

Info mRNA-Technologie Teil 2

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

Die folgenden Angaben beruhen auf dem Artikel „Der verschlungene Weg zum RNA-Impfstoff“ des Wissenschaftsjournalisten Elie Dolgin in *Spektrum der Wissenschaft* 3.2022, Seiten 28-37 (© Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg).

mRNA-Impfstoffe sind nicht plötzlich wie Phoenix aus der Asche entstanden, sondern blicken auf eine lange Entwicklungsgeschichte zurück, an der wohl eine vierstellige Zahl an Forschenden beteiligt war.

Inhalt:

[Forschungs-Geschichte zur mRNA](#)

[Forschungsgeschichte zu mRNA-basierten Impfstoffen](#)

[Anti-Impf-Kampagne aus persönlicher Verärgerung?](#)

Forschungs-Geschichte zur mRNA

- 1961 Entdeckung der mRNA (8 Jahre nach Entschlüsselung des genetischen Codes)
- 1969 erste Herstellung von Proteinen anhand isolierter mRNA im Labor
- 1984 erste Herstellung von künstlicher mRNA im Labor mit Hilfe eines RNA-Synthese-Enzyms aus einem Virus (PAUL KRIEG, DOUGLAS MELTON et al., Harvard University)
- 1987 Entdeckung, dass mit mRNA auch die Herstellung bestimmter Proteine unterdrückt werden kann (PAUL KRIEG, DOUGLAS MELTON): Anti-Sense-RNA. *Weil RNA damals den Ruf hatte, unfassbar instabil zu sein, ließ die Harvard University das RNA-Synthese-Verfahren nicht patentieren; das Knowhow und die Reagentien wurden der Promega Corporation überlassen für ein bescheidenes Honorar und eine Kiste Champagner. (S. 31)*
- 1992 erster Test von mRNA als Medikament (Test an Ratten)
- 1995 erster Test von mRNA als Krebs-Impfstoff (Test an Mäusen)
- 2005 Einführung von **modifizierter mRNA**: Injizierte natürliche mRNA löst in Mäusen heftige Entzündungs-Reaktionen aus. Die ungarische Biochemikerin KATALIN KARIKÓ und der US-amerikanische Immunologe DREW WEISSMANN erkennen die Ursache für die Überreaktion in der großen Anzahl an Uridin-Nukleosiden in der mRNA. Sie ersetzen Uridin durch Pseudo-Uridin. Die dergestalt modifizierte mRNA entgeht der Immunerkennung und löst deshalb keine Entzündungs-Reaktion aus. (Die Immunreaktion nach der Impfung mit einem mRNA-Wirkstoff erfolgt nicht auf die mRNA, sondern auf das Protein.) *Pseudo-Uridin kommt natürlich in tRNA vor und ist das häufigste modifizierte Nukleosid. Im Ring der Kernbase Uracil ist an einer Stelle CH durch NH ersetzt. Diese chemische Umwandlung erfolgt in der lebenden Zelle nach der Transcription mit Hilfe des Enzyms Ψ-Synthase. Das Nukleoside Uridin besteht aus Ribose und der Kernbase Uracil.*

