

Nobel Preis für Medizin und Physiologie 2023: Modifizierte RNA als Basis für die erfolgreiche Entwicklung von RNA-Impfstoffen

Eckhard Scheufler

Der Nobelpreis für Medizin und Physiologie 2023 würdigt die Ergebnisse zweier Wissenschaftler, die erst die rasante Entwicklung von hinreichend sicheren Impfstoffen zur Bekämpfung der Covid-19 Pandemie ermöglichten: Katalin Karikó und Drew Weissman (Nobel Assembly 2023). Es geht dabei nicht nur um die schnelle und kostengünstige Entwicklung von Covid-19-Impfstoffen, sondern um die Etablierung der RNA-Technologie für die Prävention anderer Infektionen bis hin zu immunbasierten Krebstherapien.

Die in Ungarn geborene und ausgebildete Biochemikerin Katalin Karikó forschte an der University of Pennsylvania an der Entwicklung von RNA-basierten Immun-Therapien, z.B. gegen Krebs. Sie traf dabei an derselben Universität auf den Immunologen Drew Weissmann, der wie sie sehr an den Erfolg von RNA-Technologien trotz vieler Widerstände glaubte. Besonders die Verträglichkeit von synthetisch hergestellter nativer RNA erwies sich als Hürde für die Therapie. Das Nobelpreis-Komitee (2023) bezeichnet eine von beiden 2005 publizierte Arbeit als Durchbruch. Karikó und Weissman zeigen darin, dass der Ersatz von nativen Uridin durch das eng verwandte Pseudouridin in Lipid-Nanopartikeln „verpackter“ RNA unerwünschte Entzündungsreaktionen („Nebenwirkungen“) verhinderte (Karikó *et al* 2005). Diese und andere Arbeiten waren später die Basis für die erfolgreiche Entwicklung der RNA-Impfstoffe durch Biontech und Moderna in 2019/20. Weissman hält weiterhin einen Lehrstuhl an der University of Pennsylvania, während Karikó nach ihrer Zeit bei Biontech einen Lehrstuhl in ihrer Heimat an der Universität Szeged angenommen hat (FAZ 2023).

RNA-Impfstoffe im Konzert der verschiedenen Impfstofftypen

Ziel jeder Impfung ist es, geschwächte oder inaktivierte Viren oder auch nur charakteristische Teile eines krankheitserregenden Virus dem Immunsystem eines gesunden Menschen als Antigen anzubieten, damit dieser Antikörper dagegen bildet und so vor einer späteren Infektion geschützt ist (Kurze Übersicht: Woody und Morelli 2021). Viele der bis heute verwendeten Impfstoffe basieren auf geschwächten ganzen Viren oder inaktivierten ganzen Viren: „Virus Vakzine“. Die bekanntesten Beispiele für geschwächte Viren sind die Impfstoffe gegen Mumps, Masern oder Gelbfieber. Sie ergeben meist eine langanhaltende Immunität, sind aber aufwändig in Entwicklung und Produktion. Max Theiler erhielt für die Entwicklung des Gelbfieber-Impfstoff 1951 den Nobelpreis. Impfstoffe auf Basis inaktivierter Viren wie gegen Hepatitis A zeigen nicht selten eine mehr oder weniger kürzere Wirkungsdauer als die aus geschwächten Viren hergestellten und müssen dann aufgefrischt werden. Auch viele derzeitige Grippe-Impfstoffe nutzen inaktivierte Viren oder isolierte Protein-Komponenten solcher Viren. Bei allen bisher genannten Impfstoffe werden die betreffenden Viren in lebenden Systemen wie in ganzen Hühnereiern oder Zellkulturen zunächst vermehrt. Die rasante Entwicklung der Molekularbiologie eröffnete in den letzten beiden Jahrzehnten neue Perspektiven So können nun gezielt einzelne für ein Virus spezifische Proteine z.B. aus der Oberfläche des Virus *in vitro* synthetisiert werden und als Impfstoff verwendet werden: „Protein Untereinheit Vakzine“. Ein prominentes Beispiel dafür ist der Novavax Covid-19-Impfstoff, der wie alle anderen modernen Impfstoffe auf dem sogenannten Spike-Protein

