

Ein Impfstoff für alle Fälle

Am **Max-Planck-Institut für Biochemie** verfolgen Forscher eine Idee, um eine völlig neue Klasse von Impfstoffen mit verbesserter Wirkung und Sicherheit herzustellen. Sie haben einen Impfstoff-Prototyp geschaffen, der sich nicht selbst vermehren kann, aber Wirtszellen effizient dazu anregt, ein gewünschtes Antigen zu produzieren.

TEXT **PHILIP WOLFF**

Es war ein intensives grünes Leuchten, und auch wenn Wolfgang Neubert sich nicht mehr an das genaue Datum erinnert – irgendwann im Jahr 2004 muss es gewesen sein –, den Anblick wird er nicht mehr vergessen. Die mit Viren infizierten Zellen in seinen Petrischalen stachen so farbkraftig aus der fahlen Zellkultur hervor, dass mit einem Blick klar war: Seine Idee würde aufgehen. Offenbar ließen sich die Erreger tatsächlich mit ein paar Eingriffen am Erbgut manipulieren: Sie lassen die befallene Zelle zwar ihre Proteine, zu Testzwecken leuchtend giftgrün markiert, in großen Mengen herstellen, aber – und das war Neubert wichtig – ohne sich dabei selbst zu vervielfältigen und weitere Zellen zu befallen. Selbst der engste Kreis der Nachbarzellen rund um die leuchtenden Punkte in den Petrischalen war dunkel geblieben.

VERMEHRUNGSSTOPP FÜR EIN VIRUS

Genau so sollte aussehen, was dem Leiter der Arbeitsgruppe Molekulare Virologie am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried vorschwebte. Ein ganz neuer Impfstoff könnte daraus werden – einer, der mit seinen Proteinen dauerhaft das Immunsystem zur Antwort reizt, sich aber nicht vermehren kann. Was damals noch eher ein Gedankenmodell als ein Plan war, nimmt mittlerweile tatsächlich Gestalt an. Kein halbes Jahrzehnt nach dem Hoffnung verheißenden Leuchten ver-

suchen heute Spezialisten einer kleinen Biotech-Firma in Martinsried, Neuberts genetisch verändertes Virus zu einem Impfstoff weiterzuentwickeln.

Die Forscher hatten das Virus mit einigen gezielt aus seiner RNA entfernten Genabschnitten so verändert, dass das Ablesen der Bauanleitung (RNA-Transkription) und die Herstellung von Proteinen zwar weiterhin funktionierten, die tausendfache Vervielfältigung des Erbguts (RNA-Replikation) und seine Ausbreitung aber unterbunden waren. Solch ein trickreiches System gab es bislang nicht – ein Umstand, der Neubert schon seit Jahrzehnten gestört hatte, wenn er Studenten den Stand der Impfstoffentwicklung erklärte. „In den Vorlesungen musste ich immer wieder erzählen, dass wir auf der einen Seite Totimpfstoffe aus abgetöteten Erregern haben, die sich weder vervielfältigen können noch Proteine ausschütten, deshalb die Immunsysteme nicht dauerhaft stimulieren und immer wieder neu verabreicht werden müssen“, sagt er, „und auf der anderen Seite immunologisch hervorragende Lebendimpfstoffe, jedoch mit all ihren potenziellen Nachteilen.“

