



mRNA- und Virus-Vektor-Impfstoffe

Dr. Steffen Rabe

Kinder- und Jugendarzt
München



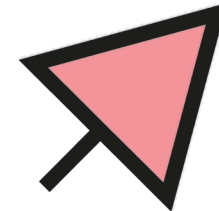
Unser Immunsystem

(sehr, sehr stark vereinfacht...)



- Grundlage der Abwehr von Krankheitserregern: **Antigen/Antikörper-Reaktion**

- **Antigen** ist der Krankheitserreger/seine Giftstoffe; in der Regel Polysaccharide und/oder Proteine



- **Antikörper** sind vom Immunsystem gebildete Abwehrmoleküle, die spezifisch (Schlüssel/Schloss-Prinzip) an das jeweilige Antigen binden und dessen Vernichtung einleiten



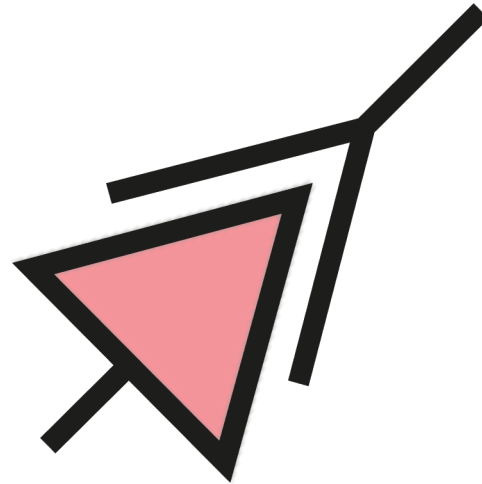


Unser Immunsystem

(sehr, sehr stark vereinfacht...)



- Grundlage der Abwehr von Krankheitserregern: **Antigen/Antikörper-Reaktion**

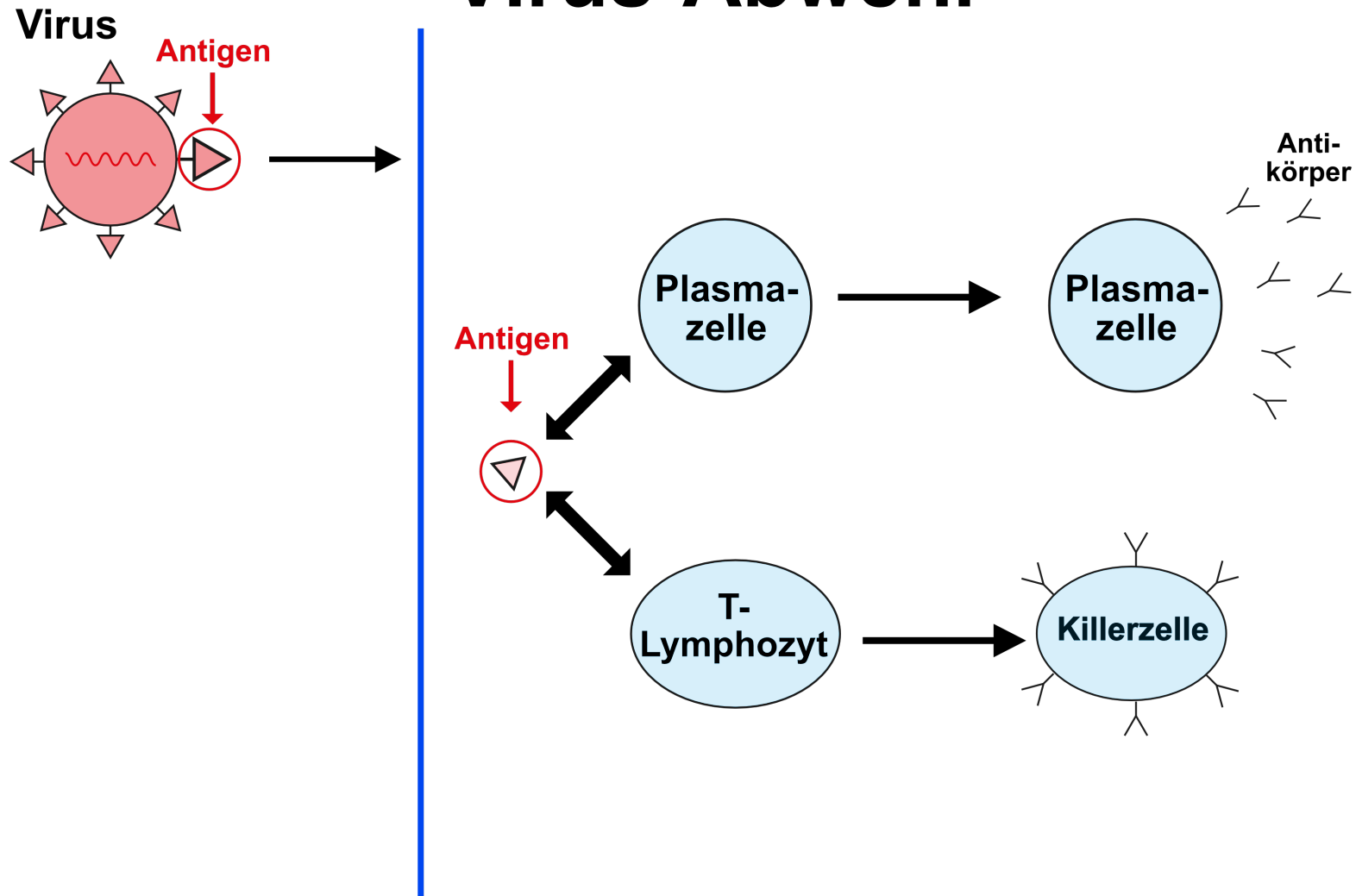




Unser Immunsystem (sehr, sehr stark vereinfacht...)



Virus-Abwehr





Was sind Impfungen?

(sehr, sehr stark vereinfacht...)



