

Bild: Michael Luther

Zu kurz gezielt

Code-Vergleich: Warum der CureVac-Impfstoff durchgefallen ist

mRNA-Impfstoffe sind die bisher größte Hoffnung im Kampf gegen das grassierende Coronavirus. Unter Herstellern gelten sie daher als Jahrhundertchance. Doch das Vakzin des Tübinger Unternehmens CureVac fiel in klinischen Tests durch. Unser Code-Vergleich legt einige Gründe offen.

Von Dušan Živadinović

Die Enttäuschung war groß als CureVac Mitte Juni einräumen musste, dass deren Impfstoff gegen SARS-CoV-2-Infek-

tionen in klinischen Tests die Erwartungen deutlich verfehlt hatte. Nur 47 Prozent Schutzwirkung „gegen eine Covid-19-Erkrankung jeglichen Schweregrades“ verzeichnet die CVnCov genannte Substanz. Damit verfehlt sie die Zulassungskriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO, mindestens 70 Prozent) und sogar die der US-amerikanischen Food and Drug Administration (50 Prozent). Die Kollegen vom Fachblatt Nature haben CVnCov unverblümt als „Flop“ bezeichnet – den Link zu deren kurzem Beitrag finden Sie wie alle übrigen Quellen zu diesem Artikel über [ct.de/yfdw](https://www.nature.com/articles/d41586-021-00000-0).

Die beiden ersten mRNA-Impfstoffe der Welt, BNT162b2 von BioNTech/Pfizer und mRNA-1273 von Moderna, bringen es laut dem Robert-Koch-Institut (RKI) auf 95 und 94,1 Prozent Schutzwirkung gegen eine

Covid-19-Erkrankung. Zugegeben, dieser erste Vergleich hinkt etwas, denn CureVac gibt eine gemittelte Schutzwirkung gegen gleich mehrere Varianten des SARS-CoV-2-Virus an, während sich die ersten Angaben von BioNTech und Moderna auf den ursprünglich in Wuhan isolierten Wildtyp beziehen. Doch BNT162b2 erreicht auch gegen die zurzeit grassierende Delta-Mutante eine Schutzwirkung (auch Wirksamkeit genannt) von 85 bis 88 Prozent. Und selbst der vektorbasierte Impfstoff von AstraZeneca bringt es gegen die Delta-Variante auf immerhin 60 Prozent.

Ein Grund für die schwache Schutzwirkung des CVnCov könnte die niedrige Dosierung des CureVac-Wirkstoffs sein. CVnCov wurde in den entscheidenden klinischen Tests nur in Dosen zu 12 Mikrogramm gespritzt, BNT162b2 wird hingegen zu 30 Mikrogramm und mRNA-1273 zu sogar 100 Mikrogramm regulär verimpft.

In vielen Impfstoffen setzt man abgetötete oder abgeschwächte Erreger ein, um das Immunsystem gegen den tatsächlichen Erreger zu trainieren. RNAs sind Einzelstrangmoleküle aus den Bausteinen Adenin (A), Uracil (U), Guanin (G) und Cytidin (C). In Zellen von Lebewesen kommen mehrere Varianten vor, von denen sich heute etliche im Labor synthetisieren lassen. Von besonderem Interesse sind die

informationstragenden Messenger-RNAs (mRNA).

Vereinfacht dargestellt, handelt es sich um Abschriften von Teilen der Erbinformation (Genen). Ribosomen lesen diese Abschriften ähnlich einem Festplattenlesekopf Byte für Byte ab – nur, dass in der Biologie ein Byte aus drei Basen besteht (Triplet, auch Codon). Ein Ribosom setzt gegenüber jedem Codon die zugehörige Aminosäure in die Kette ein und synthetisiert so das gesamte Protein. Als Daumenregel gilt: Für jedes Protein, das eine Zelle benötigt, gibt es die zugehörige mRNA.

Cooler mRNAs

Besonders bemerkenswert daran ist, dass Ribosomen beliebige mRNAs ablesen, auch eingeschleuste. Darauf gründet die Vermehrung von Viren. Jahrzehntlang hat man daran geforscht, diese Proteinsynthese therapeutisch zu nutzen, also auch gegen Viren zu wenden. Mit BNT162b2 und mRNA-1273 ist das nun überzeugend gelungen.