basiert. In diesem Fall ist der wirksame Bestandteil ein synthetisches Spike-Protein des Covid-19-Virus, wobei mehrere Spike-Proteine in einem speziellen Nanopartikel arrangiert werden. Eine andere neu eröffnete Route für die Entwicklung von Impfstoffen besteht darin, dass man Teile des genetischen Codes von krankheitserregenden Viren in die DNA von nicht replizierenden Viren, z.B. spezielle Adenoviren-Linien, einschleust („Vector Vakzine“). Die so modifizierten Adenoviren befallen Zellen der geimpften Person und die körpereigenen Zellen produzieren nun das gewünschte Protein des krankheitserregenden Virus als Antigen für das Immunsystem. Bekannteste Beispiele dafür sind die Covid-19 Impfstoffe der Universität Oxford, der von Astra-Zeneca zur Zulassung gebracht wurde, und der Impfstoff von Johnson und Johnson. Die neueste Entwicklung sind die sogenannten „RNA-Vakzine“, die darauf beruhen, dass man die codierende RNA für ein Virus spezifisches Protein mit der Hilfe von Lipid-Nanopartikeln (LNP) verimpft. Genau für diese Art von Impfstoffen war die Forschung von Karikó und Weissman wegweisend. Die beiden Hauptvertreter sind die Impfstoffe von Biontech in Zusammenarbeit mit Pfizer und der von Moderna. Allen diesen biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen ist gemeinsam, dass sie in kürzester Zeit entwickelt werden können, sobald der genetische Code des krankheitserregenden Virus bekannt ist. Dies zeigt sich exemplarisch daran, dass die vier wichtigsten Covid-19 Impfstoffe (von Biontech/Pfizer, Moderna, Astra-Zeneca und Johnson & Johnson/Janssen) ab Dezember 2020 nach etwa einem Jahr Entwicklungszeit jeweils kurz hintereinander von einer der beiden großen Arzneimittelbehörden, FDA oder EMA, zugelassen werden konnten. Die beiden RNA-Impfstoffe zeigten dabei höchste Wirksamkeit mit Protektionsraten oberhalb von 90%. Trotz dieser beeindruckenden Wirksamkeit war den bisherigen RNA-Impfstoffen aber auch den anderen modernen Impfstoffen gemeinsam, dass sie nur einige Monate gegen Neuinfektionen wirksam waren (Lee et al. 2023) und deswegen zumindest eine weitere (dritte) Auffrischungsimpfung empfohlen wurde (RKI epidemiologisches Bulletin vom Mai 2023). Trotzdem zeigen sie aber einen langanhaltenden Schutz vor schweren Infektionen.

Struktur und Wirkung der RNA-Wirkstoffe

Wie schon vorher beschrieben liefern RNA-Impfstoffe den Bauplan, d.h. den genetischen Code, für ein charakteristisches Protein eines Virus. Im Fall der Covid-19 Impfstoffe wurde das sogenannte Spike-Protein des Virus gewählt. Dieses Protein soll von der geimpften Person selbst hergestellt werden, damit das eigene Immunsystem das fragliche Virus erkennen und bekämpfen kann. Die RNA ist theoretisch am besten für einen Impfstoff geeignet, weil die Ribosomen das Spike-Protein direkt ohne Umwege aus der applizierten RNA herstellen können. Die praktischen Schwierigkeiten sind jedoch, dass die im Labor hergestellte RNA nicht ohne Hilfe die Zellwände durchqueren kann und dass sie sehr schnell abgebaut wird. Um dies zu umgehen, wird die RNA in sogenannte Lipid Nanopartikel (LNP) eingebaut (Übersicht bei Schoenmaker et al. 2021). LNPs sind künstliche Lipidtröpfchen mit definierter Struktur und bestehen aus Phospholipiden (natürlichen Zellmembran-Bestandteilen), Cholesterol, ionisierbaren stickstoffhaltigen Lipiden und aus einem Poly-Äthylen-Glykol-Derivat, das z.B. mit zwei Fettsäuren kovalent verbunden ist. LNPs passieren die zellulären Membranen und lassen die RNA innerhalb der Zelle frei. Die Ribosomen des Geimpften erzeugen daraus das gewünschte körperfremde Protein als Antigen, im Fall der Covid-19 Impfstoffe das Spike-Protein. Das antigene Protein wird an die Zelloberfläche transportiert und dem Immunsystem präsentiert: es „lernt“, das Virus zu erkennen und zu bekämpfen (Abb.1)