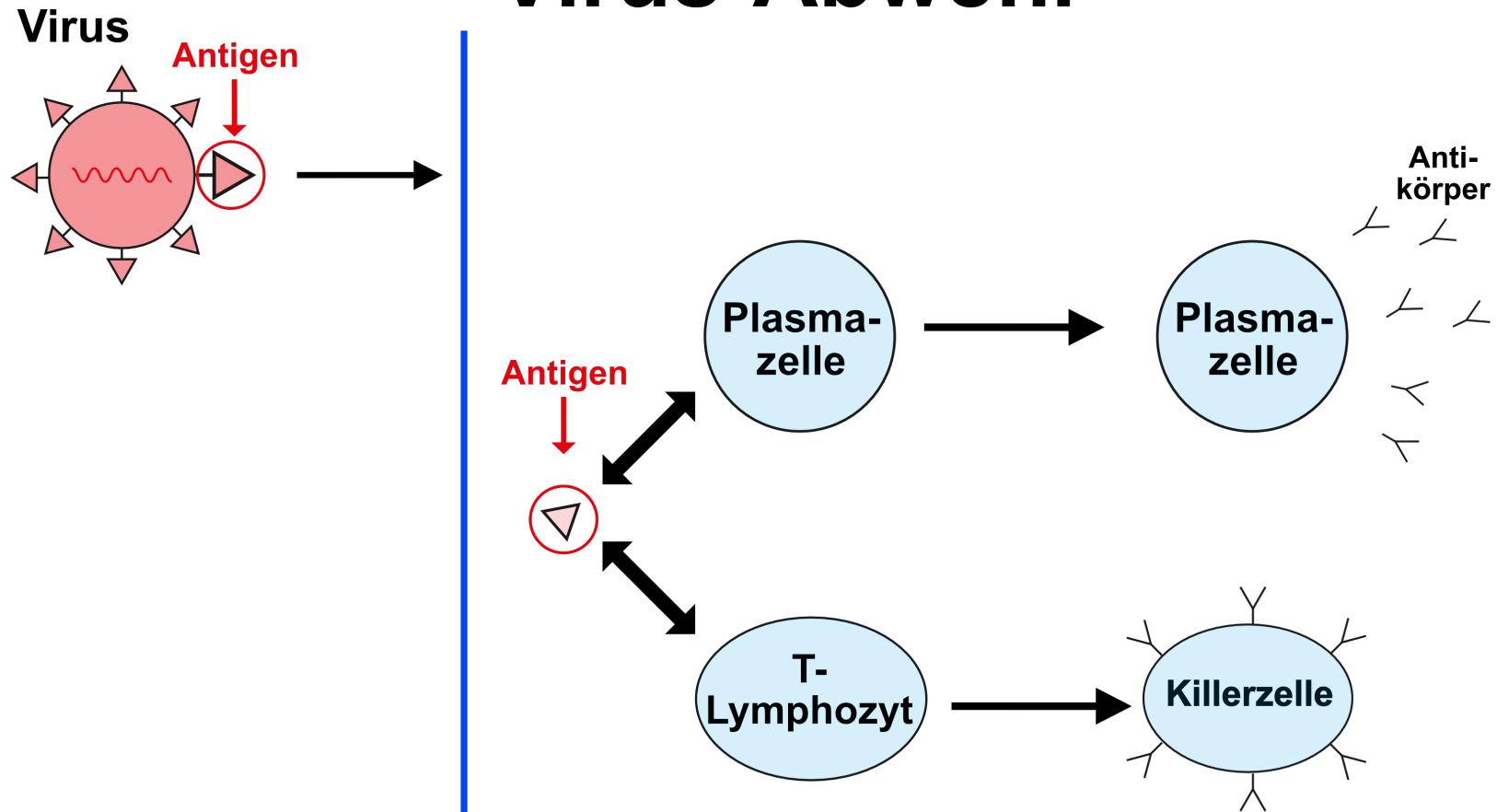
- Das Verabreichen immunologisch wirksamer Substanzen, mit dem Ziel, den Körper gegen ansteckende Krankheitserreger/ihre Giftstoffe zu schützen
- Wir unterscheiden
 - **passive Impfungen:** Verabreichen fertiger, von anderen Menschen gebildeter Antikörper für den befristeten Sofortschutz
 - **aktive Impfungen:** Verabreichen der Antigene, so dass der Körper selber einen langfristigen, aber verzögerten Schutz aufbaut



Was sind Impfungen?