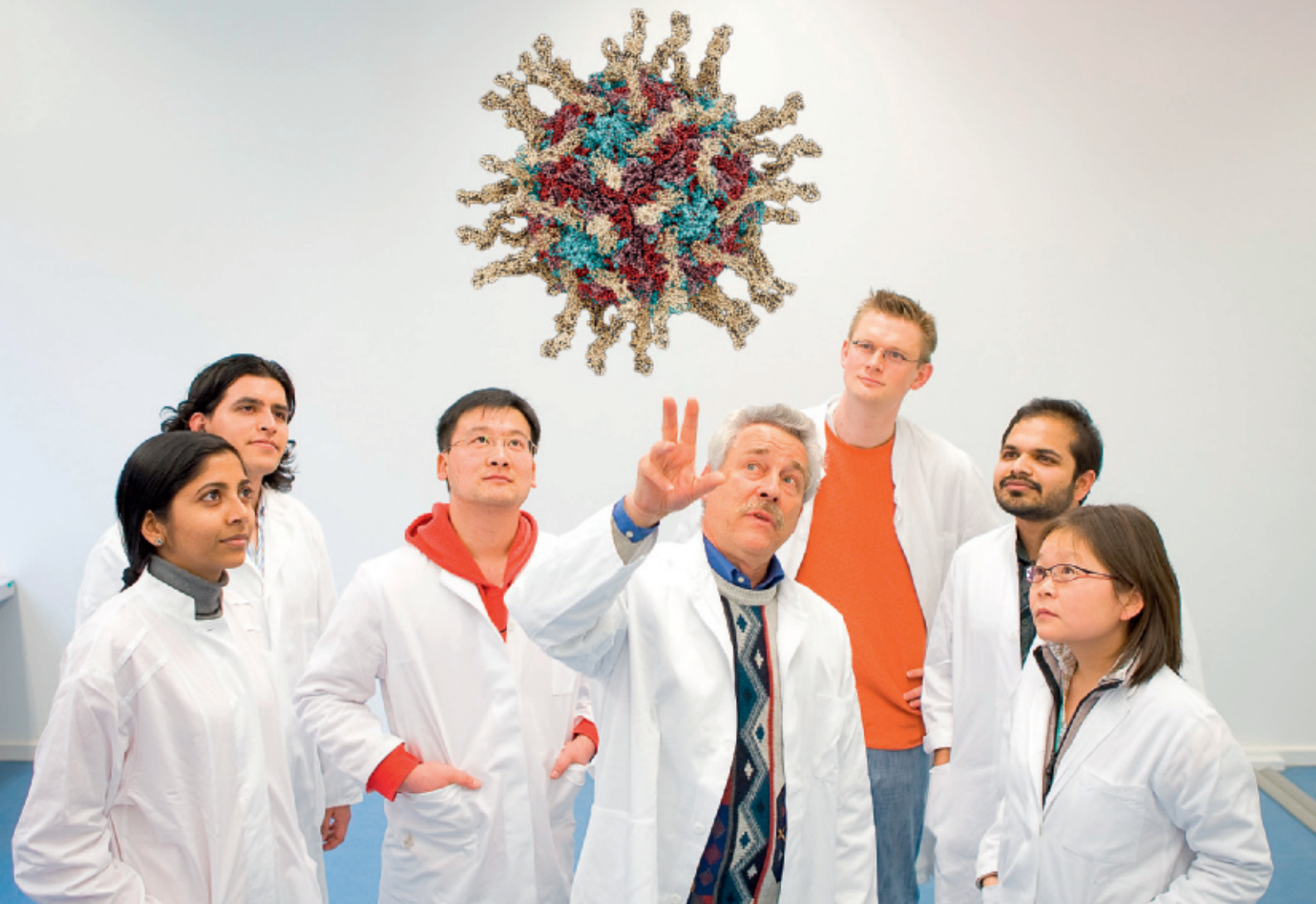
Da es sich bei Lebendimpfstoffen um Keime handelt, die sich vermehren, können sich Fehler bei der Replikation einschleichen, die neuartige, womöglich resistente Erreger entstehen lassen. „Das war zum Beispiel früher bei der Polio-Impfung die Gefahr, da mussten Geimpfte gesonderte Toiletten benutzen, damit kein im Menschen verändertes Virus einen Ungeimpften traf. Und

als die Wahrscheinlichkeit für solche Impfschäden in Deutschland Ende der Neunzigerjahre größer geworden war als die Aussicht, auf gewöhnlichem Weg zu erkranken, wurde umgeschaltet auf einen Totimpfstoff“, erzählt Neubert. Ein weiteres Sicherheitsrisiko der Lebendimpfstoffe: Sie vermehren sich zwar langsamer als das Immunsystem reagiert, aber jeder Mensch hat ein anderes Immunsystem – das von sehr jungen, sehr alten oder gestressten Leuten kann zeitweise überlastet sein. Dann kann sich das Impfvirus stärker vermehren als vorgesehen, und es kommt zu Impfkomplicationen.

