/ausgaben/2020-24/inland/warum-alle-falsch-lagen-die-weltwoche-ausgabe-24-2020.html>

³ Braun et al. (2020) SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 587, 270–274. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2598-9>

⁴ Cervia et al. (2020) Systemic and mucosal secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *bioRxiv*, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.108308v1.full>

reiche Testphasen mit vielen aufwändigen Studien, und so dauert die Entwicklung eines Impfstoffs bis zur Zulassung in der Regel 5–10 Jahre.

Impfstoffe mit DNA- oder RNA-Molekülen, die für virale Proteine codieren

Impfstoffe mit DNA- oder RNA-Molekülen (also mit – meist modifizierter – Erbinformation des Erregers) werden als „*antigen codierende Impfstoffe*“ bezeichnet. Solche Impfstoffe wurden auf dem Gebiet der Immunisierung seit einigen Jahren (zunächst vor allem gegen verschiedene Krebsarten) entwickelt.⁵ Es handelt sich dabei um winzige Fettkügelchen (Vesikel), die RNA- oder DNA-Moleküle enthalten, die oft in ein für den Menschen harmloses rekombinantes Virus eingebaut sind. Diese Viren werden auch Vektoren genannt. Sie enthalten also die *genetische Information für das Virusprotein*, gegen das eine Immunreaktion ausgelöst werden muss. *Nach der Impfung findet die Produktion des Virusproteins in den körpereigenen Zellen statt.*

Ein großer Vorteil dieser Impfstoffe besteht darin, dass sie sehr schnell entwickelt und produziert werden können. Sie können im Labor ohne die Verwendung von menschlichen oder tierischen Produktionszellen zusammengesetzt werden. Die Forschung hat gezeigt, dass diese Art der Immunisierung sowohl zu einer zellulären als auch zu einer adaptiven (mit Antikörpern) Immunantwort führen kann. Aufgrund der kurzen Entwicklungszeit liegen derzeit mit Ausnahme der im Zusammenhang mit Covid-19 entwickelten Impfstoffe noch keine Zulassungen für andere Anwendungen vor, befinden sich aber in fortgeschrittenen Testphasen.⁶ Insbesondere DNA-Impfungen erweisen sich bisher als nicht sehr effizient, weil DNA-Vektoren schlecht von den Zellen aufgenommen werden. Wenn die Aufnahme in die Zelle gelingt, muss die DNA des Viren-Vektors in den Zellkern gelangen, wo sie in RNA umgeschrieben werden kann. Die RNA muss danach in Virusprotein übersetzt werden, gegen das an die Immunantwort erfolgen soll. Ein Problem ist, dass die Menge an Nukleinsäuren (DNA) und der damit synthetisierten Proteine in der menschlichen Zelle nicht ausreicht, um eine ausreichend starke Immunantwort zu erzeugen.

Die Entwicklung von sogenannten samRNA-Impfstoffen ist der Versuch, diesen Herausforderungen erfolgreich zu begegnen.

Der mRNA-Impfstoff

Im Herbst 2020 meldeten verschiedene Biotechnologie-Firmen Durchbrüche bei der Entwicklung von Covid-19-Impfstoffen; die Meldungen erfolgten meist durch die Pressestellen der Firmen und wurden in der Tagesmedien verbreitet. Neben anderen war ein von BioNTech und Pfizer entwickelter RNA-Impfstoff ein euphorisch kommentiertes Produkt.^{8,9} Zwei Pharmaunternehmen, das in den USA ansässige Unternehmen Pfizer und das deutsche Unternehmen BioNTech, gaben bekannt, dass sich ihr RNA-basierter Impfstoffkandidat BNT162b2 bei den Teilnehmern zu mehr als 90% wirksam bei der Prävention von Covid-19 erwiesen hat. Allerdings zeigte er bei 17% der getesteten Personen Nebenwirkungen.⁹

Die neuen mRNA-Impfstoffe werden aus relativ schwachen Viren hergestellt, die typischerweise eine harmlose Erkältung beim Menschen verursachen, wie zum Beispiel Alpha- und Adenoviren. Die virulenten (= krankheitserregenden) Gene werden aus dem Erbgut dieser Viren entfernt, während die viralen Genschalter erhalten bleiben. Dann wird in das harmlose Virus ein Gen aus demjenigen Virus eingefügt, gegen das eine Immunantwort erzeugt werden muss, zum Beispiel ein SARS-CoV-2-Gen. Außerdem wird noch ein weiteres Virus-Gen eingebaut, das für eine Replikase codiert, das die Virus-RNA in den Zellen der geimpften Personen vermehrt (amplifiziert). Nachdem das modifizierte Virus, das das Gen von SARS-CoV-2 und das Replikase-Gen enthält, in den menschlichen Körper injiziert wurde, wird es von den körpereigenen Zellen aufgenommen. Diese Zellen beginnen dann mit der Produktion des Proteins, das dann dem Immunsystem präsentiert und von diesem als körperfremd erkannt wird. Dies ruft dann sowohl eine zelluläre als auch eine Antikörper-Immunantwort hervor. Es handelt sich hier um eine intelligente Nutzung von biochemischen Mechanismen, um Menschen zu immunisieren.

⁵ Pardi N et al. (2020) Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr. Opin Immun.* 65, 14–20.

⁶ Servick K (2020) mRNA next challenge: will it work as a drug? *Science* 370, 1388–1389.