Konventionelle Virus-Impfungen

Virus-Abwehr

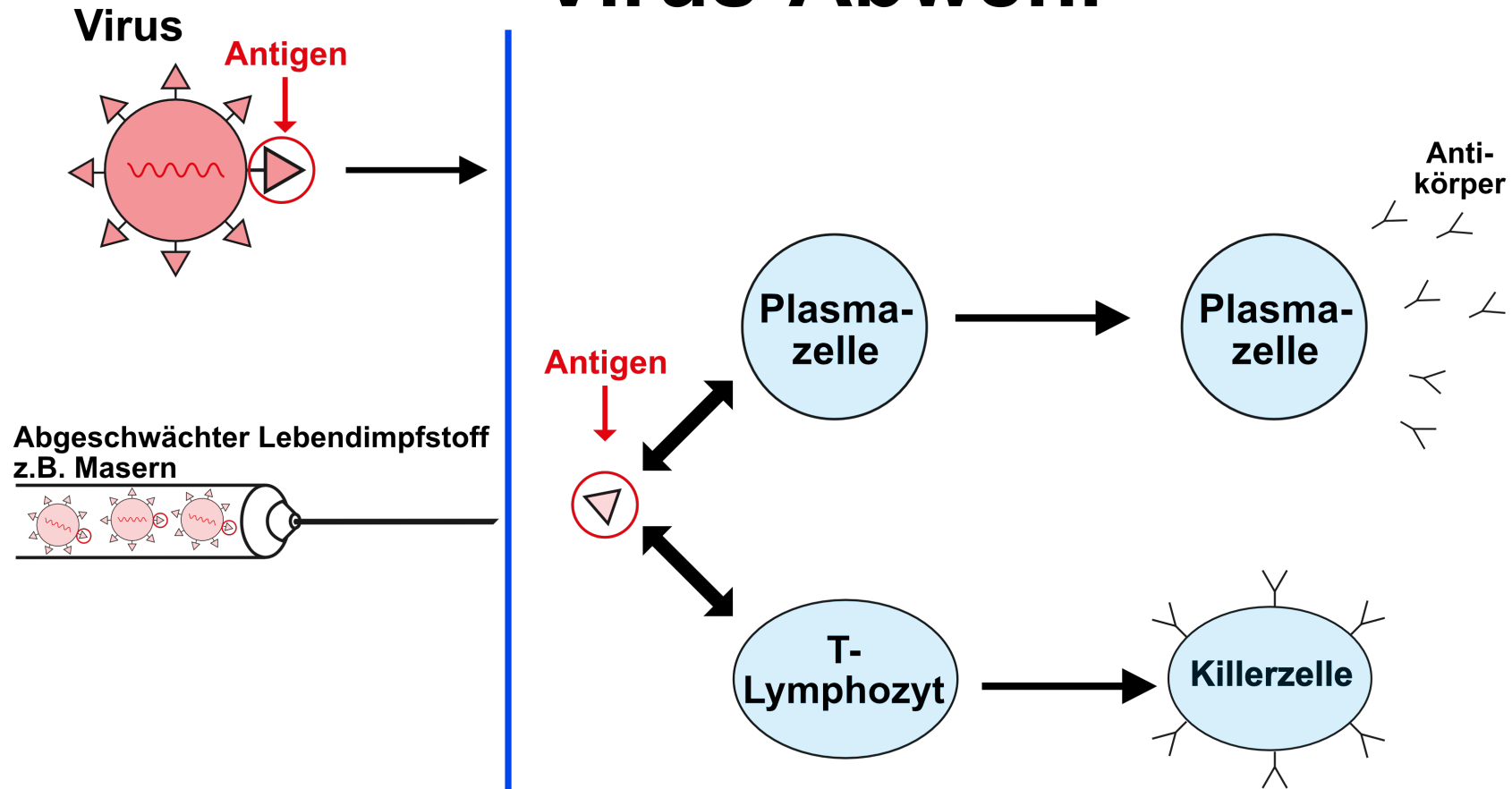




Was sind Impfungen?

Konventionelle Virus-Impfungen

Virus-Abwehr

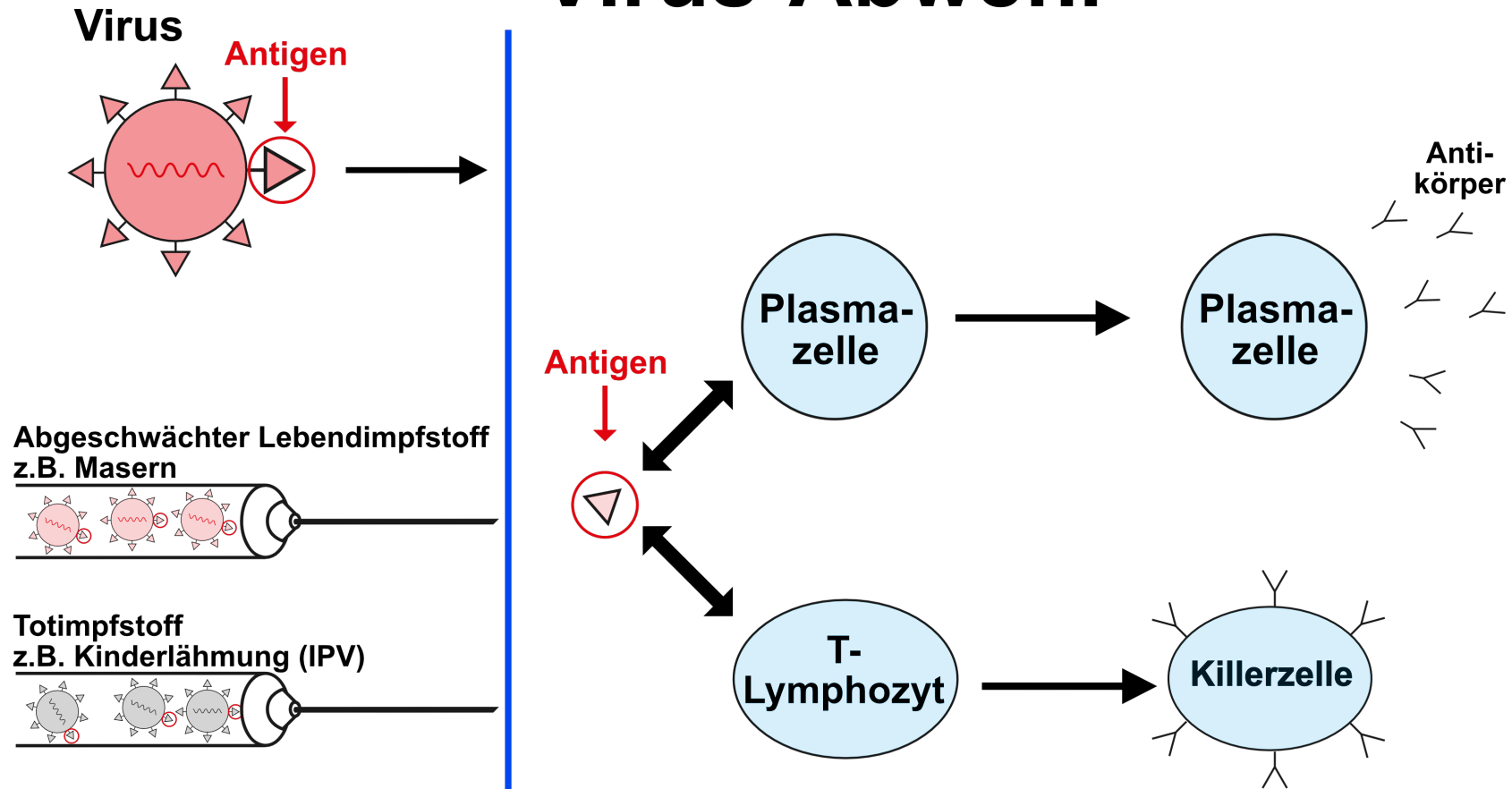




Was sind Impfungen?