Beide enthalten das Spike-Gen des Virus und bringen es in die Zellen zur massenhaften Produktion des Spike-Proteins. Anhand des Spikes wird dann das Immunsystem gegen das vollständige Virus trainiert. Besonders attraktiv an der Methode erscheint, dass mRNAs nicht in das Erbgut (DNA) eingebaut werden können, schon allein, weil sie gar nicht erst in den Zellkern gelangen, wo die DNA liegt. So bleibt das Erbgut unangetastet.

Vektor-Impfstoffe funktionieren zum Teil ähnlich, verwenden aber oft DNA als Datenträger, um das erforderliche Gen einzuschleusen. Die DNA wird in Virenhüllen verpackt, welche sie in die Zellen schleusen (in das Zytosol). Von dort reisen sie zunächst in den Zellkern. Dort werden mRNA-Abschriften erzeugt und in das Zytosol transportiert, wo die Ribosomen ans Werk gehen.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert die Entwicklung von drei SARS-CoV-2-Impfstoffen, zwei auf RNA-Basis (BioNTech und CureVac), einer auf DNA-Basis (IDT Biologika – klinische Tests sollen bis Ende 2021 beginnen). Gefördert werden nicht nur einzelne Impfstoffkandidaten, sondern ganze Entwicklungsprojekte, die mehrere Kandidaten und Weiterentwicklungen auch über einen längeren Zeitraum umfassen.

CureVacs Ansatz bedarf auf jeden Fall einer Weiterentwicklung. Die Firma ging

bisher nicht auf den Mechanismus oder die genauen Merkmale ihres Impfstoffs ein. Stattdessen erklärte sie die schwachen Zahlen bisher nur damit, dass inzwischen etliche Virusvarianten in Umlauf sind, die sich vom Wildtyp unterscheiden. Damit suggeriert sie, dass sich ihr CVnCov nicht gut eignet, um das Immunsystem auch gegen die mutierten Viren zu trainieren. Dennoch will CureVac die laufende Studie bis zur finalen Analyse fortsetzen und Vorstandschef Franz-Werner Haas macht sich noch Hoffnungen: „Die endgültige Wirksamkeit könnte sich noch verändern.“

Sequenzunterschiede

Eine große Veränderung wäre aber auch eine große Überraschung. Wir haben die hochwirksamen Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 mit CVnCov verglichen und fanden mehrere Anhaltspunkte, die das Abschneiden von CVnCov erklären können.

Zwar enthalten die drei Impfflüssigkeiten außer den mRNAs noch weitere Substanzen. Doch haben diese keine therapeutische Wirkung. Allenfalls könnten sie die Stabilität oder die Aufnahmeeffizienz der mRNAs in die Zellen beeinflussen und sich so mittelbar auf die Spike-Produktion auswirken. Genaue Vergleiche dazu sind uns bisher aber nicht bekannt.

Wir konzentrieren uns daher auf die Unterschiede im mRNA-Aufbau. Um sie

Vergleich der Schutzwirkungen bezogen auf Ansteckung

Impfstoff	Schutzwirkung (Prozent)	Impfstoffart	Hersteller
BNT162b2	95 ¹	mRNA	BioNTech/ Pfizer
mRNA-1273	94,1 ¹	mRNA	Moderna
Vaxzevria	80 ¹	Vektor/DNA	AstraZeneca
CVnCov	47 ²	mRNA	CureVac

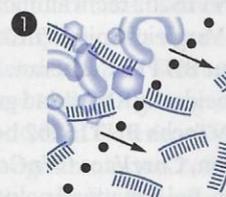
¹ gegen die ursprünglich in Wuhan gefundene SARS-CoV-2-Variante
² Durchschnittswirksamkeit gegen mehrere Virusvarianten

bewerten zu können, zunächst einige Absätze zum Konzipieren von Impfstoff-Codes: Zunächst identifiziert man markante Oberflächenelemente des Erregers und isoliert das zugehörige Erbgutfragment (Gen). Für SARS-CoV-2-Impfstoffe nimmt man dazu bisher das Spike-Gen. Dessen Produkt, das Spike-Protein, dient später als Attrappe, auf die sich der lernfähige Teil des menschlichen Immunsystems einschießt. Dafür opfert man ein paar Muskelzellen.

