

# SARS-CoV-2-Impfstoffe – Teil 3: Impfen mit RNA oder DNA

*Christina Hohmann-Jeddi*

8-10 Minuten



In der Pipeline der Impfstoffe gegen das Coronavirus befinden sich 19 RNA- und 12 DNA-Impfstoffe. / Foto: Shutterstock/Numstocker

Klassische Impfstoffe wie inaktivierte [Ganzvirus-Impfstoffe](#) oder Protein-basierte Vakzine sind aufwendig zu produzieren. Das Virus, gegen das die Impfung schützen soll, muss in Hühnereiern oder in Zellkultur angezüchtet oder das Impfantigen in geeigneten Zellen produziert werden. Deswegen arbeiten Forscher weltweit seit etwa einem Jahrzehnt an einem anderen Ansatz: Der Körper des Geimpften soll die Antigene selbst produzieren.

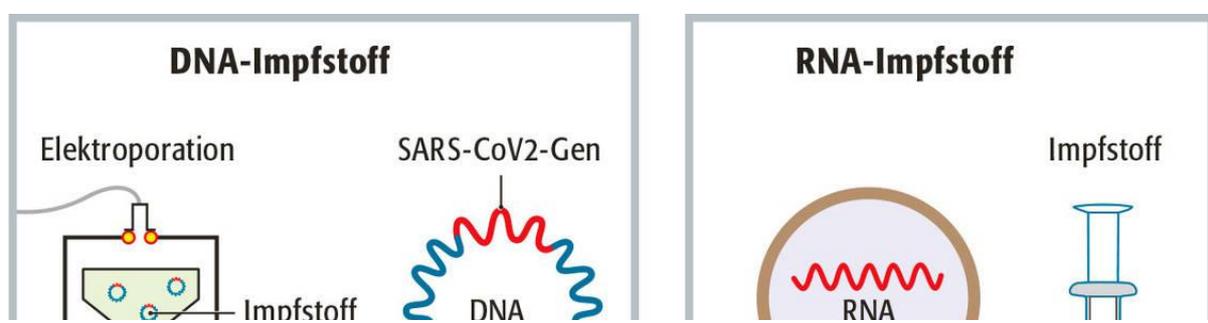
Hierfür wird die »Bauanleitung« für ein Protein des Erregers verimpft, das dann im Körper gebildet wird und eine Immunreaktion bewirkt. Vorteilhaft ist, dass diese Impfstoffe schnell entwickelt

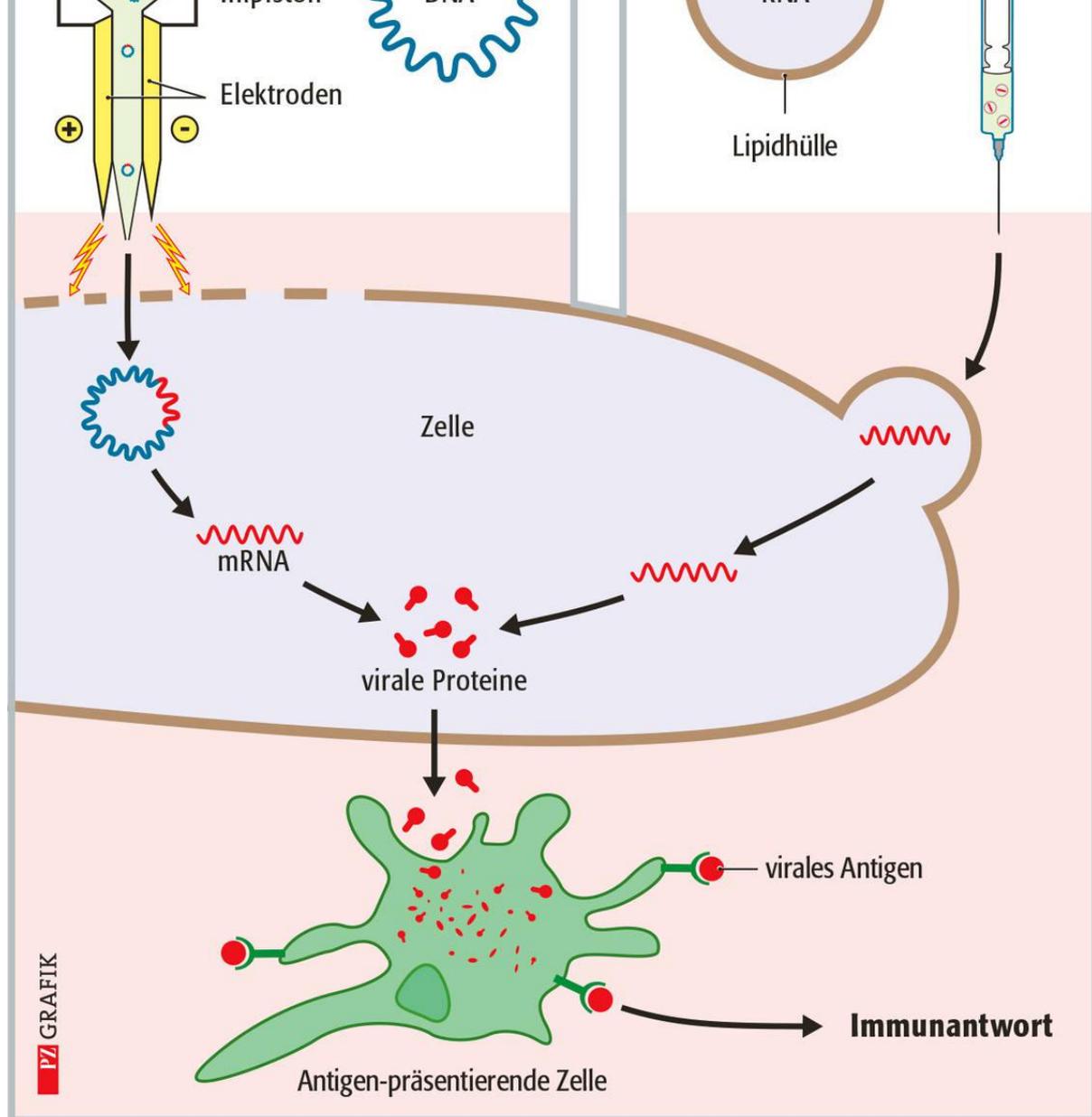
werden können, rasch in großen Mengen produzierbar und außerdem sicher sind. Auch gegen das Pandemievirus SARS-CoV-2 werden genbasierte Impfstoffe entwickelt. Dabei gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: Der Impfstoff kann DNA oder RNA enthalten.