KEINE ARGUMENTE MEHR FÜR IMPFEGNER

Mit beiden Problemen soll der geplante neue Stoff aus Martinsried eines Tages aufräumen. Er soll sich nicht vermehren, verändern und kein Immunsystem überlasten, was Impfgegnern und -skeptikern die Argumente für ihren Impfverzicht entzöge, mit dem sie Deutschland bereits eine Rüge der Weltgesundheitsorganisation eingehandelt haben: Man impfe hierzulande zu wenig, setze Kinder unnötigen Gefahren aus. Zugleich soll die neuartige Vakzine aus Martinsried aber auch die Mängel von Totimpfstoffen beheben. „So risikofrei wie ein Totimpfstoff, so wirksam wie ein Lebendimpfstoff, das ist die Idee“, sagt Neubert.

Die erste, grünlich leuchtende Bestätigung für diese Idee ging von Proteinen aus, die das sogenannte Sendai-



Virus herstellt, welches für Nagetiere, nicht aber für Menschen gefährlich ist. Am Sendai-Virus hatten die Forscher um Neubert viele Jahre lang die Vermehrungsmechanismen von Erregern studiert und festgestellt, welche Gene für die Transkription und welche für die Replikation des Erbguts wichtig sind. Sie entfernten aber nicht nur ein Gen für die Replikation, sondern vervielfältigten zugleich die Protein-Bauanleitungen, damit es in den Zellkulturen kräftig funktelte. Aber würde das Prinzip auch in einem Organismus funktionieren? Wies die Leuchtkraft auf genügend Proteine hin, um in Lebewesen eine Immunantwort auszulösen? „Das war die zweite Gretchenfrage“, sagt Neubert. Bei herkömmlichen Lebendimpfstoffen vermehrt sich jedes Genom zehntausendfach, und die Kopien dienen alle als Matrize für die Proteinproduktion. „Damit hat man natürlich mehr Tran-

sription, also mehr Proteinmoleküle, als wenn man nur ein einzelnes Genom einschleust. Vermutlich auch deshalb waren meine Kollegen und ich die Einzigen, die den neuen Ansatz in Erwägung zogen“, sagt Neubert.

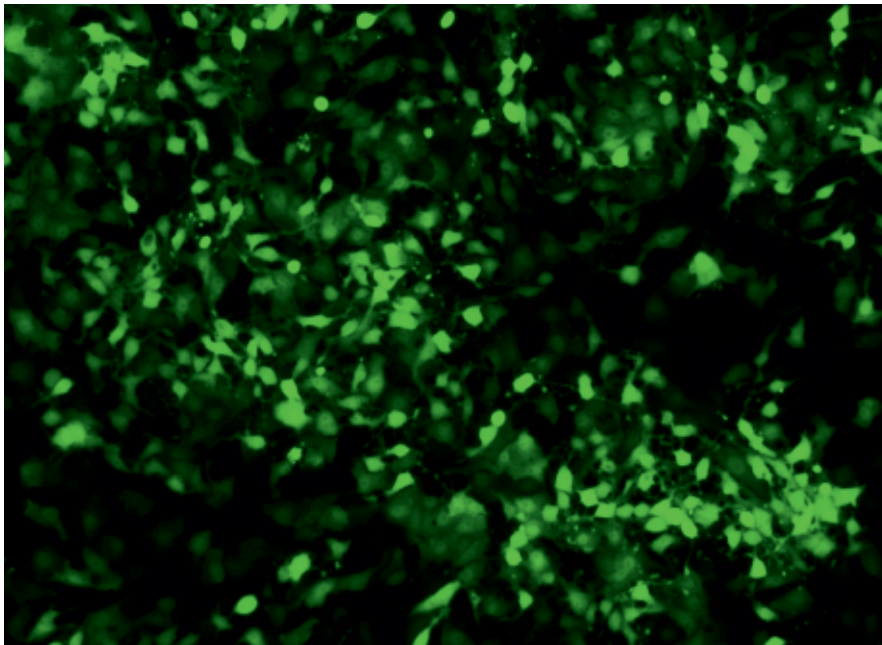
Im Rahmen eines europäischen Kooperationsprojekts beantworteten die Biologinnen Maria Cusi von der Universität Siena und Patricia Johnson von der National University of Ireland die zweite Gretchenfrage. Sie verabreichten Mäusen Neuberts Impfviren, „und zwar in Form eines Sprays, denn wir wollten den natürlichen Infektionsweg des Erregers über die Schleimhäute nachahmen, um zu sehen, ob sich schon dort eine Antikörper-Barriere aufbauen lässt“, sagt Neubert. Andernfalls nämlich kann sich mancher Erreger, selbst wenn genügend Antikörper in der Blutbahn sind, in den Schleimhäuten ungehindert vermehren, diese zerstören