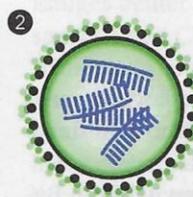
Damit ein mRNA-Impfstoff in den Zellen von den Ribosomen möglichst häufig abgelesen wird, ergänzt und optimiert jeder Hersteller das Gen nach eigenem Ermessen mit RNA-Elementen, die keine Aminosäuren kodieren, sondern die Proteinsynthese verstärkend regulieren. Denn je mehr Kopien und je länger die

Aufreinigung, Formulierung und Abfüllung

In den Impfstoff-Flüssigkeiten stecken mehrere Substanzen. Therapeutische Wirkung hat aber nur die mRNA.



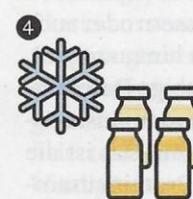
1 Der mRNA-Wirkstoff wird aufgereinigt, um sicherzustellen, dass er den Qualitätsstandards entspricht.



2 Der Wirkstoff und andere Substanzen werden schrittweise kombiniert, um ihn in Lipid-Kügelchen einzubauen. Diese Nanopartikel sind erforderlich, um die mRNA in Zellen einzuführen.



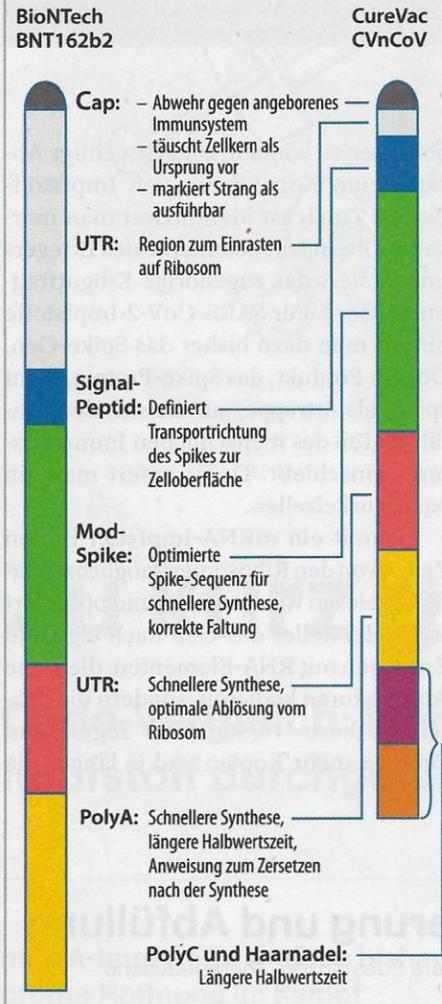
3 Nach einer sterilen Filtration wird die Impfstoff-Charge in Fläschchen abgefüllt.



4 Anschließend werden die Fläschchen etikettiert und verpackt. BioNTech lässt sie dann für die Lagerung schockgefrieren. CureVacs Impfstoff soll auch schon bei 5 Grad monatelang haltbar sein.

mRNA-Konstruktion

Genetische Impfstoffe lassen sich am Reißbrett konstruieren. Die Hersteller modifizieren ein Gen des Erregers (Spike-Gen) und ergänzen es nach eigenem Ermessen mit zusätzlichem Code, um etwa die Anheftung an die Protein-Printer (Ribosomen) zu verbessern oder die Halbwertszeit ihrer mRNA zu erhöhen.



mRNAs in einer Zelle vorliegen, desto höher die Proteinproduktion und desto besser die Immunantwort.

