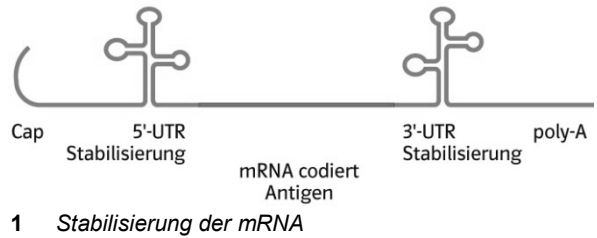
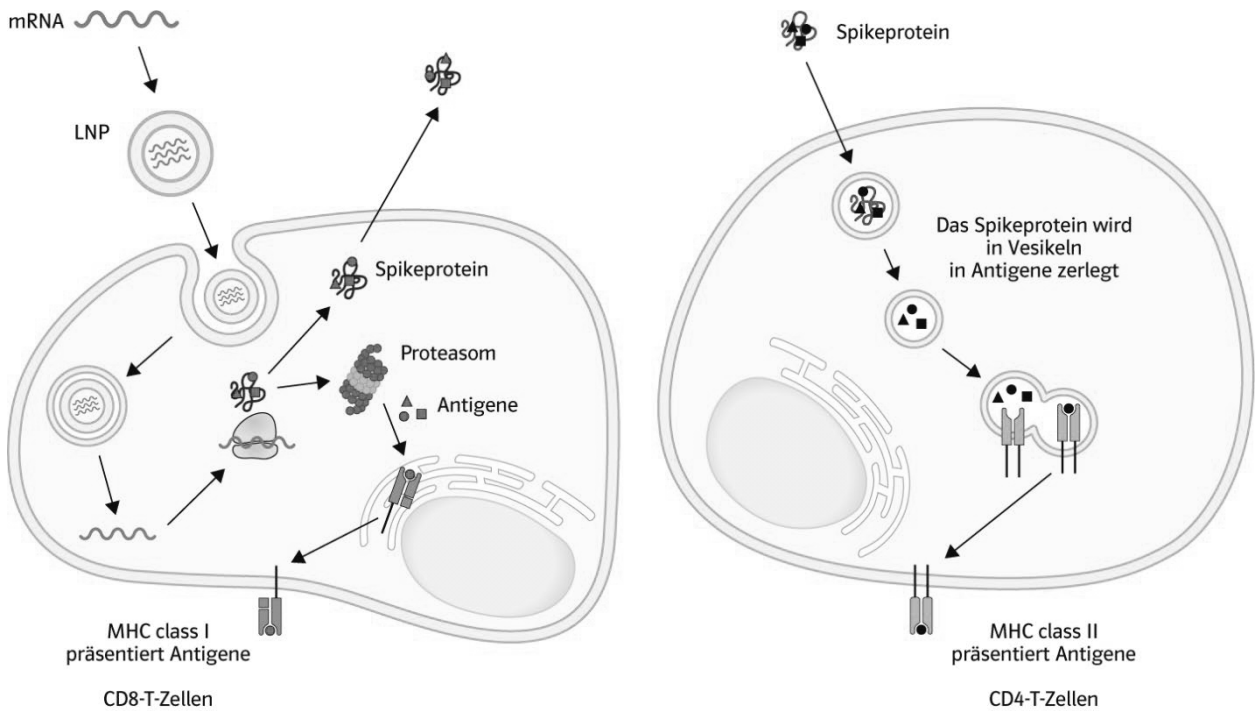


# mRNA kann in Zellen eine Immunantwort auslösen

Die SARS-CoV-2- Pandemie hat weltweit eine enorme Aktivität in der Forschung ausgelöst, um möglichst schnell einen Impfstoff gegen COVID-19 zu finden. Die Entwicklung und Produktion von Impfstoffen ist im Allgemeinen sehr langwierig. So dauert allein die Produktion des saisonalen Grippeimpfstoffs mindestens ein halbes Jahr und muss langfristig geplant werden.



Schon seit fast zehn Jahren wird von vielen Forschungsgruppen ein völlig neuer Ansatz für die Entwicklung von Impfstoffen genutzt. Sie verwenden eine mRNA, die für ein Oberflächenprotein des Virus codiert. Gelangt diese mRNA in humane Zellen, wird das entsprechende Protein in der Zelle produziert und man hofft, dass das Immunsystem die Antikörper gegen das Oberflächenprotein bildet.



## 2 Wirkung des Impfstoffs in antigenpräsentierenden Zellen

Die mRNA kann zellfrei, schnell und auch in größeren Mengen hergestellt werden. Da mRNA in Zellen aber recht instabil ist, muss sie an den Enden mit untranslatierten Regionen (UTR), dem Cap-Ende sowie dem Poly-A-Schwanz stabilisiert werden. Damit die mRNA in den menschlichen Zellen nicht als fremd erkannt wird und eine angeborene Immunantwort auslöst, werden die Triplets an die von menschlichen Zellen angepasst. Zur Verabreichung wird die mRNA mit einer Lipidschicht umhüllt. Diese Lipidnanopartikel (LNP) werden nach der Injektion von dendritischen Zellen aufgenommen, die Antigene präsentieren können.

- 1 Erläutern Sie die Vorgänge bei einer aktiven Immunisierung im Allgemeinen.
- 2 Beschreiben Sie anhand von Abb. 2 die Wirkung des mRNA-Impfstoffs in antigenpräsentierenden Zellen.
- 3 Erläutern Sie die zu erwartende weitere Immunreaktion ausgehend von den MHC-Komplexen in Abb. 2, bis zur Bildung von Antikörpern und Gedächtniszellen. Nutzen Sie hierzu die Informationen aus Ihrem Schulbuch.
- 4 Vergleichen Sie Vor- und Nachteile von gängigen Grippeimpfstoffen gegenüber den neuartigen mRNA-Impfstoffen.
- 5 Bei mRNA Impfstoffen wird vermutet, dass sie sehr schnell an sich verändernde Viren angepasst werden könnten. Erläutern Sie.