Zentrales Lernobjekt: Am Beispiel des Polio-Virus erklärt Wolfgang Neubert Studenten den Stand der Impfstoffentwicklung und welche potenziellen Nachteile Lebendimpfstoffe besitzen.

oder den Geimpften zum heimlichen Virenüberträger machen. Gegen all dies sollte die Menge der Proteine ausreichend schützen, die Neuberts verändertes Sendai-Virus produzierte.

Die Nachricht, dass es in Mäusen tatsächlich klappte, erreichte Wolfgang Neubert 2006 in einer E-Mail. Diagramme zeigten, wie kräftig die Immunantwort im Blut und in der Lungenwaschflüssigkeit der Labortiere ausgefallen war. „Damit war klar, dass wir das Verfahren weiterentwickeln sollten“, sagt Neubert. Die Technologietransfer-Tochter der Max-Planck-Gesellschaft, die Max-Planck-Innovation, suchte einen geeigneten Anwalt, und noch im selben Jahr

- oben | Zellen, die zuvor mit Sendai-Viren infiziert wurden, leuchten grün in der Petrischale: Die Zellen produzieren in großen Mengen virale Proteine, die das Immunsystem stimulieren. Der Clou: Die Viren können sich nicht vermehren und andere Zellen befallen.
- unten | Die Biotech-Hochburg Martinsried hat Zuwachs aus der Schweiz erhalten. Seit Februar 2009 ist die AmVac AG mit einer Tochterfirma vor Ort: Forschungsleiter Marian Wiegand, Michel Klein, Melinda-Kinga Karpati, Wolfgang Schmidt und Wolfgang Neubert (von links nach rechts).