Zu den Optimierungen gehören Basenmodifikationen zum Schutz vor dem angeborenen Abwehrsystem, Code-Elemente, die das Anheften an Ribosomen und das Abtrennen verbessern oder auch Elemente, die den Abbau hinauszögern. Denn mRNAs sind kurzlebige Datenträger, die Zellen im Rahmen von Haushaltstätigkeiten laufend zerlegen. Das ist die Voraussetzung, um die Proteinzusammensetzung dynamisch an wechselnde Erfordernisse anzupassen, etwa an

Aktivitäts- und Ruhephasen eines Organismus.

Die optimierte mRNA wird im Industriemaßstab vervielfältigt, gereinigt und in Kügelchen verpackt, die sowohl wasser- als auch fettlöslich sind (Nano-Partikel aus Lipiden). So sind sie in Gewebsflüssigkeiten frei beweglich, können aber auch mit Zellmembranen verschmelzen. Das ist die Voraussetzung zur Aufnahme in menschliche Zellen (Transfektion).

Dort angekommen, lesen Ribosomen das Gen ab und erzeugen das Oberflächenelement in Massen – im Falle von SARS-CoV-2-Impfstoffen werden also massenhaft Spike-Proteine synthetisiert. Anschließend bringen die Zellen die Proteine an die Oberfläche oder platzen wegen der Überproduktion, sodass das Immunsystem die Spikes findet und als Angriffsziele identifiziert: Es bildet Antikörper und T-Zellen dagegen. Wenn es später auf Spikes an Viruspartikeln stößt, attackiert es die Partikel. Diese Immunantwort funktioniert um so besser, je schneller und je mehr Attrappen die Zellen produzieren.

Im Prinzip funktionieren alle drei Impfstoffe auf diese Art, sowohl BNT162b2 als auch mRNA-1273 und CVnCoV. Der Vergleich ist jedoch ein wenig erschwert, weil bisher nur zwei der drei Originalsequenzen veröffentlicht worden sind (BNT162b2 und CVnCoV). Beide hatte die WHO eine Zeit lang zum Download vorgehalten, zog sie später aber zurück. Öffentlich zugängliche Kopien liegen aber auf archive.org (siehe ct.de/yfdw).

Immerhin kann man sich inzwischen auch vom Moderna-Impfstoff ein Bild verschaffen. Forscher der Uni Stanford haben unverimpfte Reste labortechnisch ermittelt (sequenziert). Demnach sind sich mRNA-1273 und BNT162b2 recht ähnlich. Für den konkreten Vergleich mit CVnCoV ziehen wir daher nur BNT162b2 heran.

Die Codes der beiden mRNAs sind gut überschaubar. BioNTechs BNT162b2 besteht aus 4284 Basen, CureVacs CVnCoV aus nur 4040 Basen. Bei genauer Analyse findet man große Unterschiede (siehe Tabelle). Hier folgen die wichtigsten im Telegrammstil: Die Steuersequenzen sind unterschiedlich lang, BNT162b2 weist drei davon auf, CVnCoV fünf. Beide Hersteller haben die Codons des Spike-Gens optimiert, jeder auf seine Art. CVnCoV enthält nur die üblichen RNA-Basen Adenin (A), Uracil (U), Guanin (G) und Cytosin (C), während BNT162b2 1-Methylpseudouridin (m¹U) anstatt U enthält.

Code-Unterschiede in mRNA-Impfstoffen

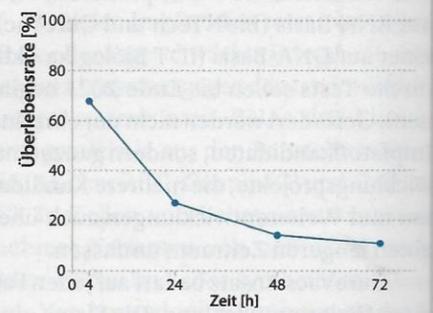
Region	Funktion	BNT162b2 (BioNTech)	CVnCoV (CureVac)
Cap	Startsequenz	✓	✓
Basenmodifikationen	Umgehung des Abwehrsystems	✓	–
Codonmodifikationen	Produktionssteigerung	✓	✓
5'-UTR	Produktionssteigerung	51	13
Signalpeptid	Oberflächen-transport	✓	✓
Prolin-Inserts	Spike-Stabilisierung	✓	✓
Stopp-Codons	Produktionssteigerung	2	1
3'-UTR	Produktionssteigerung	294	73
polyA	Produktionssteigerung	100 ¹	63
polyC, Stem Loop	Produktionssteigerung	–	63