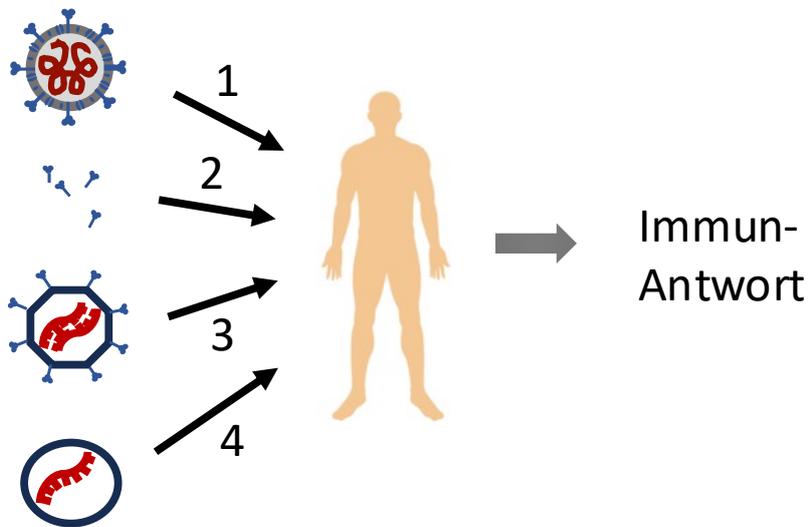


Abb. 1: Wirkprinzipien verschiedener Typen von Impfstoffen

- 1) Inaktivierte Viren
- 2) Protein Untereinheiten
- 3) DNA-Vektoren in Adenoviren
- 4) in LNP (Lipid Nanopartikel) eingeschlossene RNA

Höhere Wirksamkeit und Verträglichkeit eingeschleuster RNA durch Modifikation

Eine große praktische Schwierigkeit der RNA-Technologie besteht darin, dass körperfremde unmodifizierte RNA vom Immunsystem als solche erkannt wird. Der Körper reagiert mit Entzündungsreaktionen und verringert oder verhindert sogar die Wirkung der eingeschleusten RNA. An dieser Stelle kommen die Ergebnisse der beiden Nobelpreis-Träger ins Spiel: sie fanden, dass der Ersatz von nativem Uracil durch Pseudouracil in der eingeschleusten RNA Entzündungsreaktionen verhinderte (Kariko et al. 2005). Da der Ersatz von Uracil durch Pseudouracil in der RNA die Proteinproduktion durch Ribosomen nicht beeinflusst, können so ausreichende Mengen eines gewünschten Antigen-Proteins aus der modifizierten RNA hergestellt werden. Pseudouracil unterscheidet sich chemisch wenig von nativem Uracil und ist das Ergebnis einer Umlagerung im Basen-Ring des Uracils (Abb. 2)