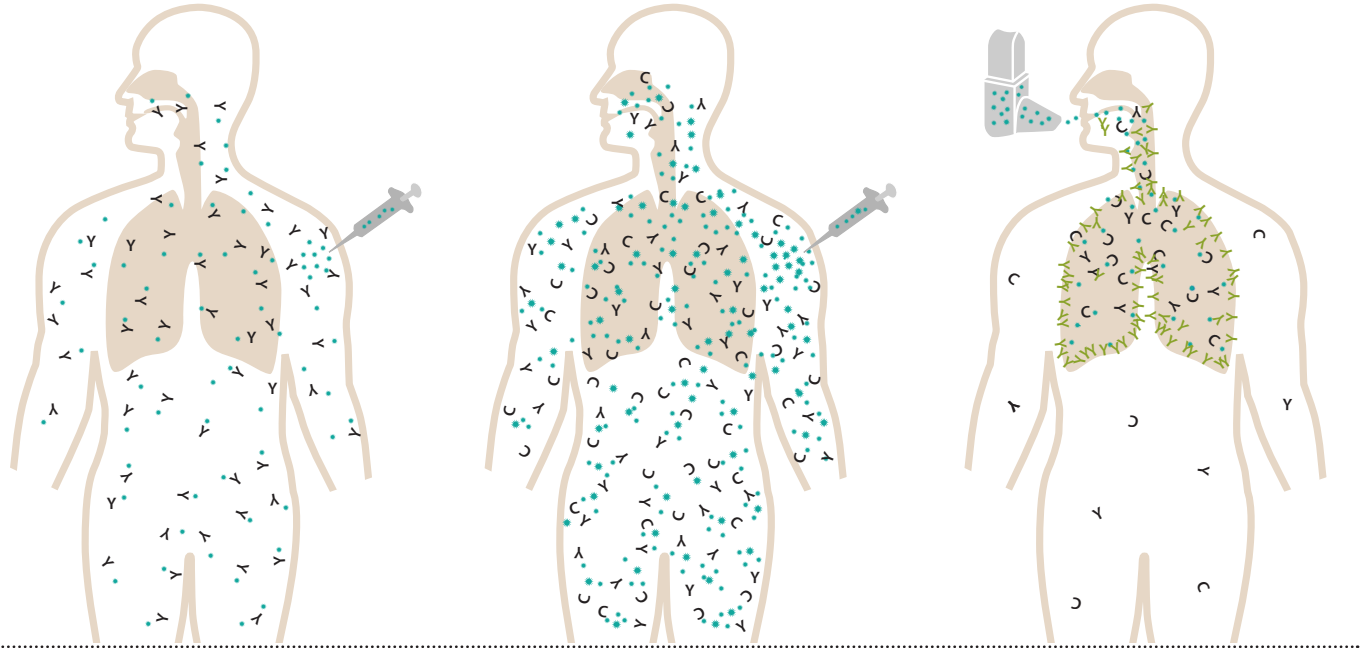


wurde das Verfahren patentiert. „Es wurde auch gleich geschaut, welcher Partner die Entwicklung zu einem Produkt voranbringen könnte“, sagt Neubert.

DER WISSENSCHAFTLER BERÄT, EINE PHARMAFIRMA ENTWICKELT

Eine nicht ganz triviale Angelegenheit. Große Pharmafirmen kaufen lieber ausgereiftere Verfahren, „und manche auch nur, um sie in der Schublade verschwinden zu lassen, damit bereits laufende Produkte nicht zur Disposition gestellt werden müssen“. Man suchte daher ein möglichst junges, innovatives Unternehmen, das aber bereits Kompetenz auf dem Feld neuer Impfverfahren hatte. Diesem Profil entsprach AmVac, eine biopharmazeutische Firma aus der Schweiz, die sich mit der Entwicklung therapeutischer Impfstoffe befasst, die über die Schleimhäute wirken. „Die Technologie aus Martinsried hat einfach gut zu uns gepasst“, sagt Marian Wiegand, Forschungsleiter der AmVac Research GmbH, die in Martinsried eingezogen ist. Ende 2007 unterzeichneten Max-Planck-Innovation und AmVac eine Lizenzvereinbarung.

Seither treibt Wiegand die Weiterentwicklung voran, wobei ihm Wolfgang Neubert beratend zur Seite steht. Es geht jetzt darum, die Methode baldmöglichst am Menschen zu untersuchen. Dazu musste die RNA eines humanpathogenen Erregers in das Erbgut des Sendai-Virus eingebaut werden. Wie ein militärisches Trägersystem, auf das sich verschiedene Sprengköpfe setzen lassen, soll Neuberts Impfvirus dazu dienen, einmal verschiedenste Erreger in den Menschen zu bringen – von der Malaria bis zur Influenza. Dass das überhaupt funktioniert, müssen die



Im Gegensatz zu üblichen Tot- und Lebendimpfstoffen (links und Mitte) wird das neue Vakzin gegen das RS-Virus (rechts) inhaliert. Die Antikörper in den Schleimhäuten bieten eine erste Barriere gegen eine Infektion und langfristigen Immunschutz durch Antikörper im Blut (Y) sowie spezifische Immunzellen (C).

