

Spritzen- forschung



TEXT INGA OLFEN

Im Kampf gegen Viren und Bakterien kommt Hightech zum Einsatz: Moderne Impfstoffe übermitteln genetische Informationen von Krankheitserregern in die menschlichen Zellen, um dort eine Immunreaktion auszulösen. Für den Transport dieser »Baupläne« werden Lipidnanopartikel benötigt, wie sie Evonik in Kanada produziert.



»Die Covid-19-Pandemie ist ein Katalysator für die Entwicklung gen-basierter Impfstoffe.«

STEFAN RANDL, LEITER FORSCHUNG, ENTWICKLUNG UND INNOVATION FÜR DAS GESCHÄFTSGEBIET HEALTH CARE BEI EVONIK

Als der Landarzt Edward Jenner am 14. Mai 1796 in der englischen Grafschaft Gloucestershire beim Sohn seines Gärtners das Messer ansetzte, konnte er nicht ahnen, dass er damit die Medizin revolutionieren würde. Jenner rieb dem gesunden achtjährigen Jungen den Eiter einer an Kuhpocken erkrankten Melkerin in die eingeritzte Haut. Eine Woche später bekam das Kind Fieber und Kopfschmerzen sowie kleine Blasen an den Stellen, die Jenner infiziert hatte. Nach einigen Tagen verschwanden die Symptome wieder.

Sechs Wochen später wiederholte der Arzt die Prozedur, diesmal mit dem Sekret eines Patienten, der an den echten Pocken litt, einer Krankheit, die in Europa im 18. Jahrhundert jährlich 400.000 Menschen dahintrug. Der kleine Junge entwickelte keinerlei Krankheitssymptome: Die Impfung war erfunden. Vaccination nannte Jenner sein Verfahren, abgeleitet von vacca, dem lateinischen Wort für Kuh. Auch der wissenschaftliche Begriff für einen Impfstoff – Vakzin – leitet sich von diesem Namen ab.

Gut zwei Jahrhunderte nach der Erfindung der Vakzine forschen Wissenschaftler heute an völlig neuartigen Impftechnologien. Dieses Mal nicht hinter den Türen einer kleinen Landarztpraxis, sondern vor den Augen der Weltöffentlichkeit. Angetrieben durch eine Pandemie, durch ein bisweilen tödliches Virus: SARS-CoV-2, das Coronavirus. Der Zeitdruck ist gewaltig. „Bis vor wenigen Jahren hätte man von der Virusanalyse bis zur Zulassung eines Impfstoffs etwa 15 bis 20 Jahre angesetzt“, erklärt Stefan Randl. Er leitet Forschung, Entwicklung und Innovation für das Geschäftsbereich Health Care bei Evonik und kennt die Herausforderungen auf dem Weg zu neuen oder verbesserten Arznei-

mitteln und Impfsereen. „Erfahrungswerte und neuere Technologien, etwa genbasierte Impfstoffe, können den Prozess deutlich beschleunigen.“

Als Lohnhersteller für die pharmazeutische Industrie wirkt Evonik daran mit. Das Spezialchemieunternehmen verfügt über Kompetenz und Technologie zur Entwicklung und Herstellung komplexer, hochspezialisierter Arzneimittel für Injektionen. Dazu zählen auch die sogenannten Lipidnanopartikel (LNP), die – hundertmal kleiner als eine menschliche Blutzelle – eine enorm wichtige Rolle spielen, wenn es darum geht, instabile Wirkstoffe einzukapseln und an genau der richtigen Zelle im Körper freizugeben. „Wenn wir heute etwa über genbasierte Impfstoffe diskutieren, die viel kürzere Entwicklungszeiten haben und zugleich effektiver sind als konventionelle Seren, kommt liposomalen Trägern eine zentrale Rolle zu“, sagt Randl.

Mit der Herstellung von Lipidnanopartikeln leistet die chemische Industrie einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung von Impfstoffen der Zukunft, sagt Professor Hartmut Hengel: „Sogenannte Transfektionsreagenzien entscheiden ganz wesentlich über die →

Effektivität der Impfstoffe“, so der Ärztliche Leiter der Virologie an der Uniklinik Freiburg und stellvertretende Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts (vollständiges Interview ab Seite 15). „Sie bestimmen, in welche Zellen der Impfstoff mit welcher Effektivität gelangt und wie stabil er ist.“

Noch ist nicht ausgemacht, welche Form der Impfung in der Covid-19-Pandemie die besten Ergebnisse erzielen wird. Rund um die Welt arbeiten Institute, Start-ups und Konzerne an verschiedenen Technologi-

en. Vermutlich werden eine Vielzahl unterschiedlicher Seren zum Einsatz kommen. Eines aber ist heute schon klar: Ein Impfstoff ist unerlässlich, um das Virus zu stoppen.

