

Durchbruch dank 20 Jahren Vorarbeit

Messenger-RNA bringt die Wende in der COVID-19-Pandemie

Dr. med. Urs Widmer

Swiss Reinsurance Company, Zürich

Das Einhorn ist ein seltenes Fabelwesen. Gleich drei Einhorn-Start-ups (englisch: «unicorns») – Unternehmen mit einer Marktbewertung von über einer Milliarde US-Dollar beim Börsengang – haben 2020 Messenger-RNA-(mRNA-)Coronavirus-Impfstoffe entwickelt und alle Rekorde gebrochen. Das Mainzer Unternehmen BioNTech, in Allianz mit Pfizer, hat am 2. Dezember 2020 einen COVID-19-Impfstoff mit 95% Schutzwirkung auf den Markt gebracht. Der amerikanische Riese Moderna, aus dem Biotech-Cluster Cambridge in den USA, folgte wenige Tage später. Übrigens hat Moderna in seinem Namen schon «RNA» versteckt. Der dritte mRNA-COVID-19-Impfstoff, noch nicht auf dem Markt, kommt von der Firma CureVac in Tübingen. CureVac hat sich kürzlich mit dem Riesen Bayer für gemeinsame Projekte zusammengetan.

Nie zuvor wurden in so kurzer Zeit Vakzine für eine neue Krankheit produziert. Die Entwicklung des Mumps-Impfstoffs brauchte vier Jahre, im Durchschnitt dauert es zehn Jahre. Dieser Kraftakt war nur möglich dank zwanzig Jahren Vorarbeit an mRNA-Plattformen, vor allem auf dem Gebiet der Krebs-Vakzine. Das Studium der Coronavirologie von SARS («severe acute respiratory syndrome») und MERS («Middle East respiratory syndrome») hat geholfen. Aber es brauchte die COVID-19-Pandemie mit grossen Fallzahlen und Finanzkrise, um die Wissenschaft zu motivieren und die staatlichen Finanzen zu mobilisieren. Kapital aus den USA («Operation Warp Speed»), Deutschland und anderen Staaten wurde bereitgestellt. Noch im März letzten Jahres hat die Finanzwelt kritisiert, grosse Beträge in die obskure RNA-Industrie zu investieren [1]. BioNTech hat von der deutschen Regierung eine Forschungsförderung von 375 Millionen Euro erhalten, CureVac 250 Millionen und der grosse Moderna-Konzern wurde vom amerikanischen Staat mit 950 Millionen Dollar für die Forschung und Entwicklung gefördert. Moderna schafft zusätzliche Produktionskapazitäten über Auftragsfertiger wie Lonza.

Lässt sich die COVID-19-Impfstoff-Erfolgsgeschichte bei der nächsten Epidemie mit einem neuartigen Erreger wiederholen? Das jetzt vollbrachte «proof of principle» wird helfen, wenn das Pharma-Geschäftsmodell

stimmt, die Staaten finanziellen Anschub leisten und die Mutationsraten des neuen Virus es erlauben. Moderna hat in nur vier Tagen nach Publikation der RNA-Sequenz des SARS-CoV-2 den Code für den mRNA-Impfstoff geschrieben.

Der Hintergrund der Firmengründer ist unterschiedlich. Ingmar Hoerr und Steve Pascolo kamen aus der Gruppe von Hans-Georg Rammensee in Tübingen und hatten mit der Gründung von CureVac das Ziel der Vakzinierung gegen individuelle Tumorantigene vor Augen [2]. Steve Pascolo arbeitet heute an der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich an personalisierten Vakzinen für Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom und hat für diese Ausgabe des *Swiss Medical Forum* eine Übersicht zur mRNA-Therapie verfasst [3]. CureVac versucht, bei Raumtemperatur stabile mRNA-Medikamente zu synthetisieren, um die Logistik ohne Kühlkette für Entwicklungsländer zu ermöglichen. Auch die Gründer von BioNTech (2008) um Ugur Sahin kommen aus der Onkologie [4]. Der Co-Gründer von Moderna (2010), Derrick Rossi, war an der Erzeugung von induzierten pluripotenten Stammzellen und an der Re-Differenzierung interessiert [5]. Drei technische Probleme machten die Entwicklung der mRNA-Medikamente in den ersten zwanzig Jahren harzig:

1. Die haarnadelartigen mRNA-Botschaften müssen verpackt, vor dem Abbau geschützt und adressiert werden. Das gelingt mit den heutigen Lipidnanopartikeln nur beschränkt und mit Nebenwirkungen.
2. Die synthetische RNA soll das Immunsystem via «toll-like receptors» und Interferon für Impfungen dosiert stimulieren, nicht aber für Anwendungen wie die mRNA-Enzymersatz-Therapie.
3. Die modifizierte mRNA muss die Komplexität und Spezifität der Ribosomen überlisten. Die mRNA-Botschaft soll die Synthese des gewünschten Proteins am richtigen Ort und in der richtigen Quantität bewirken.