Konventionelle Virus-Impfungen

Virus-Abwehr

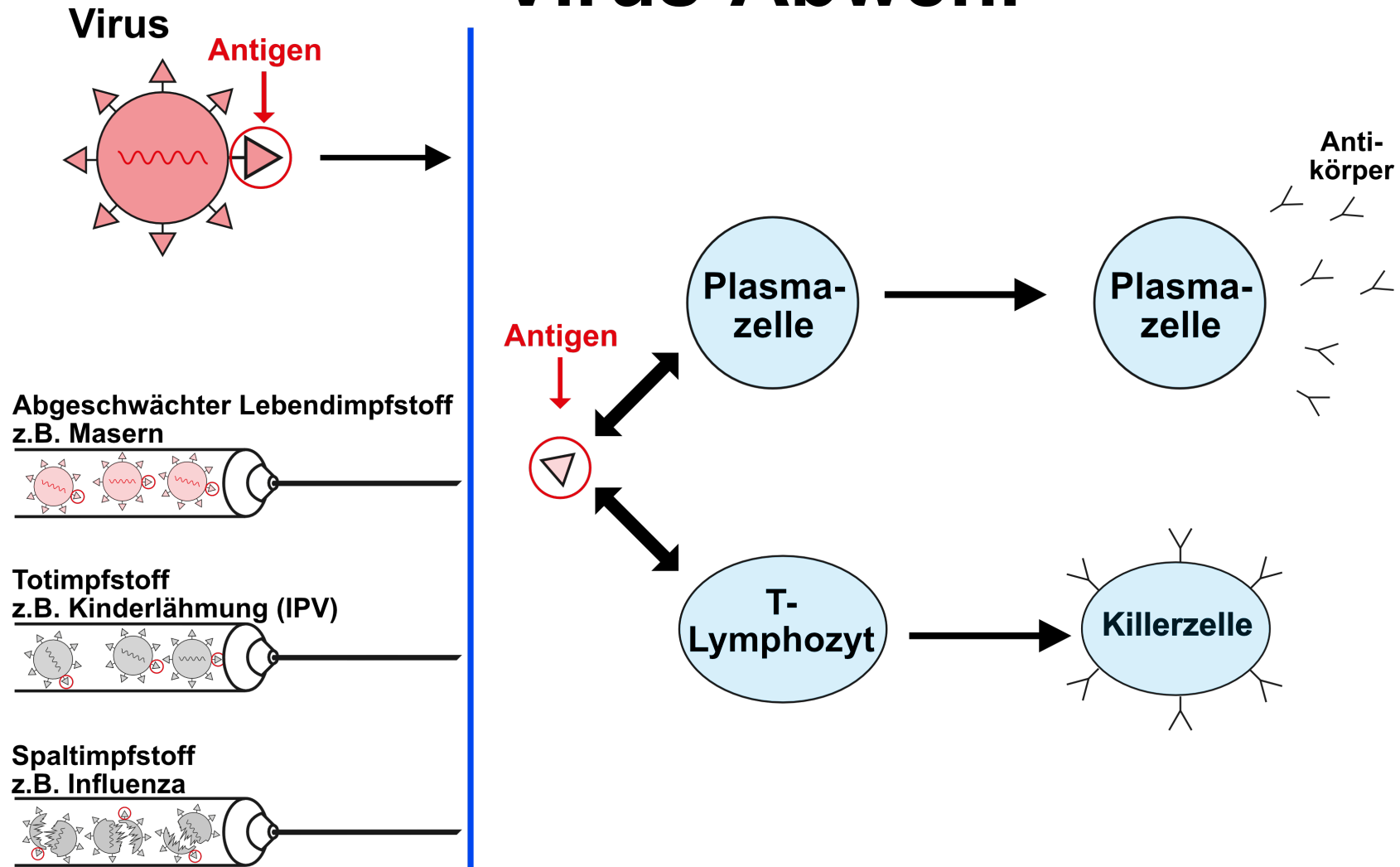




Was sind Impfungen?

Konventionelle Virus-Impfungen

Virus-Abwehr





Exkurs: Die Proteinbiosynthese (sehr, sehr stark vereinfacht...)



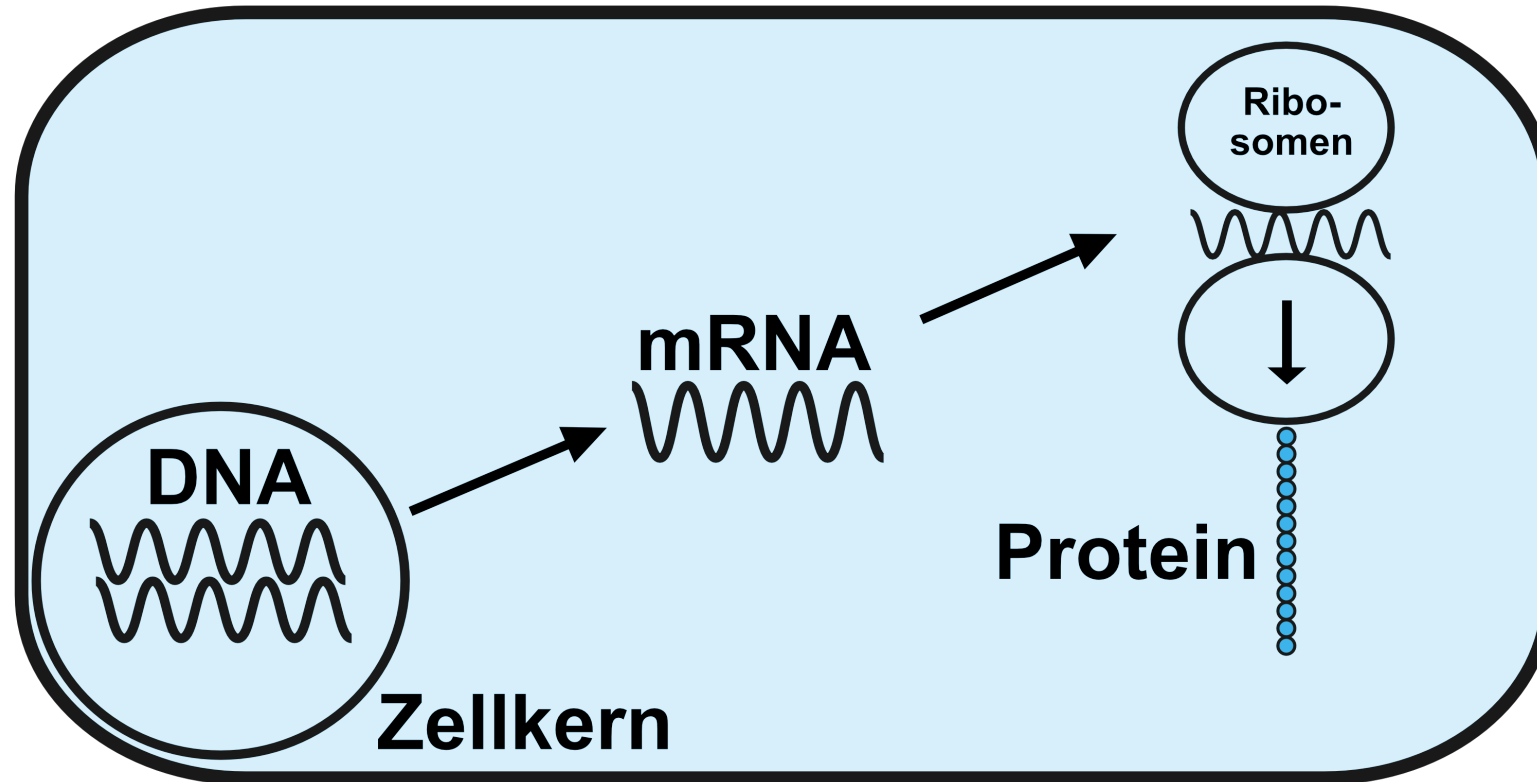
- Proteine und ihre Verbindungen sind Grundlage aller Körperstrukturen und –funktionen
- Der Bauplan für ihre Herstellung („Synthese“) liegt beim Menschen im Kern der Körperzellen, in der **DNA**
- Die Proteinbiosynthese findet außerhalb des Kerns statt
- Die Erbinformation wird daher auf **mRNA** übertragen und zu den Ribosomen transportiert, die die Proteine zusammenbauen



