

Über 2700 Interessierte – so viele Menschen hätte kein Hörsaal der Universität gefasst. Uğur Şahin lockte am 3. Februar unzählige Zuhörerinnen und Zuhörer aus der ganzen Welt in einen Online-Vortrag der Reihe „Perspektiven der Onkologie“ der Goethe-Universität und Merck (Darmstadt). Als bescheidenen Teamplayer, der sich mit vollem Elan der mRNA-basierten Therapie gewidmet hat, stellte Organisator Prof. Ivan Đikić vom Frankfurter Institut für Biochemie II den Mainzer Professor und BioNTech-Gründer Şahin vor. „mRNA – eine neue Arzneimittelklasse“ lautete der Vortrags-titel – wer hätte vor einem Jahr geglaubt, dass mittlerweile jedes Kind mit diesem Begriff etwas anfangen kann?

#### mRNA als Mittel gegen Tumoren

„Vor zwanzig Jahren nahm unsere Vision ihren Anfang“, so Şahin: Die Boten-Ribonukleinsäure (englisch messenger-RNA) könnte eine Schlüsselrolle bei der Krankheitsbekämpfung einnehmen, liefert sie doch die Bauanleitung von der Erbsubstanz DNA in die zelluläre Proteinfabrik. Erkennt der Körper ein auf diese Weise produziertes Protein als fremd, mobilisiert er seine Abwehrkräfte. So müsse es doch auch gelingen, das Immunsystem beispielsweise auf Tumorproteine anzusetzen, vermuteten Şahin und seine Partnerin Özlem Türeci.

„Doch bei der Umsetzung von mRNA in Protein konkurriert jede eingebrachte Information mit allen anderen Zellproteinen – daher müssen wir dafür sorgen, dass massenweise und effizient genau das Protein hergestellt wird, das dem Immunsystem präsentiert werden soll“, erklärt der Forscher. Normalerweise wird jede mRNA relativ schnell abgebaut, daher war das erste Ziel eine stabile, haltbare, vor zu schnellem Abbau geschützte mRNA. Zwischen 2006 und 2010 gelang es, einen solchen Baukasten für stabile mRNA zu entwickeln. Einige Jahre später konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler diese mRNA gezielt in die Zellen des lymphatischen Systems schleusen, das mit Lymphknoten, Milz, Knochenmark und anderen Organen eine zentrale Rolle in der Immunabwehr einnimmt.

#### Mutationen nutzen für die Krebstherapie

„Woran scheitert die Krebstherapie?“, fragt Şahin und liefert die Antwort mit: „Jeder Krebs ist anders. Jeder Patient ist anders.“ In fünf bis zwanzig Jahren entstünde aus einer gesunden Zelle durch bis zu 10.000 genetische Veränderungen (Mutationen) ein ganz individueller Tumor. Doch genau diese Veränderungen könnten ein ideales Ziel sein, so die Vermutung: Denn diese Mutationen unterscheiden sich eben vom normalen, gesunden Gewebe. Alle diese Mutationen zusammen – das „Mutanom“ – müsste man identifizieren, überlegte Şahins Team, und eine

Vakzine entwickeln, die sich nur gegen diese veränderten Proteine wendet.

Im Blut von Krebspatienten suchten die Forscherinnen und Forscher also nach durch Mutation veränderten Strukturen. Mithilfe moderner computergestützter Methoden identifizierten sie diese „Neo-Antigene“ und produzierten dann mit ihrem Baukasten die dazu passend maßgeschneiderten mRNAs. Dieser Prozess dauerte jeweils etwa drei bis vier Monate. Tatsächlich erkannte die mRNA-Impfung 60

tionen – und auch hier wollte die Arbeitsgruppe einen Behandlungsansatz finden. Sie konzentrierte sich auf bestimmte typische Tumor-Antigene, auf die jedoch die Immunantwort des Körpers üblicherweise zu schwach ist. Indem sie die Eigenschaften optimierten – eine schützende Fetthülle um die mRNA, entsprechende Größe und Ladung –, verbesserten sie die Aufnahme in die wichtigen Organe Milz, Lymphknoten und Knochenmark. Erste Ergebnisse in Mäusen waren vielversprechend, dann auch

die CAR-T-Zellen zusätzlich anregen. Die Forscher konnten bereits in Zellkulturen und Mäusen zeigen, dass die Immunantwort sich so verbessern lässt. Erste Ergebnisse an einem Krebspatienten werden für Ende des Jahres erwartet.

#### Hilft mRNA auch bei Autoimmunkrankheiten?

Viel Aufmerksamkeit erzielte vor wenigen Wochen eine aktuelle Studie, in der die Gruppe um Şahin Ergebnisse mit mRNA-Impfung zur Behandlung von Autoimmun-