VON POCKEN ÜBER MASERN BIS CORONA

Einige der schlimmsten Gesundheitsgefahren der Menschheit konnten seit Edward Jenners Pionierarbeit durch Impfungen gebremst oder gar eliminiert werden, darunter verheerende Krankheiten wie Tollwut, Pest, Diphtherie oder Tuberkulose. Die Pocken etwa gelten dank weltweiter Impfungen seit 1980 als ausgerottet. 2002 zertifizierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Europa als „poliofrei“, vor wenigen Wochen auch den afrikanischen Kontinent.

Das Masernvirus, das vor allem bei Kindern bis zu fünf Jahren zu schweren Komplikationen bis hin zu Blindheit oder tödlichen Hirnentzündungen führen kann, wollte die WHO eigentlich bis 2020 ausgerottet sehen. Rund 2,6 Millionen Menschen starben Jahr für Jahr weltweit an den Masern, bevor 1964 der erste Impfstoff zur Verfügung stand und die Zahlen rapide sanken – bis 2016. Seitdem ist die Krankheit wieder auf dem Vormarsch. 2019 schlug die WHO Alarm: Um 700 Prozent sei die Zahl der gemeldeten Masernfälle in Afrika binnen eines Jahres gestiegen, in Europa um rund 300 Prozent. Während in armen Regionen viele Menschen keinen Zugang zu Vakzinen hätten, gehe die Ausbreitung in den reichen Ländern vor allem auf eine wachsende Impfskepsis zurück. Als Reaktion auf diese Zahlen wurde im März 2020 in Deutschland eine Masernimpfpflicht eingeführt.

Von einer solchen Impfpflicht ist beim Kampf gegen das neuartige Coronavirus – anderslautenden Befürchtungen von Impfskeptikern und Verschwörungstheoretikern zum Trotz – keine Rede. Derzeit geht es vielmehr um die Suche nach einem geeigneten Impfstoff und die damit verbundenen Hoffnungen auf eine möglichst rasche Beendigung der Pandemie. „Die Zuversicht ist groß“, sagte Prof. Dr. Klaus Cichutek, Präsident des für die Zulassung von Impfstoffen in Deutschland zuständigen Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), bereits im August. Erste Studienergebnisse zeigten, „dass einige Impfstoffe tatsächlich eine spezifische Immunreaktion beim Menschen gegen das Coronavirus 2 induzieren können“.

Die neuen Impftechnologien fußen auf den klassischen Verfahren, die sich das Gedächtnis unseres Immunsystems zunutze machen. Dieses reagiert auf das Eindringen eines Virus oder Bakteriums, indem es Antikörper bildet. Die Informationen über diese Antikörper bleiben in speziellen weißen Blutkörperchen gespeichert. Kommt es zu einer erneuten Infektion mit dem gleichen Erreger, können diese die Antikörper in kürzester Zeit produzieren und die Eindringlinge unschädlich machen (siehe Schaubild auf Seite 20/21).

Bei einer Impfung werden in der Regel Krankheitserreger aktiv in den Körper eingebracht, um das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern zu animieren, meist mittels einer Injektion in den Muskel oder unter die Haut. Dabei unterscheidet man verschiedene Impfstoffklassen:

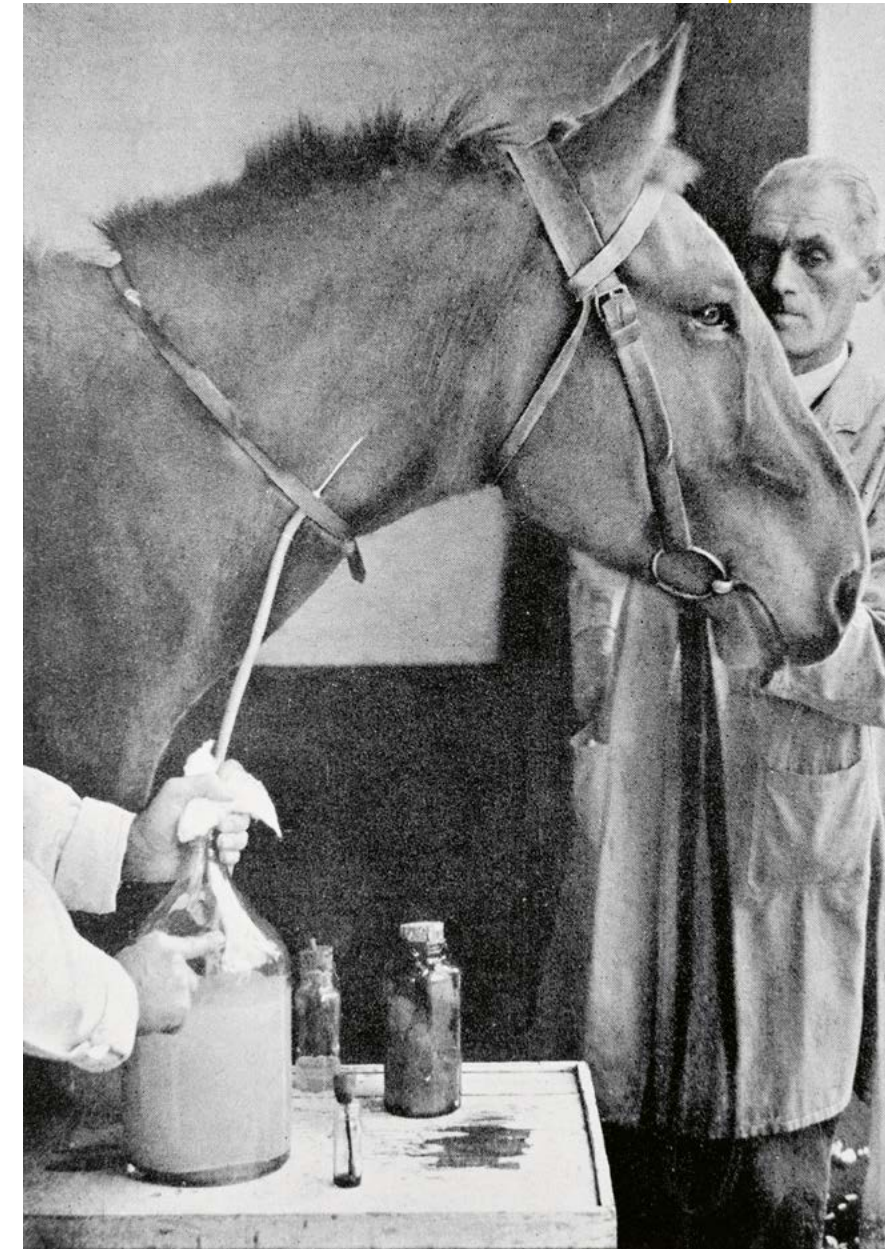
Lebendimpfstoffe enthalten Viren oder Bakterien, die so abgeschwächt wurden, dass sie sich zwar noch vermehren, die Krankheit aber nicht mehr auslösen können. Der Schutz einer Lebendimpfung hält viele Jahre an. Beispiele hierfür sind die Vakzine gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken.

Bei einem inaktivierten oder Totimpfstoff hingegen wird der Erreger zunächst abgetötet und ist dadurch unfähig, sich zu vermehren und die Krankheit zu verursachen. Der Schutz lässt mit der Zeit nach und muss regelmäßig aufgefrischt werden. Gegen Polio, FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis) oder Hepatitis B wird mit derartigen Impfstoffen immunisiert.

Andere Vakzine wie die gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder die Grippe enthalten lediglich Bestandteile des Erregers wie Eiweiße oder Zucker, die von unserem Immunsystem erkannt werden. Auch sie schützen nur für eine begrenzte Zeit.

HOFFNUNGSTRÄGER GEN-IMPfSTOFFE

Die Entwicklung klassischer Impfstoffe dauert in der Regel mehrere Jahre. Zum einen werden erhebliche Mengen an Virusmaterial gebraucht. Zum anderen →

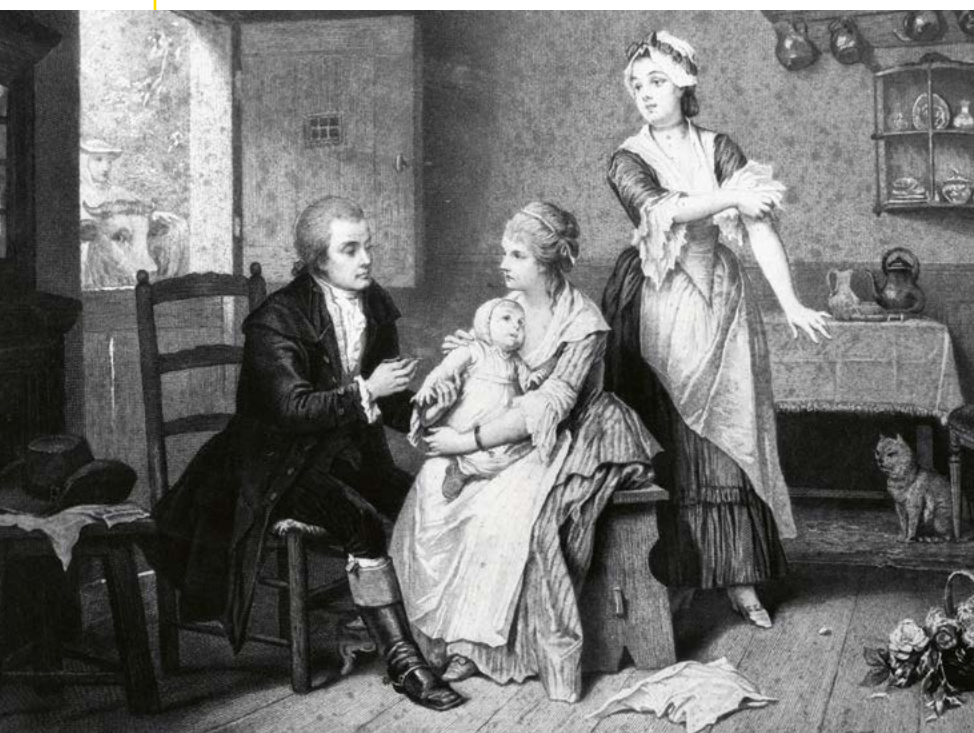


Meilensteine der Impfgeschichte

Impfungen gelten als größte Errungenschaft in der Bekämpfung von Viren und Bakterien. Auf den folgenden Seiten stellen wir die wichtigsten Herausforderungen und Erfolge in den vergangenen zwei Jahrhunderten vor.