Exkurs: Die Proteinbiosynthese (sehr, sehr stark vereinfacht...)



Proteinbiosynthese Körperzelle





Exkurs: Die Proteinbiosynthese (sehr, sehr stark vereinfacht...)



- Reihenfolge („*zentrales Dogma der Proteinbiosynthese*“):
 - **DNA > mRNA > Protein**
- nicht wirklich dogmatisch: „**reverse Transkriptase**“
 - Enzym, v.a. bei RNA-Viren (HIV), **grundsätzlich auch in einigen menschlichen Zellarten** (embryonale Zellen, Keimzellen, Krebszellen, ...) nachweisbar
 - ermöglicht „Zurückschreiben“ von RNA in die DNA



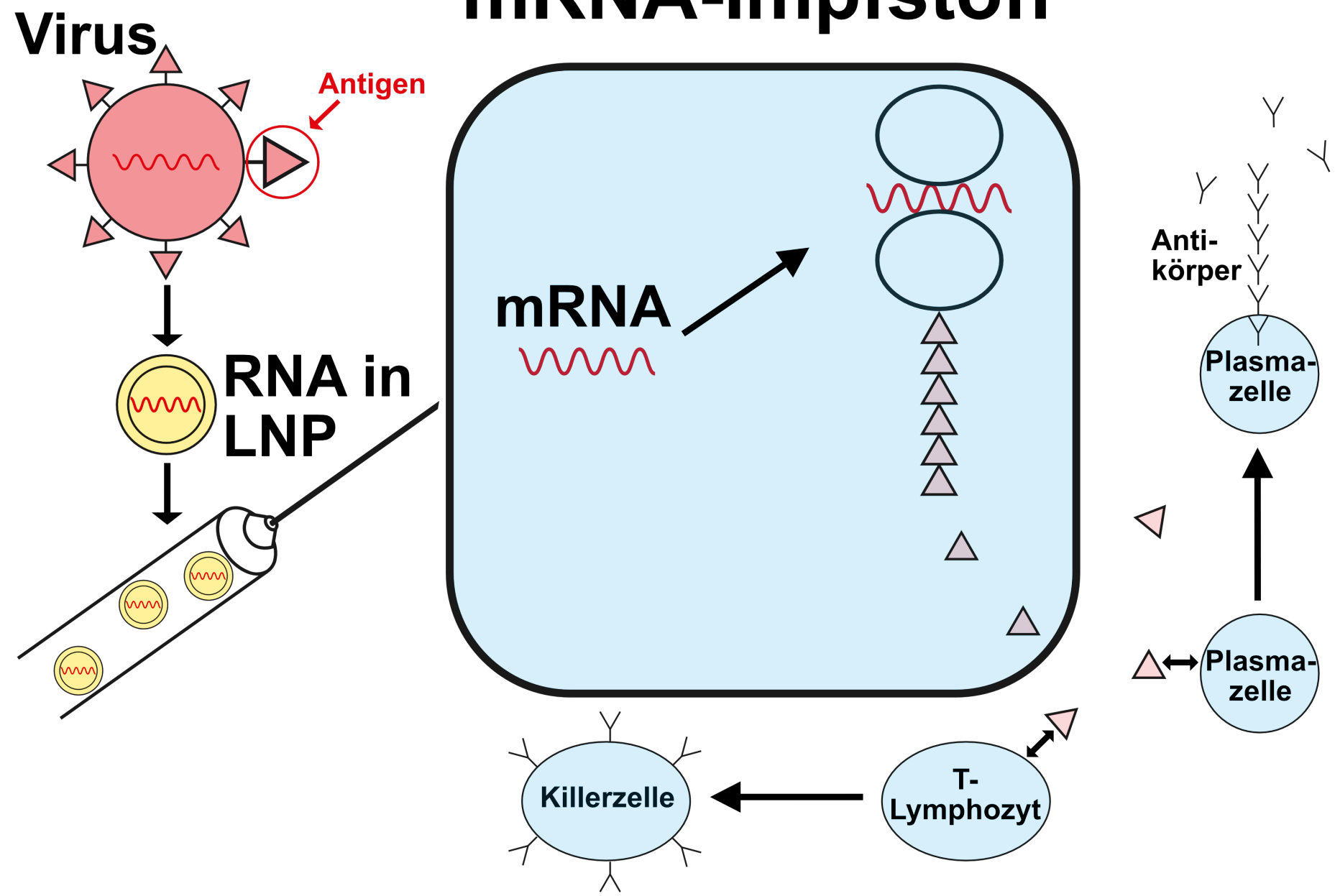
mRNA-Impfstoffe



- Verimpft wird nicht das Antigen selber, sondern dessen Bauplan als mRNA
- Der Körper selber übernimmt dann
 - die Produktion des Antigens
 - die Produktion der spezifischen Antikörper