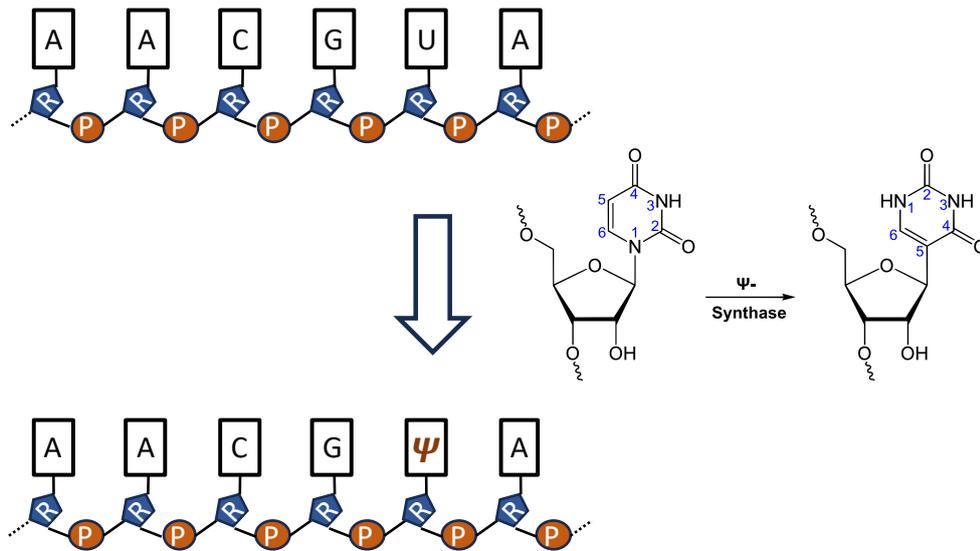


Abb. 2:

Modifikation von Uracil (U) in nativer RNA (oberer Kettenausschnitt) zu Pseudo-Uracil (Ψ) in modifizierter RNA (unterer Kettenausschnitt) schützt eingeschleuste Fremd-RNA vor Entzündungsreaktionen des geimpften Organismus und erhöht so die Menge der auf Basis dieser RNA erzeugten Proteine. Rechts ist die Konversion von Uridin (Uracil an Ribose gebunden) zu Pseudo-Uridin durch die Ψ -Synthase dargestellt (Formel übernommen von Yikrazuul in Wikipedia).

Verwendete Abkürzungen bei der RNA:

Ribose (R), Phosphat-Rest (P); kodierende RNA-Basen sind Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Uracil (U).

Potential der RNA-Technologie für weitere Therapien

Nachdem die Entwicklung der Impfstoffe in der Covid-19 Pandemie so erfolgreich war, werden nun vielfältige neue Wirkstoffe gegen Infektionen wie Grippe, die Zikavirus-Infektion HIV/AIDS; Dengue-Fieber, Tollwut, Malaria oder Tuberkulose erforscht (Matarazzo and Bettencourt 2023). Darüber hinaus befinden sich schon seit einiger Zeit maßgeschneiderte Impfstofftherapien gegen Krebszellen bis hin zu Gentherapie (Albertsen et al. 2022; Barbier et al. 2022) in der Entwicklung.

Literatur

Albertsen CH, Kulkarni JA, Witzigmann D, Lind M, Petersson K, Simonsen JB (2022)
The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy
Advanced Drug Delivery Reviews 188, 114416
DOI: 10.1016/j.addr.2021.114000

Barbier AJ, Jiang AY, Zhang P, Wooster R and Anderson DG (2022)
The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies
Nature Biotechnology 40, 840–854
DOI: 10.1038/s41587-022-01294-2

FAZ.NET. Frankfurter Allgemeine. 19 August 2022: „Forscherin verlässt Biontech“.

Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D (2005)
Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification
and the evolutionary origin of RNA.
Immunity 23: 165-75, 2005
DOI: 10.1016/j.immuni.2005.06.008

Lee J, Woodruff MC, Kim EH and Nam JH (2023)
Knives Edge: Balancing immunogenicity and reactogenicity in RNA vaccines.
Experimental & Molecular Medicine (2023) 55:1305–1313
DOI: 10.1038/s12276-023-00999-x

Matarazzo L and Bettencourt PJG (2023): mRNA vaccines: a new opportunity for malaria,
tuberculosis and HIV.
Front. Immunol. 14:1172691.
DOI : 10.3389/fimmu.2023.1172691

Nobel Assembly (2023)
https://www.nobelprizemedicine.org/wp-content/uploads/2023/10/Scientific_background_01.pdf

RKI (2023)
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/21_23.pdf?__blob=publicationFile

Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kerstena G, Jiskoota W, Crommelin
DJA (2021)
mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability.
International Journal of Pharmaceutics 601 (2021) 120586
DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120586

Wodi AP, Morelli V (2021)
Chapter 1: Principles of Vaccination
In Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, Morelli V, Schillie S (eds.)

Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (14th ed.). Washington, D.C.:
Public Health Foundation, Centers for Disease Control and Prevention.