¹ polyA-Region unterbrochen von Linker-Sequenz

Im Weiteren gehen wir auf alle Punkte ein, aber auf den letzten ausführlich, weil mehrere Publikationen nahelegen, dass die von BioNTech (und auch von Moderna) gewählte Modifikation für RNA-Impfstoffe sehr nützlich sein dürfte. Denn bereits um 2000 herum haben Katalin Karikó und Drew Weissman von der Pennsylvania University experimentell belegt, dass mRNA, die nur aus den vier üblichen Basen besteht (unmodifizierte RNA), zu einer nur schwachen Proteinproduktion

Programmierter Zelltod

2013 haben Oliwia Andries und Kollegen von der belgischen Universität Gent demonstriert, dass unmodifizierte mRNA in Lungenzellen unter anderem den programmierten Zelltod auslöst: 72 Stunden nach Aufnahme unmodifizierter mRNA waren nur noch 10 Prozent der Zellen lebensfähig.



bei gleichzeitig starken Nebenwirkungen führt.

RNA-Hacker

Das klingt widersprüchlich, denn unmodifizierte RNA setzt man intuitiv mit „natürlich“ gleich und erwartet von ihr keine Nebenwirkungen wie Fieber oder Schüttelfrost. Doch es ist gerade umgekehrt: Viele Organismen modifizieren ihre RNA-Basen; die Fachliteratur führt über 100 Spielarten auf. Dabei werden die Gestalt und die Ladung der Basen verändert und man kann sie sich wie zusätzliche Lego-Steine im Baukasten der Zelle vorstellen. Manche Veröffentlichung meidet daher den Begriff „Modifikation“ und bezeichnet solche Bausteine neutral als „seltene Nucleinsäuren“. Für Impfstoffe ist entscheidend, dass Teile des angeborenen Abwehrsystems (Toll-like Receptors, TLR) stärker auf fremde RNA anschlagen, wenn sie unmodifiziert ist (auch auf fremde DNA). Das haben Karikó und Weissman 2005 beschrieben (siehe ct.de/yfdw).

Auch fanden sie mehrere seltene Basen, die helfen, fremde mRNA einzuschleusen und zur Proteinproduktion zu nutzen (zum Beispiel 5-Methyl-Cytidin, 5-Methyl-Uridin oder N6-Methyl-Adenosin). Dabei half Pseudouridin (Ψ , griechisch Psi) auffällig gut; Ausgangsstoff dafür ist das Uridin (U). Unter den seltenen Basen kommt Ψ in RNAs am häufigsten vor.

Die Universität von Pennsylvania patentierte die Methode im Jahr 2012 und vergab eine Hauptlizenz an die US-Firma CellScript. Im Sommer 2017 haben Moderna und BioNTech Sublizenzen erworben (siehe ct.de/yfdw). Karikó arbeitet inzwischen für BioNTech. Moderna hält ein eigenes Patent zur Basenmodifikation in RNAs.

X für ein U

Allerdings verwenden weder Moderna noch BioNTech Pseudouridin, sondern wie geschildert 1-Methylpseudouridin ($m1\Psi$), einen synthetischen Baustein. Lebewesen stellen ihn zwar nicht her, Ribosomen lesen $m1\Psi$ aber in einer mRNA so als wäre es ein U.

2015 haben Arbeitsgruppen aus Gent und Massachusetts beschrieben, dass mit $m1\Psi$ bestückte RNA das Abwehrsystem deutlich weniger aktiviert als mit Ψ besetzte RNA. Und $m1\Psi$ steigerte die Proteinproduktion gegenüber Ψ 13fach. Später haben das Ergebnis weitere Arbeitsgruppen bestätigt, darunter auch Mitarbeiter

mRNAs und Modifikationen

Eine Forschungsgruppe hat die Wirkung von drei mRNAs auf Zellen verglichen: Die oberste besteht aus Standardbasen, die mittlere enthält Pseudouridin anstatt Uridin, die untere 1-Methyl-Pseudouridin anstatt Uridin. Die Standard-mRNA versetzt das Abwehrsystem in Alarm, das dann oft den programmierten Zelltod einleitet. Pseudouridin verhindert das; die mRNA wird zur Proteinbiosynthese verwendet. 1-Methyl-Pseudouridin sticht Pseudouridin aus und liefert eine 13fach höhere Proteinsynthese.

