

Info mRNA-Technologie

Dies ist kein Arbeits- oder Informationsblatt, sondern Hintergrund-Information für Lehrkräfte.

Die folgenden Angaben beruhen auf dem Artikel „Das Potenzial der mRNA-Technologie“ von Simone Giesler in *Biologie in unserer Zeit* (biuz) 3|2021, Seiten 246-253.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass diese Zeitschrift inzwischen vom *Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland* (VBIO) übernommen wurde und wie bisher allen Mitgliedern kostenlos zugesandt wird. Der VBIO setzt sich unter anderem intensiv für die Belange des Biologieunterrichts und der Biologielehrkräfte ein.

Dass mRNA-Impfstoffe gegen das Corona-Virus so schnell entwickelt werden konnten, liegt vor allem daran, dass mehrere Firmen Anfang 2020 bereits seit zwei Jahrzehnten über Erfahrungen mit mRNA-Technologie verfügten. Dies ist also kein Neuland. (S. 246 f)

Das Spike-Protein:

Das sogenannte Spike-Protein des Coronavirus sitzt in der Virushülle und sorgt dafür, dass letztlich die lineare Virus-RNA ins Innere der Wirtszelle gelangt. Dieses Protein ist ein Trimer, bei dem jedes der identischen Monomere aus zwei Domänen (S1 und S2) besteht. Beim Andocken an den ACE-Rezeptor der Wirtszelle verändert die S1-Domäne ihre Konformation, die S1- und S2-Domänen werden voneinander getrennt und das Virus in die Zelle aufgenommen (S. 250)

Die Taktik:

Der mRNA-Impfstoff (z. B. BioNTech/Pfizer, Moderna, CureVac) enthält den Bauplan für das oben beschriebene Spike-Protein, das in menschlichen Zellen produziert und dann dem Immunsystem präsentiert wird. „Nach der Injektion in den menschlichen Muskel gelangt der Wirkstoff in Körperzellen, vor allem Muskel- und Immunzellen. Immunzellen sind hier Antigen-präsentierende Zellen, die nach der Impfung aus anderen Orten in die Injektionsumgebung wandern. In den Muskel- und Immunzellen werden die Untereinheiten des Spike-Proteins an den [...] Ribosomen gebildet und zusammengebaut. Sowohl komplette Spike-Proteine als auch Fragmente davon werden dann an der Oberfläche von Immunzellen in der Injektionsumgebung präsentiert oder als freies Protein abgegeben.“ Darauf reagierende T-Helferzellen aktivieren u. a. B-Zellen, aus denen spezifische B-Gedächtniszellen sowie Antikörper produzierende Plasmazellen entstehen. (S. 249)

Ziel ist eine ausbalancierte Immunreaktion: „Im Fokus steht dabei die Bildung neutralisierender Antikörper, die an die Viruspartikel binden und sie daran hindern, eine Zelle effektiv zu infizieren.“ (S. 248)

Das Target:

„Die 3D-Struktur des Spike-Proteins vor der Fusion und damit vor dem Eintritt in die Zelle wurde als Target ins Visier genommen. [...] CureVac wählte für seinen mRNA-Impfstoff die gesamte Länge des präfusionsstabilisierten Spike-Proteins mit intakter S1/S2-Spaltstelle und Transmembrandomäne aus.“ Damit diese Struktur stabil bleibt (also keine Konformationsänderung und keine Spaltung erfolgt), wurden zwei Aminosäuren ausgetauscht: Im Spike-Protein des Impfstoffs befindet Prolin statt Lysin bzw. Valin. (S. 250)

Die mRNA:

„Im Unterschied zu DNA ist RNA von Natur aus instabil: So fehlt dem Nukleotid Uracil, das in RNA anstelle von Thymin vorkommt, die schützende Methylgruppe, und der Zuckerteil Ribose besitzt eine reaktivere freie Gruppe und ist somit schneller abbaubar als die Desoxyribose der DNA.“ Es gilt also, die mRNA des Impfstoffs durch bestimmte Eingriffe stabiler zu machen. Zwei dieser „Tricks“ sind:

- Chemische Modifizierung von RNA-Nukleotiden, um sie vor frühzeitiger Erkennung und Angriffen durch Immunzellen zu schützen (BioNTech und Moderna; nicht bei CureVac). „Dabei werden die Uridinreste durch N1-Methylpseudouridin ersetzt.“
- Veränderung von Codons für die selbe Aminosäure (Codon-Optimierung): „Dadurch lässt sich z. B. der Anteil an Guanin und Cytosin steigern, wodurch die Stabilität der mRNA und somit auch die Syntheserate des Proteins erhöht werden.“ (S. 250)

Die Impfstoff-mRNA besitzt (wie natürliche mRNA) am 5'-Ende eine CAP-Struktur, die sie als „aus dem Zellkern stammend“ markiert (das ist in diesem Fall zwar vorgetäuscht, aber sinnvoll), und am anderen Ende einen 3'-Poly-A-Schwanz, der vor frühzeitigem Abbau schützt. Hinter der CAP-Struktur sitzt ein nicht translatierter Abschnitt (die sogenannte 5'-untranslatierte Region), der als Bindestelle für Proteine dient, welche die Stabilität der mRNA beeinflussen bzw. die Translation regulieren. „Dieser regulatorische Abschnitt wurde anhand von bereits gewonnenen Erfahrungswerten weiter optimiert.“ – Die RNA enthält „eine stärkende Startsequenz (Kozak-Sequenz), damit sie in der Zelle bevorzugt abgelesen wird.“ (S. 250)

In der Mitte der mRNA sitzen im sogenannten offenen Leserahmen (*Open-Reading-Frame*) die Gene für die beiden Domänen des Spike-Proteins. Bestimmte mRNA-Wirkstoffe enthalten zusätzlich ein Gen für eine Replikase, die anhand der vorhandenen mRNA weitere Kopien davon herstellt. Bei den Corona-Impfstoffen wird darauf verzichtet, damit die mRNA nicht zu lang ist. (S. 250)

Unterschiedliche Dosierung der mRNA pro Impfdosis, aber auch unterschiedliche Lagerfähigkeit hängen u. a. von den verschiedenen Modifikationen der mRNA ab.

CureVac: 12 µg RNA pro Dosis

BioNTech: 30 µg RNA pro Dosis

Moderna: 100 µg RNA pro Dosis (S. 251)

Das „Gentaxi“:

Die mRNA wird in Lipid-Nanopartikeln verpackt, die in der Regel aus vier Komponenten bestehen: „ein ionisierbares oder Aminolipid, Cholesterin, ein Phospholipid und ein lipidverankertes Polyethylenglykol.“ – „Nach der Impfung binden die positiv geladenen Nanopartikel an die negativ geladenen Zellmembranen, die sich daraufhin einstülpen und das Nanopartikel in die Zelle aufnehmen.“ (S. 251)

Vorteile der mRNA-Technologie:

- mRNA wird vollständig abgebaut und hinterlässt keine Rückstände in der Zelle
- Im Gegensatz zu herkömmlichen Impfungen kann auf sogenannte Adjuvantien (verstärkende Zusätze) verzichtet werden, die bisweilen für unerwünschte Nebenwirkungen sorgen.
- Die Impfung mit mRNA ist wesentlich sicherer als die mit sogenannten abgetöteten bzw. lebend-attenuierten (abgeschwächten) Erregern, weil letztere erheblich mehr artfremde Bestandteile enthalten.
- Zellen können RNA nicht in DNA umwandeln, weil sie keine eigenen reversen Transcriptasen besitzen. Die genetische Information für das Spike-Protein kann also nicht in das menschliche Erbgut integriert werden.

- Die mRNA, die bei DNA-Impfstoffen erst in der menschlichen Zielzelle entsteht, wird in deren Zellkern gespleißt, wobei auch unerwünschte Spleißvorgänge vorkommen können, die zu Nebenwirkungen führen. Bei mRNA-Wirkstoffen entfällt das Spleißen, weil es im Cytoplasma nicht stattfindet.
- Mit der mRNA-Technik lässt sich der Wirkstoff einer Impfung mit wenig Aufwand schnell modifizieren, um z. B. auf neue Varianten des Erregers zu reagieren. U. a. dafür entwickeln CureVac und Tesla derzeit mobile mRNA-Printer in der Größe einer Wohnzimmerschrankwand, die innerhalb weniger Tage neue mRNA-Konstrukte produzieren.

Zusammenfassung: Thomas Nickl, 10.9.2021