Die «RNA-Firmen» haben in zwanzig Jahren eine Technologieplattform etabliert, die durch Patente geschützt ist und mittels hauseigener Produktion für den Markt bereit ist.



Urs Widmer

Bereits in einer 2013 erschienenen Ausgabe des *Swiss Medical Forum* hatte Lothar Stitz über Strategien zur mRNA-basierten Immunprophylaxe gegen Influenzavirusinfektionen berichtet [6]. Die heutigen RNA-Firmen arbeiten an Impfstoffen gegen SARS-CoV-2, Zika, Dengue, Tollwut, Zytomegalie und Malaria. Die Produktion von personalisierten Impfungen gegen Tumorantigene in wenigen Wochen ist weiterhin ein Hauptziel. Aber auch angeborene Stoffwechselstörungen oder neurodegenerative Erkrankungen sind im ambitionierten Forschungsportfolio. Die mRNA-Therapie kann ein fehlendes oder nicht funktionelles Eiweiss ersetzen: «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator» (CFTR) für Zystische Fibrose (Translate Bio), Ornithintranscarbamylase (OTC) bei Ornithintranscarbamylase-Mangel (Arcturus Therapeutics), Bilirubin-UDP-Glucuronosyltransferase bei Crigler-Najjar-Syndrom (Moderna, zurzeit nicht aktiv). Noch ambitionierter ist das Projekt, bei Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mittels mRNA «CRISPR associated protein 9» (Cas9) zu produzieren, das als spezifische Genschere das defekte Gen Transthyretin schneidet (Intellia Therapeutics) [7]. Interessant ist auch der im Tiermodell für Multiple Sklerose berichtete Ansatz von Ugur Sahin, mit einer mRNA-Therapie Toleranz gegen Myelinscheidenproteine zu erzeugen und bei den Mäusen Lähmungen in Remission zu bringen [8].

Das erfolgreiche Rennen um die COVID-19-mRNA-Impfstoffe hat zwar viele Probleme der mRNA-Therapie

chronischer Krankheiten nicht gelöst. Immerhin aber schützen die mRNA-Impfstoffe besser als ihre Konkurrenten, und innert kurzer Zeit wurden Milliarden Nanopartikel und mRNA-Fäden produziert. Auch nicht risikofreudige Investoren sind für die mRNA-Therapie chronischer Krankheiten motivierbar. Herausforderungen für die Zukunft sind adressierbare und biodegradierbare Nanopartikel.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Dolgin E. How COVID unlocked the power of RNA vaccines. *Nature*. 2021;589(7841):189–91.
- 2 Scheel B, Aulwurm S, Probst J, Stitz L, Hoerr I, Rammensee HG, et al. Therapeutic anti-tumor immunity triggered by injections of immunostimulating single-stranded RNA. *Eur J Immunol*. 2006;36(10):2807–16.
- 3 Pascolo S. Ausweg aus der COVID-19-Pandemie dank mRNA-Impfstoff. *Swiss Med Forum*. 2021;21(7–8):114–20.
- 4 Kreiter S, Vormehr M, van de Roemer N, Diken M, Löwer M, Diekmann J, et al. Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer. *Nature*. 2015;520(7549):692–6.
- 5 Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 2010;7(5):618–30.
- 6 Stitz L. mRNA-basierte Immunprophylaxe gegen Influenzavirusinfektionen. *Schweiz Med Forum*. 2013;13(24):487–89.
- 7 Servick K. mRNA's next challenge: Will it work as a drug? *Science*. 2020;370(6523):1388–9.
- 8 Krienke C, Kolb L, Diken E, Streuber M, Kirchhoff S, Bukur T, et al. A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science*. 2021;371(6525):145–53.

Korrespondenz:
Dr. med. Urs Widmer
Senior Medical Officer
Swiss Reinsurance Company
Mythenquai 50
CH-8021 Zürich
urs1_widmer[at]swissre.com