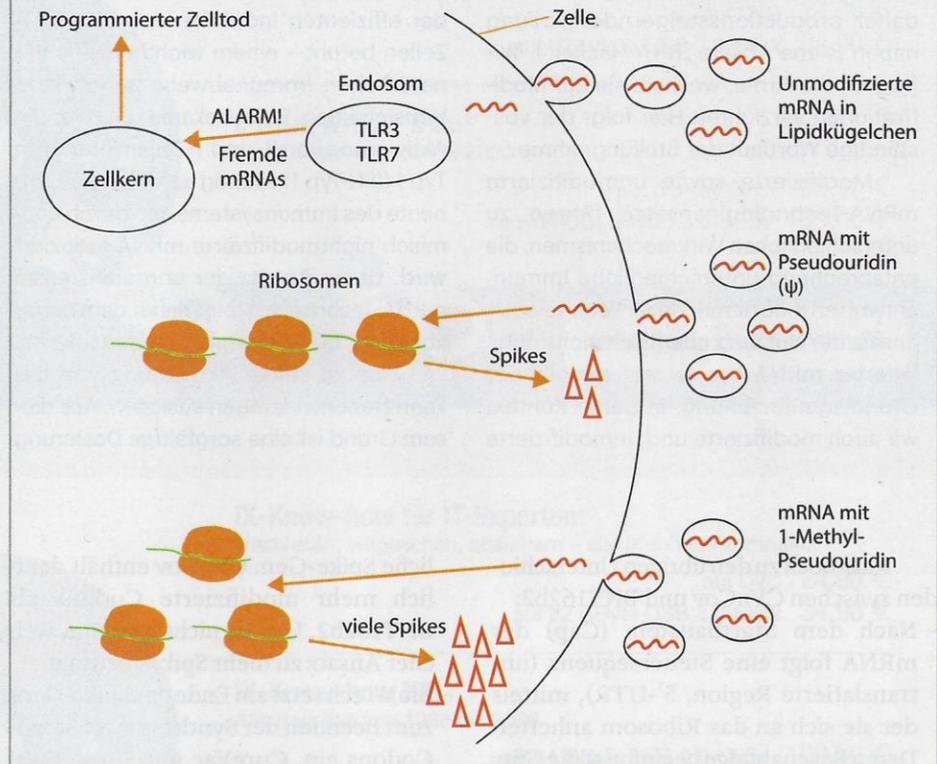


Bild: Andries u.a.

von Moderna. Deren Ergebnis erschien im Juni 2017 nur Wochen vor der Lizenznahme von CellScript.

Eigentlich erscheint damit die Wirkung von $m1\Psi$ hinreichend dokumentiert. Ein spezieller Beleg könnte aber erklären, weshalb CureVac seinen Wirkstoff, der nur Standardbasen enthält, so niedrig dosiert: 2013, also weit vor der Coronavirus-Pandemie, haben wiederum Oliwia Andries und Kollegen gezeigt, dass unmodifizierte mRNA in Experimenten mit Zelllinien den programmierten Zelltod auslöst: 72 Stunden nach Aufnahme unmodifizierter mRNA waren nur noch 10 Prozent der Zellen lebensfähig. Außerdem haben sie belegt, dass das angeborene Immunsystem unmodifizierte mRNAs angreift und zerlegt, was die Proteinproduktion senkt.