1796 POCKEN

ERREGER Orthopoxvirus variolae ERSTE IMPFUNG 1796 in England (im Bild: Edward Jenner) ART DER IMPFUNG Injektion von Rinderpockenlymphe; in Deutschland kam später ein Lebendimpfstoff zum Einsatz, der das mit Variola eng verwandte Vaccinia-Virus enthält GESCHICHTE 15 bis 30 Prozent der Infizierten starben. Nach einer Pockenepidemie mit 125.000 Toten wurde im Deutschen Reich 1874 ein Gesetz erlassen, wonach Kinder im ersten und zwölften Lebensjahr geimpft werden mussten. Seit 1980 gelten Pocken weltweit als ausgerottet.



DIPHtherIE 1925

ERREGER Corynebacterium diphtheriae. Verantwortlich für die Symptome ist das Gift des Bakteriums ERSTE IMPFUNG 1925 in Deutschland (Zulassung: 1936). Emil von Behring (Foto) und Erick Wernicke entdeckten eine neuartige Immunisierungsmethode zur Behandlung von Infektionskrankheiten. Von der Publikation des Aufsatzes „Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren“ bis zur industriellen Herstellung des Diphtherieheilserums vergingen nur vier Jahre ART DER IMPFUNG Injiziert wurde das Blutserum infizierter Tiere, die bereits Antikörper gebildet hatten. Heute enthält der Impfstoff inaktiviertes Diphtherietoxin GESCHICHTE Von 1881 bis 1886 starben in Preußen jährlich durchschnittlich 25.000 Säuglinge und Kleinkinder im Alter von bis zu drei Jahren an den Folgen der Infektion. Bei Kindern im Alter von drei bis fünf Jahren war die Diphtherie die häufigste Todesursache. In Deutschland sind Klein- und Vorschulkinder heute dank der Kombinationsimpfung im ersten Lebensjahr zu 97 Prozent geschützt.



1955 POLIOMYELITIS

ERREGER Poliovirus **ERSTE IMPFUNG** 1955 Totimpfstoff, 1961 Lebendimpfstoff **ART DER IMPFUNG** Inaktivierte Polio-Vakzine als Totimpfstoff, zunächst meist oral (im Foto: Schluckimpfung in Stuttgart, 1962), seit 1998 nur noch als intramuskuläre Injektion **GESCHICHTE** Nach 1880 trat Poliomyelitis in epidemischer Form auf, die jährlich Tausende Menschen betraf. Darunter waren vor allem Kinder, die daran starben oder dauerhaft mit körperlichen Folgeschäden leben mussten (Kinderlähmung). Etwa von 1910 an wurden in Europa und in den Vereinigten Staaten regionale Epidemien in einem Turnus von circa fünf bis sechs Jahren beobachtet. Noch 1961 wurden in Deutschland 4.670 Neuerkrankungen gemeldet; 1965, nur wenige Jahre nach Beginn der ersten Impfkampagnen, betrug die Zahl weniger als 50 – ein Rückgang um 99 Prozent.

ist die Herstellung in großem Stil sehr aufwendig: „Bei den inaktivierten Impfstoffen zum Beispiel müssen die Erreger unter hohen Sicherheitsbedingungen genau spezifiziert werden. Dann wird das Saatgut hergestellt, in großen Mengen angezüchtet und danach erst inaktiviert“, erklärt PEI-Präsident Cichutek.

Daher setzen Forscher bei der Suche nach einem effektiven Schutz vor dem Coronavirus, aber auch vor Krankheiten wie Aids oder bestimmten Krebsarten, seit einigen Jahren auf ganz neue Kandidaten: genbasierte Impfstoffe, die nicht das Virus selbst enthalten, sondern lediglich eine Bauanleitung, nach der der Körper gezielt jenen Teil des Virus herstellt, der die Immunantwort auslöst – beim Coronavirus beispielsweise das sogenannte Spike-Protein auf der Virushülle. Derartige Seren können relativ schnell in großen Mengen produziert und – sollte der Erreger mutieren – auch wieder abgewandelt werden.