In RNA-Impfstoffen ist in der Regel Boten-RNA (mRNA) enthalten, das Zwischenprodukt, das beim Ablesen eines Gens entsteht und das in Protein übersetzt wird. Die RNA muss lediglich in das Zytoplasma der Zellen aufgenommen werden, um dort am Ribosom die Bildung von Proteinen zu bewirken. Um die Aufnahme in die Zellen zu erleichtern, kann die RNA zum Beispiel in Liposomen oder Lipid-Nanopartikeln (LNP) verpackt sein. Sie kann aber auch nackt in dem Impfstoff enthalten sein. Die Nukleinsäure lässt sich modifizieren, um sie zu stabilisieren und so die Expression zu verstärken.

Außerdem besteht auch die Möglichkeit, selbstreplizierende oder selbstamplifizierende RNA (saRNA) zu verwenden. Diese kodiert nicht nur für das gewünschte Antigen, sondern enthält auch Elemente für die Replikation, die es der RNA ermöglichen, sich zu vervielfältigen, sodass die Impfdosis reduziert werden kann.

RNA-basierte Impfstoffe gelten als sehr sicher, da sie anders als attenuierte Lebendimpfstoffe keine Infektionen auslösen können, sich nicht ins Genom integrieren können und zudem nur vorübergehend abgelesen werden (»Nature« 2018, DOI: [10.1038/nrd.2017.243](https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243)). Die RNA wird im Körper rasch abgebaut. Außerdem gibt es gegen sie als »Minimal-Vektor« keine [antivektorspezifische Immunität, wie sie bei viralen Vektoren zu beobachten ist](#). RNA-basierte Vakzine können daher wiederholt verabreicht werden.





DNA-Impfstoffe enthalten DNA-Plasmide mit eingefügtem Gen von SARS-CoV-2. Die Impfstoffe werden mit Hilfsmitteln, etwa Elektroporation, in die Zellen eingebracht, wo das virale Gen abgelesen wird, wobei mRNA entsteht. Diese führt dann zur Bildung von viralen Antigenen, die eine Immunantwort gegen SARS-CoV-2 auslösen. RNA-Vakzinen enthalten in der Regel mRNA in Lipid-Nanopartikeln, die ebenfalls im Körper des Geimpften zu einer Antigenproduktion führen. / Foto: Stephan Sitzler

RNA-Impfstoffe gehören wie [Vektor-Impfstoffe](#) zu den typischen Plattform-Technologien. Dies bedeutet, dass man nur einmal eine geeignete Methode (Verpackung und Modifikation der RNA) entwickeln muss, um prinzipiell gegen jeden gewünschten Erreger eine Vakzine herstellen zu können. Nur die Sequenz der RNA muss dann jeweils angepasst werden.

Gegen das SARS-Coronavirus-2 befinden sich derzeit vier Projekte mit RNA-Impfstoffkandidaten in klinischer Entwicklung. Alle richten sich gegen das Spike-Protein auf der Oberfläche des Virus. Der US-amerikanische Impfstoffentwickler Moderna hatte Mitte März eine Phase-I-Studie gestartet, von der bereits Daten vorliegen: [Demnach ist die Vakzine mRNA-1273 sicher und immunogen](#).

Ende April erhielt das Mainzer Unternehmen BioNTech die Genehmigung für [die erste deutsche Studie](#), in der vier Pandemieimpfstoff-Kandidaten auf mRNA-Basis getestet werden. Die enthaltene RNA kodiert für das Spike-Protein, zum Teil in Präfusionskonformation, oder für einen bestimmten Teil des Proteins, die Rezeptor-Bindedomäne. Einer der Impfstoffkandidaten enthält selbstamplifizierende RNA. Die Kandidaten beider Unternehmen enthalten LNP-verkapselte RNA.