⁷ Cohen J (2020) Incredible milestone for science. Pfizer and BioNTec update their promising COVID-19 vac-

ine result. <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/covid-19-vaccine-trial-complete-pfizer-and-biontech-update-their-promising-result>

⁸ BIONTECH: <https://biontech.de/de/covid-19>

⁹ New England J. Med. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2027906>

Sind mRNA-Impfstoffe gefährlich?

Es sind diese neuartigen RNA-Impfstoffe, die in verschiedenen Medien heftig kritisiert werden, weil damit angeblich Menschen genetisch manipuliert, sie zu „Mutanten“ gemacht würden. Es wird oft behauptet, dass diese Impfstoffe in der Lage seien, unser Erbgut zu verändern. Können sie das tatsächlich?

Die gängige Meinung, die auch in den Medien immer wieder zu hören ist, ist, dass RNA-Impfstoffe unbedenklich sind. *Spektrum der Wissenschaft* schreibt zum Beispiel: „Es gibt auch keinen Hinweis darauf, dass die von den Körperzellen nach der Impfung aufgenommen mRNA in DNA umgeschrieben wird“, schreibt dazu das für Impfstoffzulassungen zuständige Paul-Ehrlich Institut.“¹⁰

Vollkommen ausschließen kann man eine genetische Veränderung von Lebewesen durch RNA-Impfstoffe aber dennoch nicht. Zum Verständnis müssen wir einen genaueren Blick auf das menschliche Genom (Erbgut) werfen.

Das menschliche Genom enthält ca. 20.000 Protein-codierende Gene sowie eine derzeit noch schwer abschätzbare Anzahl von regulatorischen RNA-Genen. Zusammen mit weiteren regulatorischen Sequenzen wie z. B. genetischen Schaltern machen diese Gene etwa 25% des Genoms aus. Darüber hinaus bestehen etwa 50 % des Genoms aus Sequenzen, die im Genom flexibel verschoben werden können (sog. Transposons). Deren Funktion und Bedeutung kennen wir erst ansatzweise. Es scheint sich vor allem um (epi-)genetische Schaltelemente zu handeln, die die Expression (Ausprägung) genetischer Programme steuern, also die *Nutzung* von Genen regulieren. Es gibt Hunderttausende dieser Elemente in unserem Genom.

Es wichtig zu wissen, dass jedes dieser Elemente für zwei Enzyme codiert: die Reverse Transkriptase (abgekürzt RT) und die Integrase (abgekürzt INT). Die Besonderheit des RT-Enzyms besteht darin, dass es ein RNA-Molekül in ein DNA-Molekül umwandeln kann, während das INT-Enzym dieses neu gebildete DNA-Molekül in die DNA einbauen kann. Das bedeutet also, dass grundsätzlich biochemische Me-

chanismen vorhanden sind, die RNA-Abschnitte in DNA umschreiben und diese in das vorhandene Erbgut integrieren und sich damit genetische Veränderungen ereignen können.

Die unter hohem Druck und in kurzer Zeit entwickelten neuen mRNA-Impfstoffe, deren vordergründige Wirkung auf die Minderung oder Vermeidung von Krankheitssymptomen mit dem SARS-CoV-2-Virus Infizierter abzielt, konnten bisher natürlich nur begrenzt, d.h. v.a. auf kurzfristige Effekte getestet werden. Andere, langfristige Aspekte, wie z. B. mögliche Genotoxizität werden sich erst im weiteren Verlauf erweisen. Genotoxizität bedeutet, dass der Einbau in die DNA die genetische Regulation stört, was zu genetischen Fehlfunktionen führen kann. Wenn nach einer beschleunigten Zulassung (Rolling Review Verfahren) durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) – das ist keine Notzulassung, wie sie in den USA oder in Großbritannien erfolgt ist – in Europa viele Menschen mit diesem neuen Impfstoff geimpft werden, dann ist zu erwarten, dass allein aufgrund der sehr hohen Zahlen seltene Nebeneffekte der Verabreichung von Impfstoffen bekannt werden. Auch Langzeitwirkungen werden wir in diesem Fall erst zukünftig entdecken und darauf reagieren können.

Die mediale Verbreitung auch vorläufiger und noch wenig geprüfter Erkenntnisse stellt die Bevölkerung unabhängig von deren fachlicher Kenntnis vor die Herausforderung, Entscheidungen treffen zu müssen, ohne dabei auf Erfahrungen oder Vorwissen zurückgreifen zu können. Einerseits sehen wir eine große Besorgnis wegen der Folgen der Infektion mit SARS-Cov-2 für bestimmte Bevölkerungsanteile (Risikogruppen), andererseits stehen nun Impfstoffe zur Verfügung, bei deren Einsatz die Vermeidung schwerer Verläufe einer Covid-19-Erkrankung erwartet wird. Deren Wirksamkeit konnte bisher nur an kleinen Gruppen infizierter Probanden erwiesen werden. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei Risikogruppen und der Langzeitnebenwirkungen für die gesamte Bevölkerung bleiben noch viele Fragen offen.¹¹ An deren Beantwortung muss noch lange Zeit intensiv gearbeitet werden.

¹⁰ Spektrum der Wissenschaft: <https://www.spektrum.de/news/so-sicher-sind-rna-impfstoffe/1803899>

¹¹ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>