Forschungsgeschichte zu mRNA-basierten Impfstoffen

- 1978 In Liposomen eingebettete mRNA wird erstmals in tierische Zellen eingeschleust, die anhand dieser Bauvorschrift Proteine erzeugen.
- 1987 In Lipiden eingebettete mRNA wird erstmals in isolierte menschliche Zellen eingeschleust. Dies gelingt ROBERT MALONE, der am 11.1.1988 in juristisch relevanter Weise seine Idee dokumentiert, dass sich mit dieser Methode in Zukunft Medikamente herstellen lassen.
- 1989 ROBERT MALONE setzt bei der Verpackung der mRNA erstmals auch polarisierbare Lipide ein, die eine positive Ladung tragen können (Kation-Lipide), wodurch die Bindung an die negativ geladene mRNA verstärkt wird.
- 1991 Erste Versuche, Impfstoffe gegen Grippe auf mRNA-Basis herzustellen, verlaufen im Sand: zu hohe Kosten, zu komplizierte Herstellung. (Zur Orientierung: In den 1990er-Jahren gab es weltweit nur drei Automaten zur Sequenzierung von DNA; die Sequenzierung des menschlichen Genoms dauerte damals etwa 10 Jahre und erforderte weltweite Zusammenarbeit.)
- 1993 Die französische Biotech-Firma Transgène in Straßburg lässt einen an Mäusen erprobten Impfstoff aus mRNA, die in Liposomen verpackt ist, patentieren, verfolgt diesen Ansatz aber nicht weiter, weil die für die Weiterentwicklung nötige enorme Summe nicht zu beschaffen ist (nach heutigem Geld ca. 100 Millionen Euro). Die Firma steigt erfolgreich auf DNA-basierte Wirkstoffe um, darunter ein DNA-Impfstoff gegen Covid-19, der 2021 in Indien eine Notzulassung erhält. Auch andere Firmen stellen in den 1990er- und 2000er-Jahren die Forschung an mRNA-Wirkstoffen zurück, weil mRNA in jener Zeit als zu instabil und in der Herstellung zu teuer gilt. Ausnahme: An Medikamenten auf mRNA-Basis zur Krebsbekämpfung wird weiterhin geforscht (ab 2008 unter anderem bei Biontech).
- 1997 ELI GILBOA gründet in den USA die erste Firma für mRNA-Therapeutika (heute: Colmmune). Ende der 1990er-Jahre beginnen die ersten Versuche an Menschen. Die damalige Methodik hat keinen direkten Erfolg und gilt heute als überholt. Aber sie bildet die Grundlage für die heutige Technologie von Curevac und Biontech.
- 2000 INGMAR HOERR zeigt, dass direkt ins Blut von Mäusen injizierte mRNA eine Immunreaktion auslöst, und gründet die Firma Curevac in Tübingen. Damals wird er für seine Idee, mRNA-Impfstoffe herzustellen, sogar von einem Nobelpreisträger öffentlich verhöhnt.
- 2008 Das Ehepaar UĞUR ŞAHİN und ÖZLEM TÜRECI gründen zusammen mit CHRISTOPH HUBER die Firma Biontech in Mainz.
- 2010 DERRICK ROSSI und sein Team vom Boston Children's Hospital verwendet modifizierte mRNA, um Hautzellen zunächst in embryonalähnliche Stammzellen und dann in Muskelzellen umzuwandeln. Im gleichen Jahr gründet ROSSI die Firma Moderna in Cambridge / Massachusetts, USA (der Firmenname ist ein Kofferwort aus *modified* und *RNA*).
- 2013 erste klinische Studie mit einem mRNA-Impfstoff gegen Tollwut
- 2015 erste klinische Studie mit einem mRNA-Impfstoff gegen Influenza
- 2018 erstmalige Zulassung eines Medikaments mit mRNA in Lipid-Nanopartikeln (Patisiran): *Die mRNA inaktiviert durch RNA-Interferenz eine mRNA des Patienten, die für erbliche Amyloidose verantwortlich ist (autosomal dominant vererbt). Dabei verklumpt ein Serumprotein und schädigt dadurch Zellen und Gewebe.* Biontech verwen-

det fast die gleiche Rezeptur für die Lipidnanopartikel in ihrem mRNA-Impfstoff gegen das Coronavirus.

2020 Wenige Tage nach der Veröffentlichung der Nukleotidsequenz des Virus Sars-Cov-2 beginnt Moderna mit der Entwicklung eines mRNA-Impfstoffs dagegen. Auch Biontech beginnt sehr schnell damit. Rekordtempo: Zwischen den ersten klinischen Tests und der Notfallzulassung in den USA liegen weniger als acht Monate. Dabei ist die mRNA so umgestaltet, dass das dadurch codierte Spike-Protein stabil die chemische Konfiguration hat, die es beim Verschmelzen mit der menschlichen Zielzelle einnimmt. Diese Anpassung ist vom Impfspezialisten BARNEY GRAHAM sowie den Strukturbiologen JASON MCLELLAN und ANDREW WARD entwickelt worden.

Es ist also nicht einfach zu sagen, wer von den vielen an der Entwicklung des mRNA-Impfstoffs beteiligten Menschen beispielsweise für den Nobelpreis vorgeschlagen werden soll.

Anti-Impf-Kampagne aus persönlicher Verärgerung?

Der Molekularbiologie ROBERT MALONE ist einer der Pioniere in der Entwicklung der mRNA-Impfstoffe, aber offensichtlich ein nicht immer versöhnlicher Mensch. Schon früh zerstreitet er sich mit seinem Doktorvater INDER VERMA, verzichtet auf seine Promotion und geht zur Firma Vical, die aber MALONES Methode nicht patentieren lässt, so dass er keinen finanziellen Gewinn aus seinem geistigen Eigentum erzielen kann.

1989 verlässt MALONE auch Vical im Streit.

2021 erwirbt sich MALONE einen zweifelhaften Ruf, indem er öffentlich die Sicherheit jener Impfstoffe anzweifelt, an deren Entwicklung er selbst beteiligt war. Er behauptet, die Proteine, die der Körper nach der Impfung aufgrund der injizierten mRNA produziert, könnten Körperzellen schädigen und bei jungen Menschen würden die Impfrisiken den Nutzen überwiegen. Dem wird von kompetenter Seite allerdings massiv widersprochen. (S. 32)