mRNA-Impfstoff





mRNA-Impfstoffe

Vorteile



- Herstellung wesentlich einfacher (Bauzeichnung/Hausbau)
- Herstellung günstiger, schneller und in größeren Mengen möglich
- Keine Verwendung von Zellkulturen/lebenden Krankheitserregern
- Keine Verabreichung vermehrungsfähiger Krankheitserreger
- Keine Verabreichung von DNA (cave: reverse Transkriptase)
- mRNA ist außerhalb der Zellen nur sehr kurzlebig
- Grundsätzlich *boosterfähig* bei Nachlassen der Impfwirkung



mRNA-Impfstoffe

Mögliche Probleme



- Instabilität erfordert Adjuvantien, z.B. Liponanopartikel LNPs; Sicherheit?
- Übertragbarkeit Tierversuch/Mensch scheint schlechter als bei konventionellen Impfstoffen
- Wirkdauer offenbar begrenzt und abhängig von Applikation
- Bisherige Studien (z.B. Tollwutimpfstoff von CureVac 2017) zeigten **massive Nebenwirkungen**, schwere, auch systemische Entzündungsprozesse, Autoimmunphänomene, Veränderung der Blutgerinnung, Ödeme, ...



Exkurs: Viren



- Viren bestehen im Wesentlichen aus einer Hülle und der Erbinformation (DNA oder RNA)
- Sie nutzen schon immer die Proteinsynthese der Infizierten zur eigenen Vervielfältigung



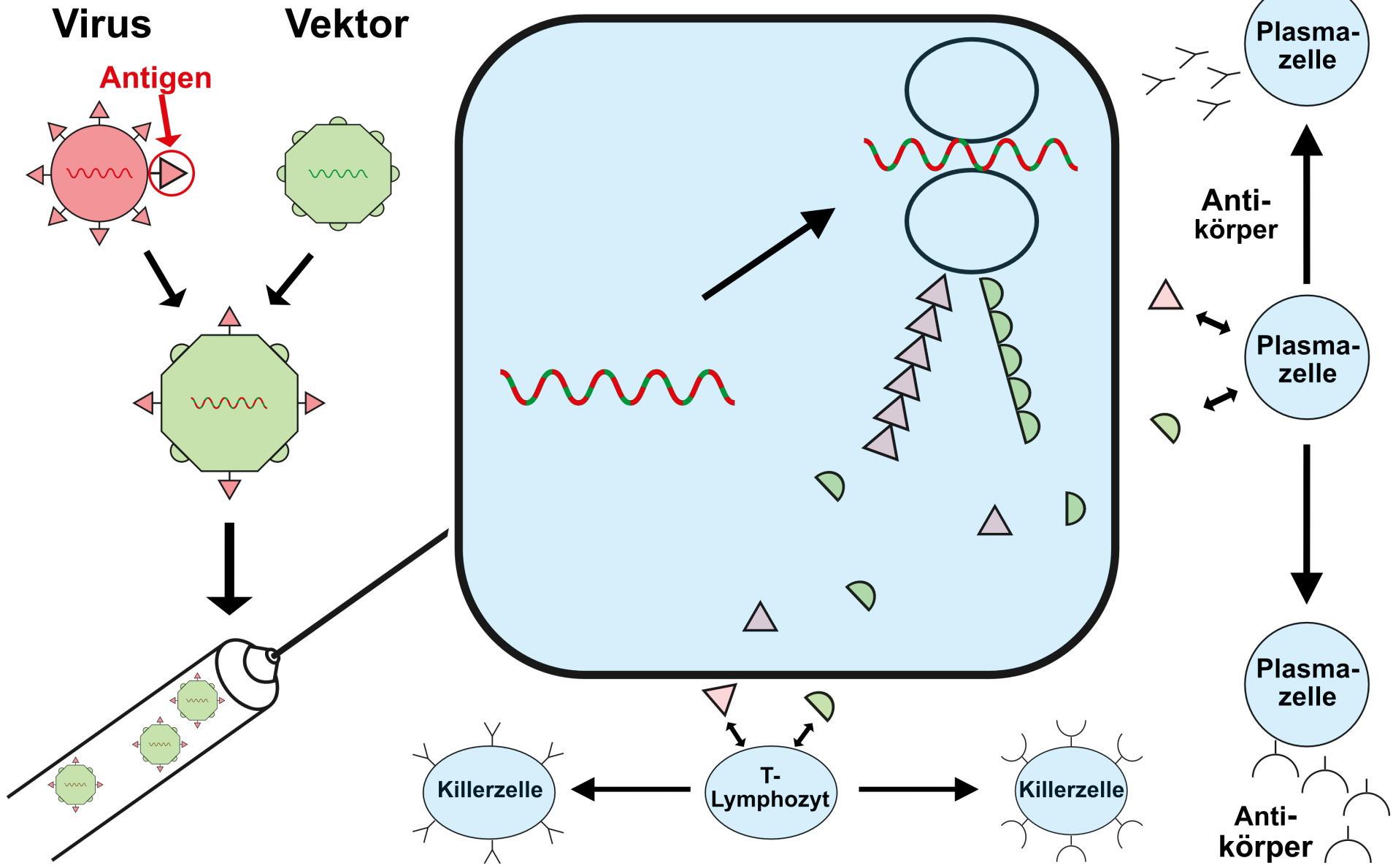
Virus-Vektor-Impfstoffe



- Auch hier wird das Ziel-Antigen, gegen das eine Immunität gewünscht wird, vom Körper des Geimpften selbst gebildet.
- Der Bauplan für das Antigen wird bei VVI gentechnisch in die Erbinformation eines anderen Virus eingebaut, das dann verimpft wird.
- Der Geimpfte baut dann eine Immunität gegen die Antigene der „Virus-Fähre“ und die eingebauten Antigene auf.



Virus-Vektor-Impfstoff





Virus-Vektor-Impfstoffe

Vorteile



- Die hochkomplizierte und potentiell nebenwirkungsträchtige „Verpackung“ der mRNA (LNP) entfällt..