Eine Variante dieser neuartigen Arzneimittel sind Vektorimpfstoffe. Bei ihnen wird Genmaterial des Erregers in harmlose Trägerviren (beispielsweise das Masern-Impfvirus oder abgeschwächte Adenoviren) eingebaut. Gegen das Dengue-Fieber und Ebola wurden bereits erste Impfstoffe zugelassen. Und Russland preschte bereits im August mit einem Vektorserum gegen Covid-19 vor.

weiter auf Seite 16 →

»Dies ist ein Marathon und kein Sprint«

Der Freiburger Virologe Hartmut Hengel über die Aussichten auf eine schnelle Impfung gegen das Coronavirus, die Vorteile der RNA-Technologie und die Rolle der chemischen Industrie bei neuen Impfverfahren

INTERVIEW INGA OLFEN



Prof. Dr. Hartmut Hengel ist Ärztlicher Direktor des Instituts für Virologie der Uniklinik Freiburg und stellvertretender Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts.

Professor Hengel, in der Diskussion um einen Corona-Impfstoff melden sich verstärkt Skeptiker zu Wort: Impfungen verursachen Krebs, lösen Krankheiten aus, überlasteten das Immunsystem ... Was ist dran an diesen Behauptungen?

Sie lassen sich allesamt wissenschaftlich widerlegen. Grundsätzlich werden an Impfstoffe sogar noch höhere Sicherheitsanforderungen gestellt als an Medikamente, weil sie ja gesunden Menschen verabreicht werden. Die moderne Forschung ist sehr bestrebt, Impfstoffe anzubieten, die ein Minimum an Nebenwirkungen mit sich bringen. In der Vergangenheit haben allerdings manche Impfstoffe auch unerwünschte Effekte verursacht. Deshalb ist eine ausführliche Sicherheitsprüfung so wichtig.

Das kostet Zeit, die gerade im Kampf gegen das Coronavirus besonders knapp ist. Welche Abstriche dürfen gemacht werden, um möglichst schnell ein probates Mittel zur Beendigung der Pandemie einsetzen zu können?

Wie man damit ethisch und politisch umgeht, muss jede Gesellschaft für sich beantworten. Meiner Meinung nach muss man vorsichtig vorgehen und sorgfältig prüfen. Einen nicht gut geprüften Impfstoff in die breite Bevölkerung zu bringen halte ich nicht nur für gewagt, sondern für unethisch. Man muss zunächst die Dauer des Schutzes und die Sicherheits-

aspekte über die Zeit studieren. Gerade wenn Nebenwirkungen nur sehr selten auftreten, sieht man diese unter Umständen erst Jahre später.

Viele Ängste beziehen sich auf genbasierte Impfstoffe, die momentan mehrere Zulassungsverfahren durchlaufen. Es gibt Befürchtungen, dass sie das Erbgut des Geimpften verändern könnten. Stimmt das?

Bei den derzeit im Zusammenhang mit Covid-19 diskutierten Vakzinen handelt es sich vor allem um Impfstoffe, deren Wirkmechanismus auf Ribonukleinsäure, also RNA, beruht. Die RNA setzt genetische Informationen in Proteine um und wird – nach allem, was man weiß – nicht in das Erbgut des Menschen eingebaut. Da habe ich keine Befürchtungen.

RNA-Impfungen scheinen unter anderem deshalb so attraktiv zu sein, weil sie in sehr kurzer Zeit in großen Mengen hergestellt werden können. Wie schnell wird ein Impfstoff zur Verfügung stehen?

Bei ein paar Impfstoffkandidaten hoffen wir, dass der ein oder andere davon vielleicht noch 2020 zugelassen werden kann. Zu einer umfassenden Sicherheitsbewertung können wir allerdings erst im Laufe der Anwendung eines Impfstoffs kommen. →

Bei anderen Viruserkrankungen wie etwa Masern weiß man, dass 95 Prozent der Bevölkerung immun sein müssen, damit auch ungeimpfte Personen geschützt sind. Wie verhält es sich bei Covid-19?

Das wissen wir nicht. Anders als beim Masernvirus gab es zum Beispiel Corona-Infizierte, die keine Antikörper gebildet haben. Es könnte sogar sein, dass sich eine sogenannte Herdenimmunität bei SARS-CoV-2 gar nicht einstellt, weil Coronaviren auf Reinfektionen programmiert sind. Wenn es uns gelänge, Impfstoffe zu entwickeln, die die für die „Immunevasion“ verantwortlichen Funktionen des Virus nicht enthalten, könnte eine Impfung sogar besser schützen als eine abgelaufene Infektion.

Welche Rolle spielt die Chemie bei der Entwicklung potenter Impfstoffe?

Eine sehr wichtige Rolle. Nehmen Sie die Lipidnanopartikel bei der mRNA-Impfung. Solche Transfektionsreagenzien entscheiden ganz wesentlich über die Effektivität der Impfstoffe, da sie für die Übermittlung der mRNA in die Zellen sorgen. Sie bestimmen, in welche Zellen der Impfstoff mit welcher Effektivität gelangt und wie stabil er ist. Wenn diese Methode beim SARS-Coronavirus erfolgreich sein wird, wäre das ein Einstieg in eine neue Impfstoffklasse, vielleicht sogar in ganz neue Impfprinzipien.