In den vergangenen Tagen starteten gleich zwei Phase-I-Studien neu: Das Tübinger Unternehmen CureVac erhielt vom Paul-Ehrlich-Institut die Genehmigung, [ihren Kandidaten CVnCoV zu testen](#), der ebenfalls in Lipid-Nanopartikel verpackte mRNA für das Spike-Protein enthält. Außerdem kündigte das Imperial College London [eine klinische Prüfung seiner saRNA-Vakzine an](#). Der Kandidat enthält selbstamplifizierende RNA, die sich also im Geimpften noch vervielfältigt und ebenfalls für das Spike-Protein kodiert. An der Studie sollen insgesamt 300 Probanden teilnehmen, die jeweils zwei Dosen des Impfstoffs erhalten.

15 weitere Projekte zu RNA-Impfstoffen befinden sich laut Angaben der [Weltgesundheitsorganisation \(WHO\)](#) in der Präklinik, darunter auch ein intranasal zu applizierender mRNA-Impfstoff der Firma ETheRNA aus Belgien.

Statt RNA kann in Impfstoffen auch DNA enthalten sein. Für DNA-Impfstoffe wird das für ein Antigen kodierende Gen in ein nicht replikationsfähiges Expressions-Plasmid eingefügt. Die Vakzinen dieser Art funktionieren wie RNA-Impfstoffe mit dem Unterschied, dass die enthaltene DNA im Körper des Geimpften zunächst im

Zellkern in RNA transkribiert werden muss, bevor sie die Bildung von Proteinen veranlassen kann (siehe Grafik).

Ein Impfstoffkandidat gegen SARS-CoV-2 auf DNA-Basis hat bereits die klinische Prüfung erreicht: Die Vakzine INO-4800 des US-amerikanischen Unternehmens Inovio Pharmaceuticals wird seit April in einer Phase-I-Studie geprüft, für die im Juni Ergebnisse erwartet werden. Inzwischen ist schon eine weitere Phase-I/II-Prüfung in Südkorea angelaufen. Der Start für eine Phase-II/III-Studie ist für Juni beziehungsweise Juli 2020 geplant. Das Unternehmen kann bei der Entwicklung der Covid-19-Vakzine auf Erfahrungen mit einem DNA-Impfstoff gegen das nah verwandte MERS-Coronavirus aufbauen. Für den entsprechenden Impfstoffkandidaten INO-4700 liegen bereits klinische Daten aus einer Phase-I-Studie vor.

Insgesamt elf weitere Projekte mit DNA-basierten Vakzinen befinden sich laut WHO-Liste derzeit in der Präklinik. Alle Kandidaten haben ein Problem: DNA ist schwierig zu applizieren. Um die Aufnahme der Erbsubstanz in die Zellen zu erleichtern, setzen manche Unternehmen, so auch Inovio Pharmaceuticals, auf Elektroporation. Bei dieser Methode wird durch das kurzzeitige Anlegen eines elektrischen Felds die Durchlässigkeit von Zellmembranen erhöht, sodass Makromoleküle wie DNA eindringen können.

DNA-basierte Impfstoffe benötigen in der Regel ein starkes Adjuvans, um eine ausreichende Immunantwort auszulösen. Als ein mögliches Risiko gilt, dass sich die DNA dauerhaft ins Genom einlagert, Mutationen auslöst und zur Krebsentstehung beiträgt. Dieses Risiko ließ sich bei der Entwicklung von tiermedizinischen Impfstoffen und auch in klinischen Studien nicht bestätigen. In der Tiermedizin sind erste DNA-Vakzinen bereits zugelassen (»Veterinary Research« 2019, [DOI: 10.1186/s13567-019-0698-z](https://doi.org/10.1186/s13567-019-0698-z)).

RNA- und DNA-basierte Impfstoffe haben einige Eigenschaften, die für einen Pandemie-Impfstoff vorteilhaft sind: Sie sind rasch in

größeren Mengen herzustellen und bewirken eine ausgewogene zelluläre und humorale Immunantwort. Sie müssen zudem nicht gekühlt werden, was die Logistik von Impfprojekten erleichtern würde. Ob eine solche Vakzine aber überhaupt zur Zulassung kommt, bleibt abzuwarten – es wäre der erste Impfstoff dieser Art im Humanbereich.

Selten wurde intensiver an einem Impfstoff gearbeitet als derzeit an einer Vakzine gegen SARS-CoV-2. Mehr als 120 Impfstoffkandidaten befinden sich bereits in der Entwicklung. Dabei werden unterschiedliche Ansätze verwendet – von klassisch bis hochmodern. Diese stellt die PZ jetzt in einer Artikelserie vor, deren dritter Teil dieser Artikel ist. [Teil 1](#) befasste sich mit Ganzvirus-Vakzinen, [Teil 2](#) mit Vektor-Impfstoffen.

Das könnte Sie auch interessieren