## Zusatzinformation:

### Die Herstellung eines Grippeimpfstoffes ist ein langwieriger Prozess.

- Im Frühjahr entscheidet die WHO, welche 3-4 Varianten des Grippevirus vermutlich das Infektionsgeschehen im kommenden Winter dominieren werden. Diese Varianten werden als Saatviren bezeichnet.
- Pharmafirmen nutzen diese Saatviren zur Herstellung des Impfstoffs. Dazu werden sie in Wirtszellen vermehrt. Das können Hühnereier sein, die von besonders gezüchteten Hühnern stammen. Weltweit werden dafür ca. 500 Mio. Hühnereier pro Jahr verwendet. Seit 2018 sind auch zellbasierte Impfstoffe zugelassen. Hier werden die Viren in Säugetierzellen in großen Fermentern vermehrt. Das ermöglicht es auch kurzfristiger größere Mengen herzustellen.
- Nach der Vermehrung der Viren in den Eiern bzw. Säugetierzellen werden die Viren abgetrennt und aufwändig gereinigt, da noch vorhandene Eiweißstoffe eventuell Allergien auslösen könnten. Pro Hühnerei kann etwa eine Impfdosis gewonnen werden.
- Durch verschiedene Verfahren werden die Viren abgetötet oder so abgeschwächt, dass sie keine Erkrankung mehr auslösen können, wohl aber die Immunreaktion. Beides muss jedes Jahr umfangreich getestet werden.
- Erste Impfdosen können ab dem Herbst geliefert werden. Bis zur vollen Wirkung der Impfung vergehen etwa zwei Wochen.

## Lösungen:

- 1 Bei einer aktiven Immunisierung werden die jeweiligen Erreger gezüchtet und in abgeschwächter Form verabreicht. Im Körper wird dadurch eine erworbene Immunreaktion ausgelöst. Es wird eine humorale und zelluläre Immunantwort ausgelöst und sowohl B-Gedächtniszellen als auch Antikörper produzierende Plasmazellen gebildet. Die Gedächtniszellen bleiben erhalten und können bei Kontakt mit dem Erreger schnell die passenden Antikörper bilden.
- 2 Die in LNPs verpackte RNA wird von dendritischen Zellen aufgenommen. In der Zelle wird die mRNA freigesetzt. Da es sich um mRNA handelt, kann diese an den Ribosomen der Zelle direkt in das Spikeprotein translatiert werden. Nach der Faltung kann das Protein die Zelle verlassen oder es wird an Proteasomen in kleinere Bruchstücke zerlegt. Diese können als Antigene fungieren. Im ER der Zelle werden MHC class I Proteine gebildet, die die Antigene aus dem Zellplasma aufnehmen und auf der Zelloberfläche präsentieren. An diesen Komplex können T-Zellen mit CD8-Rezeptor binden. Die extrazellulären Spikeproteine können von anderen antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen werden und in Vesikeln gespalten werden. Die Bruchstücke können dann von MHC class II Proteinen auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Hier können T-Zellen mit CD4-Rezeptor andocken.
- 3 An die MHC class I Proteine können nur unreife cytotoxische T-Zellen mit CD8-Rezeptoren binden, wodurch eine Reifung ausgelöst wird. Die reifen cytotoxischen Zellen können befallene Körperzellen erkennen, die auf ihren MHC I Proteinen die Antigene des Erregers aus dem Zellplasma präsentieren. Von den cytotoxischen T-Zellen werden Enzyme und Perforine (perforieren die Zellmembran der Zielzelle) abgegeben, die die befallene Zelle absterben lassen. Außerdem werden T-Gedächtniszellen gebildet (Zelluläre Immunreaktion).  
An die MHC class II Proteine können unreife T-Helferzellen mit CD4-Rezeptoren binden. Nach deren Reifung können B-Zellen binden und zur Teilung angeregt werden. Sie können sich in B-Gedächtniszellen und Plasmazellen differenzieren. Die Plasmazellen produzieren Antikörper gegen die erkannten Antigene (Humorale Immunreaktion).
- 4 Für den Grippeimpfstoff müssen die Viren in lebenden Zellen wie den Hühnereiern oder Zellkulturen von Säugetierzellen vermehrt werden. Die Produktion dieser Eier ist logistisch sehr aufwändig und muss langfristig geplant werden, so dass kurzfristig nicht größere Mengen als geplant produziert werden können. Die Produktion des Impfstoffs in Zellkulturen kann kurzfristiger an einen größeren Bedarf angepasst werden. Die gezüchteten Viren müssen dann von der großen Zahl unterschiedlichster Zellinhaltsstoffe aufwändig aufbereitet und gereinigt werden. Ihre Wirkung muss jeweils getestet werden. Bei den mRNA-Impfstoffen handelt es sich um zellfreie Systeme, bei denen alle Komponenten synthetisch hergestellt werden, was auch in großem industriellem Maßstab möglich ist. Die Menge des herzustellenden Impfstoffs kann kurzfristiger an den Bedarf angepasst werden. Da bei der Herstellung nur eine begrenzte Anzahl von Stoffen eingesetzt wird, ist auch die Reinigung viel einfacher. Die Herstellung von mRNA-basierten Impfstoffen ist ein völlig neues Gebiet, zu dem es noch wenig Erfahrungen gibt.
- 5 Die mRNA wird synthetisch hergestellt. Wenn sich die Struktur des Virus ändert, müsste nur die RNA-Sequenz angepasst werden. Für alle anderen Herstellungsschritte würde sich nichts ändern.