Die Technologie könnte also Probleme lösen, für die es bislang keine Lösungen gibt?

Auf jeden Fall! Ich kann mir sogar vorstellen, dass man damit künftig Cocktails aus Messenger-RNAs herstellt und somit viele Impfungen kombiniert. So könnte man mit viel weniger Einzelimpfungen viel mehr Immunität erzeugen. Das wäre ein großer Fortschritt.

Wird es irgendwann Impfungen gegen alle Krankheiten geben – von Krebs über Parkinson bis Diabetes?

Es wäre naiv zu glauben, dass man alle Krankheiten durch Impfungen eliminieren kann. Aber ich erwarte, dass künftig mehr Infektionskrankheiten durch Impfungen verhindert werden können. Man braucht allerdings Geduld. Deshalb bin ich auch gar nicht glücklich darüber, dass derzeit von einem „Wettrennen“ um einen Corona-Impfstoff die Rede ist. Der Sieger ist nicht unbedingt der, der am schnellsten losläuft. Dies ist ein Marathon und kein Sprint.

»Die Lipidnanopartikel müssen aus einer Vielzahl verschiedener Komponenten zusammengesetzt werden.«

JAY NATARAJAN, LEITER DER LIPIDFORSCHUNG BEI EVONIK IN VANCOUVER (KANADA)



Weitere Möglichkeiten sehen Wissenschaftler in Gen-Impfstoffen auf Basis von Nukleinsäuren, den Trägern der Erbinformation, die als DNA (Desoxyribonukleinsäure) und RNA (Ribonukleinsäure) in den Zellen vorkommen. Da man für die Herstellung von DNA- oder RNA-Vakzinen nicht das ganze Virus benötigt, sondern nur dessen genetisches Material, sind sie wesentlich leichter und schneller herzustellen. Derzeit laufen Dutzende entsprechender Studien. Bis Mitte Oktober waren für die Anwendung am Menschen allerdings noch keine Impfstoffe gegen Covid-19 zugelassen.

Bei DNA-Impfstoffen wird die Sequenz des gewünschten Antigens in die Erbinformation eines Bakteriums eingefügt. In der Zielzelle angekommen, wird die Information im Zellkern abgelesen und das Antigen direkt in der Zelle hergestellt. Forscher beschäftigen sich bereits seit vielen Jahren mit diesen Vakzinen. Derzeit arbeiten Pharmafirmen an DNA-Impfstoffen gegen rund 20 Krankheiten, darunter Tollwut, Leukämie und Aids. Dass die fremde DNA womöglich in die menschliche Erbinformation eingebaut wird, was schlimmstenfalls zu einer vermehrten Tumorbildung führen könnte,

ist bislang nicht in Studien belegt worden. „Wir haben bei den DNA-Impfstoffen lange Jahrzehnte damit verbracht, einem theoretischen Risiko nachzugehen, das sich dann am Tier und in klinischen Prüfungen eigentlich nie bewahrheitet hat“, beruhigte PEI-Präsident Cichutek in einem Pressebriefing im April dieses Jahres.

Um dieses Risiko vollends auszuschließen, besteht die Option, nicht die ganze DNA eines Proteins zu nutzen, sondern nur die mRNA – kurz für Messenger-, also Boten-RNA. Sie ist im Prinzip eine Kopie der Bauanleitung für ein Protein, abgelesen von der DNA. Die mRNA trägt diesen Plan direkt an die Stellen in der Zelle, an denen das erwünschte Eiweiß hergestellt wird. Sie wird also nicht in den Zellkern aufgenommen und kann somit auch nicht dort in die DNA eingeschleust werden.