Virus-Vektor-Impfstoffe

Mögliche Probleme



- Es werden **genetisch veränderte infektiöse Erreger** verimpft
- Auch der virale Vektor kann durch eine Veränderung seiner Erbinformation (wieder) zum Krankheitserreger werden (“Mutation“)



Virus-Vektor-Impfstoffe

Mögliche Probleme



- **Erstes Hauptproblem** ist die **entstehende/vorbestehende Immunität gegen den Vektor**
 - Bekannte Viren scheiden wegen der vorbestehenden Immunität aus
 - Nicht bekannte Viren bergen nicht bekannte Risiken (Zunahme der HIV-Infektionen nach Impfung mit einem Anti-HIV-VVI durch vorbestehende Immunität gegen den Vektor)
 - Vorbestehende Immunität ist international stark unterschiedlich – internationale Vermarktung eines Impfstoffs praktisch unmöglich
 - VVI sind grundsätzlich nicht *boosterfähig*



Virus-Vektor-Impfstoffe

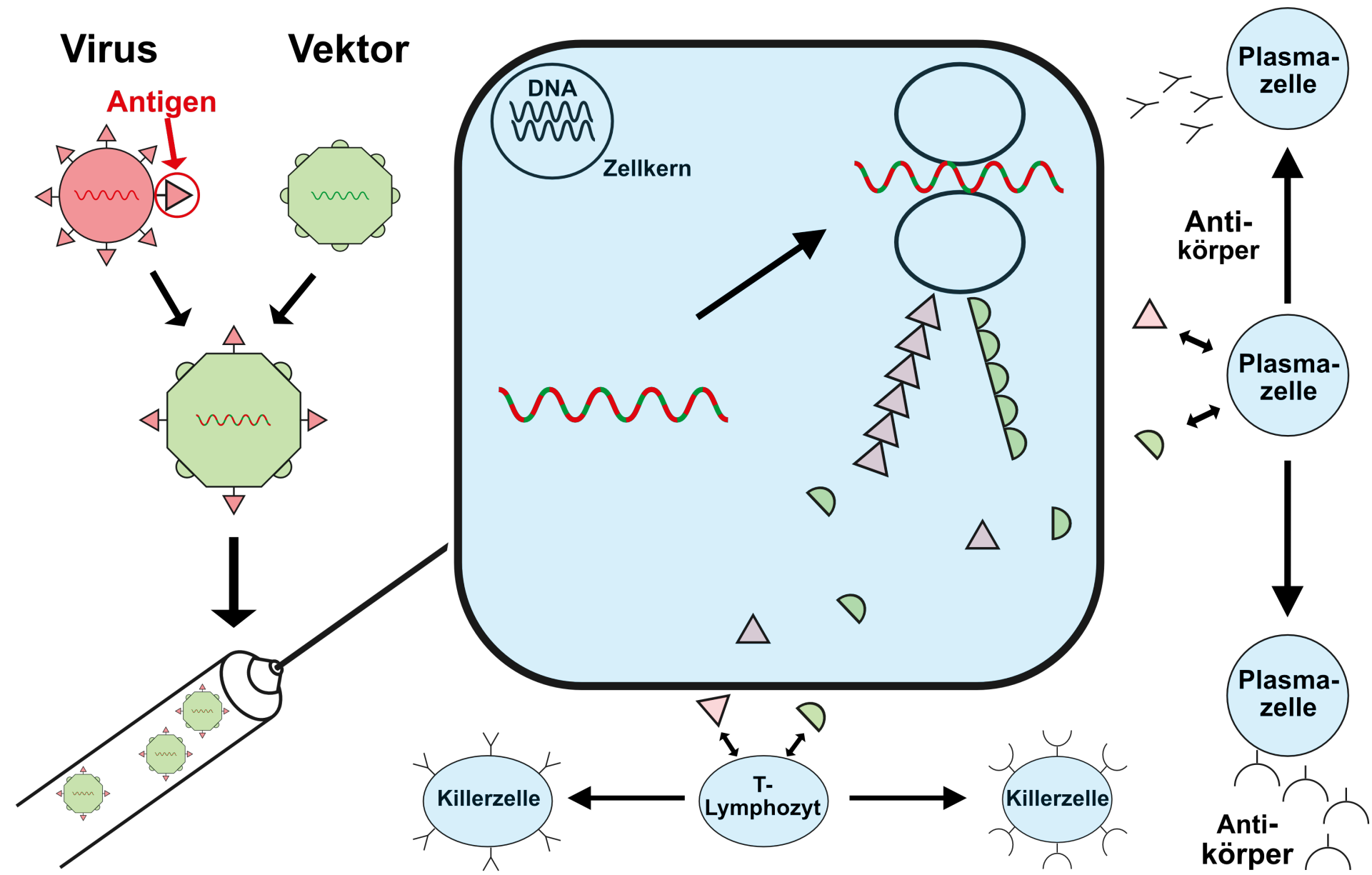
Mögliche Probleme



- **Zweites Hauptproblem: „Insertionsmutagenese“**
 - Werden DNA-Viren als Vektoren verwendet, kann deren DNA grundsätzlich in die des Menschen eingebaut werden
 - Bei RNA-Viren unwahrscheinlich, aber nicht grundsätzlich unmöglich