Es ist leicht vorstellbar, dass CureVac wegen der Reaktion des angeborenen Immunsystems CVnCov nur niedrig dosiert hat (12 Mikrogramm versus 30 beziehungsweise 100 Mikrogramm bei BNT162b2 und mRNA-1273). Zwar hat CureVac auch mit

bis zu 20 Mikrogramm experimentiert, aber laut dem Fachblatt Nature klagten die Teilnehmer der klinischen Tests bei „höheren Dosen“ über zu heftige Nebenwirkungen.

Zwischenfazit

Einiges deutet darauf hin, dass die Wirksamkeit von CVnCov mit Ψ - oder $m1\Psi$ -Bausteinen höher hätte ausfallen können. Manche Fachleute glauben nun, dass die modifizierte RNA das Rennen gewonnen hat. Andere halten es immerhin für möglich, dass unmodifizierte RNA vielleicht noch in anderen Zusammenhängen therapeutisch nützlich sein könnte. Auf unsere Anfrage, weshalb CureVac keine Modifikationen verwendet, hat die Firma ausführlich geantwortet (siehe Kasten). Zusammengefasst kann man sagen: CureVac glaubt weiterhin daran, dass sich unmodifizierte mRNAs für Impfstoffe eignen, kündigt aber in der Stellungnahme erstmals an, auch modifizierte mRNAs zu testen.

Stellungnahme von CureVac

Anders als BioNTech und Moderna verwendet CureVac in mRNA-Impfstoffen bisher keine modifizierten Bausteine. Mehrere Publikationen legen aber nahe, dass modifizierte mRNAs das angeborene Abwehrsystem besser umgehen und daher produktionssteigernde Wirkung haben (siehe Absatz „RNA-Hacker“). Wir fragten die Firma, weshalb sie auf Modifikationen verzichtet. Hier folgt der vollständige Wortlaut der Stellungnahme:

Modifizierte sowie unmodifizierte mRNA-Technologieansätze führen zu unterschiedlichen Wirkmechanismen, die entsprechend unterschiedliche Immunantworten induzieren. Unser Technologieansatz der Nutzung chemisch nichtmodifizierter mRNA basiert auf jahrelanger Grundlagenforschung, in deren Kontext wir auch modifizierte und unmodifizierte

mRNA-Konstrukte verglichen haben, aber keinen grundlegenden Vorteil bei der Verwendung modifizierter mRNA feststellen konnten.

Wir glauben, dass der solide Schutz gegen Infektionen neben Antikörpern auf der effizienten Induktion von B- und T-Zellen beruht – einem wichtigen Teil der natürlichen Immunabwehr gegen jede Virusinfektion. Es ist bekannt, dass für die Aktivierung von B- und T-Zellen Interferon Typ 1 (IFN Typ 1) wichtig ist – eine Komponente des Immunsystems, die durch chemisch nichtmodifizierte mRNA induziert wird. Unser Ansatz der unmodifizierten mRNA-Technologie folgt daher dem natürlichen Vorbild der viralen Immunabwehr.

Eine zu starke Aktivierung von IFN kann Nebenwirkungen auslösen. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Dosierung

wichtig. Zum Vergleich: Modifizierte mRNA induziert keine oder deutlich niedrigere Ausschüttung von IFN Typ 1. Damit ist ein Ansatz dem anderen nicht überlegen, vielmehr handelt es sich um verschiedene therapeutische Fenster auf Basis unterschiedlicher Wirkmechanismen.

Unser aktueller Lead-Kandidat der zweiten Generation basiert ebenfalls wie der Kandidat der ersten Generation auf chemisch nichtmodifizierter mRNA und zeigte bereits in präklinischen Untersuchungen verbesserte und schnellere Immunantworten. Im Rahmen unserer GSK-Kooperation werden wir jedoch auch modifizierte Konstrukte testen – wir sind offen für diese Technologie, denn letztendlich werden die genutzten Konstrukte auf der Grundlage von erfolgreichen Daten ausgewählt.