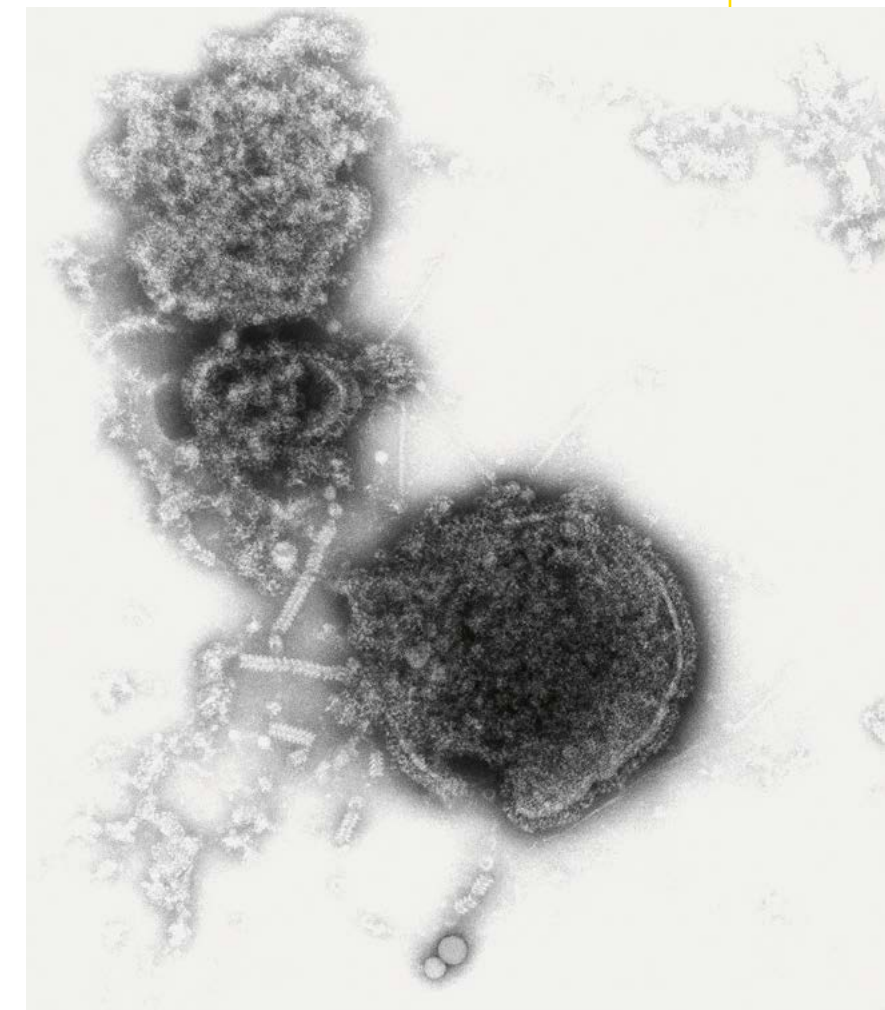
EPIZENTRUM FÜR LIPIDFORMULIERUNGEN

Damit die mRNA ihre Wirkung entfalten kann, muss sie allerdings zunächst an die richtige Stelle im Körper gelangen. „Das war lange ein großes Problem für die Wissenschaftler, denn sie ist ein sehr instabiles Konstrukt“, erklärt Stefan Randl. An dieser Stelle kommen die Lipidnanopartikel von Evonik wieder ins Spiel, ultrafeine Teilchen aus Fetten und Wachsen: „Würde ich eine mRNA injizieren, ohne sie zuvor zu formulieren, also in eine Schutzschicht zu packen, wäre sie innerhalb von Sekunden in der Blutbahn zersetzt.“

Evonik produziert Lipidnanopartikel und fertige mRNA-Seren in einem Werk in Burnaby bei Vancouver in Kanada. Dort hat das Unternehmen 2016 durch den Zukauf von Transferra Nanosciences das Portfolio um die Entwicklung und Herstellung liposomaler Formulierungstechnologien erweitert. „Vancouver ist ein Epizentrum für die Entwicklung und Herstellung von LNP“, sagt Randl. Seit beinahe 30 Jahren wird dort an Lipidnanopartikeln geforscht. „Die Forscher haben bereits Hunderte LNP-Formulierungen für gen- und zellbasierte Therapien entwickelt und sind weltweit mit Pharma- und Biotechfirmen vernetzt.“ Eine ganze Rei-

he der zugelassenen oder in der Entwicklung befindlichen Arzneimittelprodukte wurden bislang entweder von Evonik oder zuvor von Transferra Nanosciences unterstützt.

Die LNP-Technologie gilt heute als „Goldstandard“ bei der Entwicklung komplexer parenteraler, also per Injektion verabreichter Medikamente, etwa gegen Krebs oder Amyloidose, eine Erkrankung, die durch Eiweißablagerungen im Körper ausgelöst wird und →



MASERN 1963

ERREGER Measles morbillivirus **ERSTE IMPFUNG** 1963 in den USA **ART DER IMPFUNG** Zunächst Totimpfstoff, seit 1968 Lebendimpfstoff **GESCHICHTE** Bis zur Entwicklung eines Impfstoffs starben weltweit rund 2,6 Millionen Menschen pro Jahr; Impfkampagnen trugen dazu bei, dass die Zahl der Maserntoten zwischen den Jahren 2000 und 2016 weltweit um 84 Prozent sank – von über 500.000 auf rund 90.000. In Europa ist seit 2018 wieder ein massiver Anstieg an Masernfällen zu beobachten mit mehr als 100 Toten zwischen Januar 2018 und Juni 2019. Als „eliminiert“ gelten Masern erst ab einer Immunität von 95 Prozent der Bevölkerung. Seit März 2020 herrscht in Deutschland eine Impfpflicht.

zu Fehlfunktionen der Organe führen kann. Hier kam erstmals eine RNA-Therapie zum Einsatz. „Bestimmte Wirkstoffkombinationen oder personalisierte Medikamente wären ohne LNP ebenfalls nicht denkbar“, sagt Randl. Künftig könnten Seren auf Basis von Lipidnanopartikeln eine wichtige Rolle auf dem Markt für Impfstoffe und therapeutische Medikamente spielen.