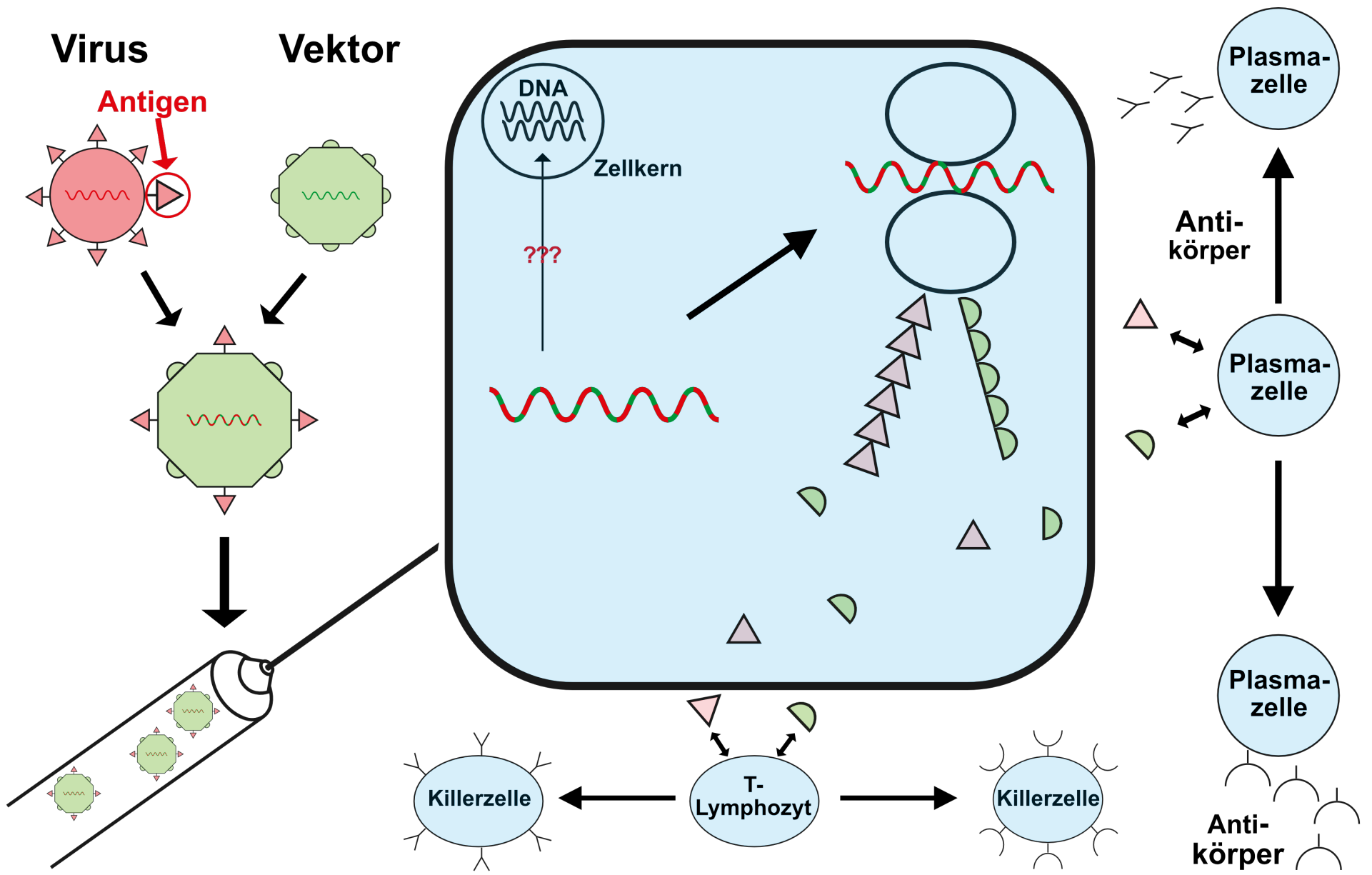


Virus-Vektor-Impfstoff RNA



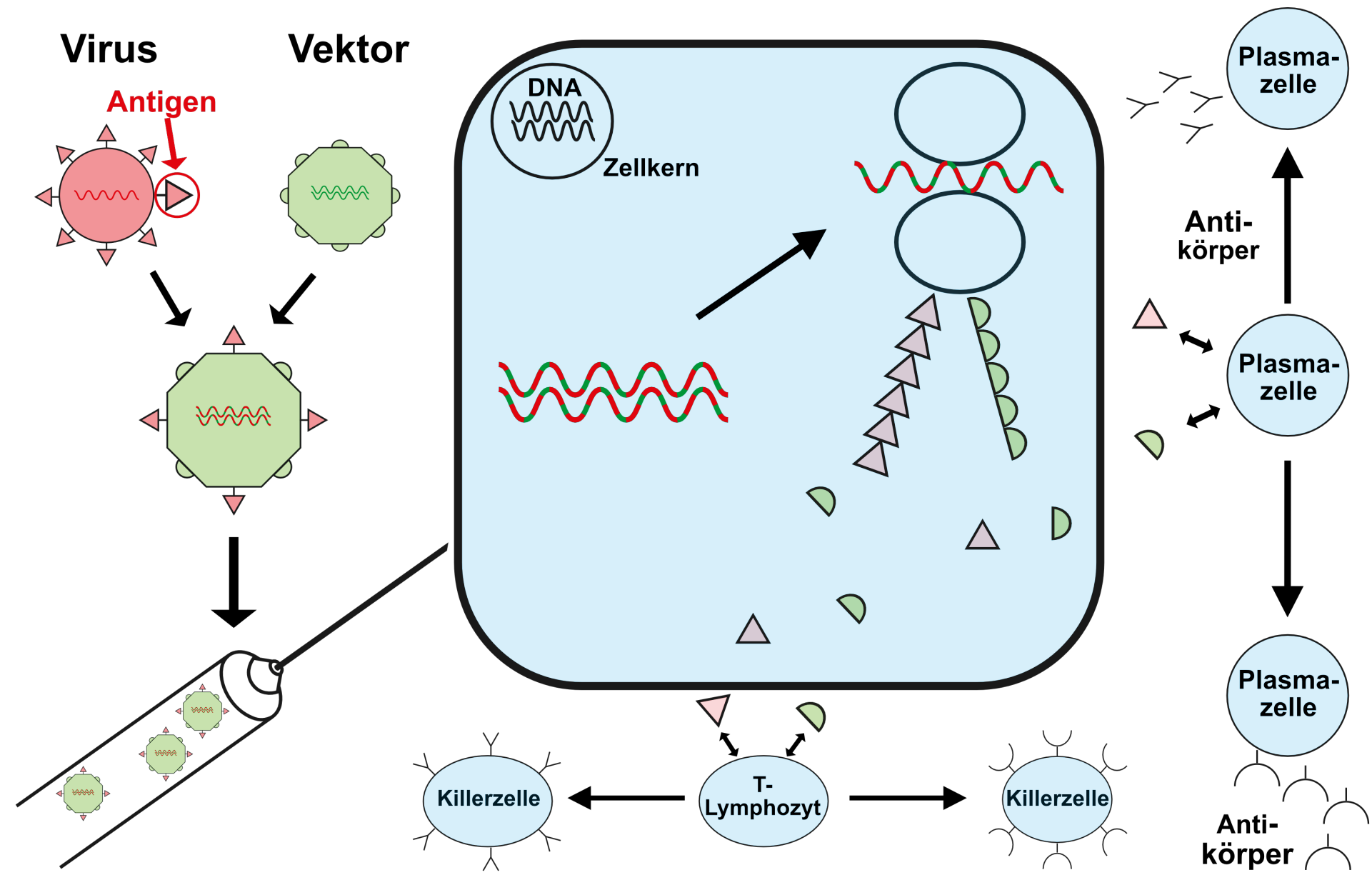


Virus-Vektor-Impfstoff RNA





Virus-Vektor-Impfstoff DNA





Virus-Vektor-Impfstoff DNA