Kurz noch zu den übrigen Unterschieden zwischen CVnCov und BNT162b2:

- Nach dem Startbaustein (Cap) der mRNA folgt eine Steuersequenz (untranslatierte Region, 5'-UTR), mittels der sie sich an das Ribosom anheftet. Deren Basenabfolge beeinflusst die Güte der Anheftung. Bei BNT162b2 enthält diese Region 51 Basen; die Region ist vom sehr effizienten UTR-Teil des menschlichen Alpha-Globin-Gens abgeleitet. CureVac setzt in CVnCov ein 5'-UTR von nur 13 Basen Länge ein. Nur drei der Basen haben regulatorische Bedeutung (Kozak-Sequenz), der Rest ist der Konstruktionsmethode dieser Region geschuldet. Hier scheint noch viel Optimierungspotenzial ungenutzt.
- Das Spike-Gen besteht bei beiden Impfstoffen aus optimierten Codons. Generell klebt das Ribosom gegenüber jedem Codon eine bestimmte Aminosäure an die Proteinkette. Im Erbgut können aber mehrere Codons vorkommen, die für dieselbe Aminosäure kodieren – der genetische Code ist unscharf (Wobble). BioNTech und CureVac setzen Codonfolgen ein, die zwar dasselbe Protein ergeben, aber die Synthese beschleunigen. Der Kniff liegt darin, dass die Zelle für manche Codons die zugehörigen Aminosäuren häufiger produziert als für andere – beide zapfen also schnellere Verkehrswege der Zelle an als das ursprüng-

liche Spike-Gen. CVnCov enthält deutlich mehr modifizierte Codons als BNT162b2. Uns ist nicht bekannt, welcher Ansatz zu mehr Spikes beiträgt.

- BioNTech setzt am Ende des Spike-Gens zum Beenden der Synthese zwei Stopp-Codons ein, CureVac nur eines. Zwei Stopp-Codons stellen die Ablösung der mRNA vom Ribosom besser sicher als eines und tragen so zur höheren Produktion bei (siehe wiederum ct.de/yfdw).
- Nach dem Spike-Gen folgt die nächste untranslatierte Region (3'-UTR). Von ihrer Sequenz hängt die räumliche Stabilität der mRNA und damit wiederum die Produktionsrate ab. Auch diese Region ist bei beiden Impfstoffen unterschiedlich lang. Uns liegen keine Erkenntnisse darüber vor, welche effizienter ist.
- Das Ende der mRNA bildet normalerweise die polyA-Region. Sie wird laufend gekürzt und wenn sie komplett gestutzt ist, wird die mRNA in die Einzelteile zerlegt. Die Länge dieser Region bestimmt also die Halbwertszeit einer mRNA. Die polyA-Region ist bei BNT162b2 länger als bei CVnCov.
- Ungewöhnlicherweise folgen bei CVnCov auf polyA noch eine polyC-Region und eine Region, die sich selbstständig zu einer Haarnadelstruktur faltet (Stem Loop). Beide tragen dazu bei, dass CVnCov langsamer abgebaut wird, verlängern also die Halbwertszeit.

Aussichten

Die erste Etappe im Rennen um den optimalen Impfstoff hat CureVac verloren. Es wäre aber nicht das erste Mal, dass aus einem Fehlschlag ein Erfolg erwächst, weil er wichtige Erkenntnisse gebracht hat. CureVac arbeitet inzwischen an einer verbesserten Variante unter der Bezeichnung CV2Cov. Einer präklinischen Studie zufolge sind die Ergebnisse ermutigend. Bemerkenswert erscheint, dass CV2Cov mehr Optimierungen in der polyA-Region und den UTR-Regionen enthält. Welche das sind, erklärte CureVac bisher nicht.

In ersten Tests schneidet CV2Cov jedenfalls klar besser ab als sein Vorgänger. Damit steigen die Chancen für CV2Cov, die Zulassungsanforderungen zu erfüllen.

Diese Fortschritte zu beobachten wird sicher mindestens so spannend sein, wie CureVacs Start in die Impfstoffentwicklung mit modifizierter mRNA. Auch dafür dürfte sich der Aufwand lohnen, denn ein Ende der Pandemie ist nicht absehbar und leicht zu lagernde und zu verteilende Impfstoffe wie sie CureVac plant, könnten helfen, sie eher zu beenden.

(dz@ct.de) 

Impfstoff-Codes, Forschungsliteratur:
ct.de/yfdw