Durch den hoch spezialisierten Herstellungsweg von LNP-basierten Arzneimitteln übernimmt Evonik für Pharmaunternehmen in Vancouver die komplette For-

mulierungsentwicklung: „Der Kunde schickt zum Beispiel die mRNA, und wir untersuchen dann, in welchem Verhältnis Lipide mit anderen Zutaten gemischt werden müssen“, sagt Jay Natarajan, der die Forschungsarbeit in Burnaby leitet. Dabei sind die Ansprüche an die LNP hoch. Die winzig kleinen Lipidpartikel sollen die Nukleinsäuren vor abbauenden Enzymen schützen und so die Passage durch die Zellmembran ermöglichen.

VERPACKT WIE EINE ZWIEBEL

„Damit die mRNA sicher ans Ziel gelangt, müssen die LNP selbst aus einer Vielzahl verschiedener Lipid- und Pufferkomponenten zusammengesetzt sein“, erklärt Natarajan. „Da kommt eine lange Liste von Zutaten zusammen.“ Die Lipidbestandteile werden mithilfe von



2015 EBOLA

ERREGER Ebolavirus aus der Familie der Filoviridae **ERSTE IMPFUNG** 2015, Ende 2019 von der EMA zugelassen **ART DER IMPFUNG** Die Vektorimpfung VSV-EBOV ist eine Mischung verschiedener Varianten eines viralen Vektors, der auf dem Vesicular stomatitis virus (VSV) basiert (Foto: Impfung in Conakry, Guinea, 2015). Zur Erzeugung des Impfstoffs wird in dessen Genom ein Gen aus dem Ebolavirus eingefügt, welches das virale Glykoprotein (GP) des Ebolavirus kodiert **GESCHICHTE** Ein hoher Prozentsatz der Erkrankten stirbt an dem Virus. Die genaue Zahl ist schwer zu ermitteln – man vermutet, dass je nach Ausbruch zwischen 30 und 90 Prozent der Infizierten Ebola nicht überleben. Im Schnitt liegt die Sterblichkeit bei schätzungsweise 50 Prozent.



Ethanol aufgelöst und mit der in einer Pufferlösung aufgelösten mRNA in einem sogenannten Mikromixing-Verfahren vermischt, wobei Lipidnanopartikel entstehen, die die mRNA umschließen wie eine Zwiebelschale. Die so entstandenen LNP werden dann aufgereinigt, sodass ein Produkt entsteht, das für die klinische Prüfung am Menschen geeignet ist.

An der Zielzelle angekommen, verschmelzen die Partikel mit der Membran und setzen die mRNA im Zellinneren genau dort frei, wo sie gebraucht wird. Dort wird dann die Information für die Bildung des gewünschten Proteins abgelesen – und die Produktion der Antigene startet.

Sobald das richtige Rezept für die mRNA des Kunden in Burnaby gefunden ist, können Seren in Mengen produziert werden, die bis zu den Phasen I und II der klinischen Prüfung ausreichen. Perspektivisch plant Evonik noch darüber hinaus: Die Labore am Standort Birmingham im US-Bundesstaat Alabama sind imstande, größere Chargen herzustellen. Dort entwickelt und produziert das Unternehmen bereits Medikamente basierend auf bioresorbierbaren polymeren Mikropartikeln.

Für den kleinen Jungen aus England endete die Geschichte damals übrigens gut. Er war durch die Impfung nicht nur immun gegen die Pocken, Landarzt Edward Jenner schenkte ihm aus Dankbarkeit sogar sein Wohnhaus – in dem später das erste Jenner-Museum eröffnet wurde. —

COVID-19 2020

ERREGER SARS-CoV-2 **ERSTE IMPFUNG** Angeblich fanden erste Impfungen in China und Russland im Herbst 2020 statt. Mit dem Einsatz eines umfassend geprüften Impfstoffs wird nicht vor dem Frühjahr 2021 gerechnet **ART DER IMPFUNG** Vektorimpfung, Impfung mit DNA oder mRNA **GESCHICHTE** Erste Fälle von Patienten, die am „neuartigen Coronavirus“ erkrankten, traten Ende 2019 auf. Von China ausgehend, breitete sich das Virus seit dem Frühjahr weltweit aus. Bis Mitte Oktober 2020 sind rund 37 Millionen Menschen erkrankt und mehr als eine Million Patienten gestorben. Laut Weltgesundheitsorganisation sind derzeit mehr als 100 Impfstoffe gegen Covid-19 in der Entwicklung.



Inga Olfen ist Wissenschaftsjournalistin in Hamburg. Die Diplombiologin arbeitete acht Jahre lang als Redakteurin im Ressort Wissen des Magazins „Stern“. 2017 gründete sie die Kommunikationsagentur Kontenta.