#### Projekt Lichtgeschwindigkeit: der Corona-Impfstoff

Die verschiedenen faszinierenden Fortschritte im Kampf gegen den Krebs brachten auch die Behandlung von Infektionskrankheiten einen wesentlichen Schritt voran. Alle Optimierungen für Stabilität, Transport und Wirksamkeit von mRNA führten zur ungeahnt schnellen Entwicklung des ersten zugelassenen Impfstoffs gegen COVID-19. Die Veröffentlichung von Daten aus Wuhan (China) im Januar 2020 hatte Şahins Aufmerksamkeit erregt: „Dass es Virus-Träger ohne Symptome gab, machte das Pandemie-Potenzial sichtbar“, erkannte er. „Und als ich gesehen habe, dass aus dieser riesigen Stadt allein 2300 Flüge jede Woche in alle Welt gehen, war mir die Gefahr der globalen Verbreitung bewusst.“ Seine Gruppe machte sich an die Arbeit für einen Impfstoff und fand schnell 20 mögliche mRNA-Kandidaten. „Da kam uns unsere Erfahrung aus der personalisierten Krebsvakzine zugute.“ Die Gruppe konnte zwei Kandidaten als wirksam identifizieren; Tests in Rhesusaffen verliefen erfolgreich. „Am 24. Juli, nach nur einem halben Jahr, hatten wir das beste Antigen, seine optimale Dosis, die Art der Immunantwort und ihren Schutz ermittelt – und weitere klinische Studien konnten starten.“ Der mittlerweile von BioNTech und Pfizer weltweit eingesetzte Impfstoff enthält je Dosis 30 Mikrogramm mRNA und wirkt nach heutigem Wissensstand zu 95 Prozent (bzw. 94 Prozent bei über 65-Jährigen). Eine Milliarde Dosen sind das Ziel, erklärt Şahin, das entspricht 60 Kilogramm mRNA.

„Das Virus wird sich weiter verändern, es mutiert – und damit ähnelt es dem Krebs“, so Şahin. Es wird neue Varianten geben; allein innerhalb eines einzigen immunsupprimierten Patienten wurden innerhalb eines halben Jahres neun Virus-Mutationen beobachtet. „Doch die mRNA können wir jederzeit anpassen, da sind wir gut aufgestellt und auch auf eine nächste Pandemie vorbereitet – dank unserer Vorarbeiten.“ Der Corona-Impfstoff kam innerhalb von zehn Monaten auf den Markt; jeder Impfstoff zuvor hatte dafür mindestens ein Jahrzehnt benötigt. Den Projekt-namen „Lichtgeschwindigkeit“ hatte das Mainzer Team nicht umsonst gewählt.

Auch wenn der übliche Beifall mit Klopfen und Klatschen für diesen Vortrag im Online-Modus fehlte – er wäre wohl laut ausgefallen, wie die Lobeshymnen im Chat und in der Fragerunde vermuten lassen. „Şahin und seine Arbeit inspirieren und motivieren mit Sicherheit Studierende, sich brennenden Fragen der Wissenschaft zu widmen“, zeigte sich Ivan Đikić als Organisator vonseiten der Goethe-Universität überzeugt. Anja Störiko

## mRNA-Impfstoffe können mehr

Corona-Vakzin-Entwickler Uğur Şahin stellte seine Krebsforschung in einer Online-Lecture an der Goethe-Universität vor.



Uğur Şahin, Professor für Experimentelle Onkologie an der III. Medizinischen Klinik der Universität Mainz und Vorstandsvorsitzender des Unternehmens BioNTech. Foto: BioNTech

Prozent der ausgewählten Mutationen. „Die 13 untersuchten Patienten bildeten vorher 27 Metastasen in zwei Jahren – nach mehreren Impfungen waren es nur noch drei“, konnte die Arbeitsgruppe 2017 stolz vermelden.

„Die Berge von Papier, die ganzen Belege, tonnenweise Ordner – das war für jeden einzelnen Patienten so viel Arbeit wie für die Zulassung eines normalen Impfstoffs“, schildert Şahin die Voraussetzungen für die kritische Prüfung der Behörden, die ähnliche Prozesse durchlief wie später der SARS-CoV-2-Impfstoff. Vier Jahre später dauerte es nur noch sechs Wochen von der Patienten-Blutprobe bis zum Versand des maßgeschneiderten Impfstoffs.

Manche Tumore bilden allerdings nur wenige spezifische Muta-

tionen in Patienten mit fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs (Melanom). „Das funktioniert jetzt auch in anderen Tumoren und scheint ein universeller Weg zu sein“, bilanziert Şahin den aktuellen Forschungsstand.

Ein weiterer moderner Weg in der Krebstherapie ist die CAR-T-Zell-Therapie. Diese „chimären Antigen-Rezeptor“-Immunzellen werden aus dem Patientenblut isoliert und im Reagenzglas gentechnisch so umprogrammiert und vermehrt, dass sie sich – zurück im Blut der Erkrankten – gegen die Tumorzellen wenden. „Das ist erfolgreich bei Leukämie, Lymphom und Myelom, aber leider nicht bei soliden Tumoren“, erklärt der Forscher. Seine Arbeitsgruppe hofft, dies durch gezielten Einsatz von mRNA-Impfstoffen zu umgehen, die

krankheiten präsentiert. Bei einer Autoimmunkrankheit wenden sich bestimmte Körperzellen gegen eigene Zellen; das Verhältnis zwischen Toleranz eigener und Vernichtung fremder Proteine ist aus dem Gleichgewicht geraten. „Diese Toleranz ist ein aktiver Mechanismus, der immer wieder hergestellt werden muss – und dabei könnte mRNA die regulierenden Zellen gezielt stimulieren“, ist Şahin überzeugt. Erste Erfolge am Mausmodell lassen hoffen, dass es in Zukunft möglicherweise Wege geben könnte, um beispielsweise Multiple Sklerose (MS) behandeln zu können. Kritiker warnen allerdings, dass bei MS die Untersuchungen an Mäusen erfahrungsgemäß nicht auf den Menschen übertragbar seien.