Forscher jedoch zunächst an einem Beispiel zeigen. Ihre Wahl fiel auf das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), das Atemwegserkrankungen auslöst, die vor allem für Kleinkinder gefährlich sind. „Es wird mit der Atemluft aufgenommen, vermehrt sich in den Luftwegszellen und zerstört sie. Um das zu verhindern, kann ich einen RSV-Impfstoff nicht spritzen, denn dann bekomme ich nur Antikörper in der Blutzirkulation“, erklärt Neubert.

DAMIT KEIN GELD IM GULLY LANDET

Die Fragen, die zurzeit von Partnerlabors in Versuchen mit Mäusen geklärt werden, lauten unter anderem: Wie viele Transkriptionsabschnitte der RNA werden benötigt, damit das RS-Impfvirus genügend Proteine für die gewünschte Immunantwort produziert? Ist man nämlich erst einmal in der Erprobungsphase am Menschen, darf man am Impfstoff nichts mehr verändern – ebenso wenig wie an den Produktionsverfahren. Schließlich benötigt das Virus, da es sich nicht selbst vermehren kann, für seine Herstellung spezielle, gentechnisch angefertigte Zellen, die die beim Virus herausgeschnittenen Re-

plikationsgene bereitstellen. Dieses Herstellungssystem, das unabdingbar zur späteren Impftechnologie gehört, muss – anders als in Testlabors – strenge Anforderungen an Reinheit und an eine stabile, immer gleiche Qualität erfüllen. „Man muss in den kommenden zwei Jahren die Produktion und das Produkt exakt definieren. Denn alles, was später in der klinischen Phase Abweichungen zeigt, wandert – mit viel Geld – in den Gully“, sagt Neubert.

In zwei Jahren, so hoffen die Forscher, könnte in einer ersten, etwa 24 Monate dauernden Studie an bis zu hundert Probanden geklärt werden, ob der Impfstoff schadet. Schadet er nicht, folgt eine erste Studie zum Nutzen, in der man nur noch Dosen und Impfintervalle justieren kann. Und sollte anschließend auch die zweite, große Wirksamkeitsstudie mit Tausenden von Probanden erfolgreich abgeschlossen sein, erweisen sich Geimpfte im Vergleich zu einer ungeimpften Kontrollgruppe also tatsächlich während der winterlichen RS-Viren-Saison als gesund und immun, kann ein Impfstoffzulassungsverfahren beginnen. „Wenn all das glatt geht, gibt es den Impfstoff in siebeneinhalb Jahren“, sagt Wiegand.

Dann müsste der Stoff nur noch einen Namen bekommen, unter dem er sich anbieten lässt. Bislang heißt er „PΔ 2 - 77 RSV“ – ein unverkäufliches Formelmonster, dessen Ziffern die Anzahl und die Position der Aminosäuren bezeichnen, die Neubert einst aus der Viren-RNA geschnitten hatte. Damals, als es noch nicht viel mehr gab als grünes Licht für die Idee.

GLOSSAR

Viren

Im Wesentlichen ist ein Virus eine Nukleinsäure (RNA oder DNA), auf der die Informationen zur Steuerung des Stoffwechsels der Wirtszelle enthalten sind. Da Viren keinen eigenen Stoffwechsel haben, kann ihre Replikation nur innerhalb der Wirtszelle erfolgen.

Luftwegszellen

Eine von einem Virus infizierte Luftwegszelle (auch Atemwegszelle genannt) kann innerhalb weniger Stunden bis zu 2000 Viren bilden. Die obere Luftwegszelle geht bei dem Replikationsvorgang in ihr zugrunde und lässt den ungeschützten Bronchialbaum enthäutet, ungeschützt und empfänglich für die Superinfektion zurück.