

Corona-Impfstoffentwicklung: Der Erste seiner Art

Nie zuvor ist ein mRNA-Impfstoff zugelassen worden. Gegen Corona könnte es bald soweit sein. Wie sicher ist die Impfung und welche Nebenwirkungen sind zu erwarten? Von [Linda Fischer](#) 30. November 2020, 6:18 Uhr

[zeit.de/wissen/gesundheit/2020-11/impfstoffentwicklung-corona-impfstoff-erb-gut-klinische-phasen-forschung/komplettansicht](https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2020-11/impfstoffentwicklung-corona-impfstoff-erb-gut-klinische-phasen-forschung/komplettansicht)

Erbgutbasierte Impfstoffe könnten die menschliche DNA verändern, wird oft behauptet. Diese Befürchtung ist unbegründet.

Die Forschung hat etwas vollbracht, was vor der Pandemie wohl niemand für möglich gehalten hätte. Sie hat Impfstoffe gegen ein Virus entwickelt, von dem vor einem Jahr noch kein Mensch etwas wusste. Zwei der Kandidaten, die gerade auf dem Weg zur Zulassung sind, gehören zu einer neuen Art, für die es noch nie eine Zulassung gegeben hat. Da liegt die Frage nahe: Kann so eine neue Impfung, die noch dazu in so kurzer Zeit entwickelt wurde, überhaupt sicher sein?

Die besagten Impfstoffe enthalten Erbgut, genauer gesagt mRNA, das den Körper dazu anregt, seine Impfung selbst herzustellen. In den vergangenen Wochen sorgten vor allem sie für Hoffnung auf ein baldiges Ende der Pandemie. Vorläufigen Analysen zufolge könnten sie bei mindestens neun von zehn Geimpften wirksam sein. Das ist mehr, als einige Forscherinnen und Forscher zu hoffen gewagt hatten. Um zu verstehen, welche Risikofaktoren es trotz der großen Studien noch geben könnte, muss man sich zuerst anschauen, was die Wirkstoffe im Körper auslösen.

Die mRNA ist ein Kurier von Informationen

Wir starten mit einem kleinen Exkurs in die Biologie: Erbgut ist nichts anderes als ein Bauplan. Jeder trägt eine einzigartige Version davon in sich. Beim Menschen besteht Erbgut aus DNA, einer doppelsträngigen Kette aus vier verschiedenen Molekülen, genannt Basen. Deren Reihenfolge ergibt einen Code, der beschreibt, wie bestimmte Proteine aufgebaut sein sollten.

Proteine wiederum sind die zentralen Motoren des Körpers. Sie sind zusammengesetzt aus Aminosäuren und übernehmen im gesamten Körper über-lebenswichtige Aufgaben. Beispielsweise sind sie am Bau von Zellen

beteiligt und entscheiden damit, welche Form sie annehmen und welche Funktionen sie übernehmen – etwa als Muskel- oder Nervenzelle.

In jeder Zelle gibt es eine Maschinerie, mit der immer wieder funktionstüchtige Proteine aus dem Bauplan übersetzt werden. Die mRNA hat dabei eine zentrale Aufgabe. Denn die beiden Hauptschritte – das Ablesen der DNA und das Zusammenbauen des Proteins – finden an zwei verschiedenen Orten in der Zelle statt. Das Erbgut liegt im Zellkern. Die Maschinerie dagegen, die für den Bau von Proteinen zuständig ist, befindet sich außerhalb dieses Kerns, im sogenannten Zytoplasma. Das heißt: Es ist ein Zwischenschritt nötig, der beides miteinander verbindet. Und der besteht vor allem aus mRNA.

RNA ist wie DNA eine Form von Erbgut. Die einzelnen Basen, aus denen beide zusammengesetzt sind, ähneln sich – haben aber ein paar entscheidende chemische Unterschiede, sodass sie vereinfacht gesagt nicht zusammenpassen, also keine Kette bilden können. Die mRNA ist eine Sonderform der RNA. Das kleine m steht für das englische Wort *messenger*. Der mRNA-Strang dient als Bote zwischen der DNA im Zellkern und der Maschinerie, mit der Proteine zusammengesetzt werden: mRNA wird im Zellkern erstellt – als spiegelverkehrte Kopie eines DNA-Abschnitts –, wandert aus dem Zellkern heraus ins Zytoplasma und wird dort für den Proteinbau abgelesen.

Die Zelle stellt die Impfung selbst her

Die neuartigen Impfstoffe klinken sich in genau diesen Zwischenschritt ein: Sie enthalten künstlich hergestellte Versionen eines mRNA-Strangs, aus denen der Körper seine eigene Impfung herstellt. Denn der Code, der auf dieser mRNA festgehalten ist, enthält nicht den Bauplan für ein menschliches Protein. Stattdessen beschreibt er das Spike-Protein, das auf der Oberfläche des Coronavirus verankert ist. Je nach Impfstoff codierte die mRNA sogar nur einen winzigen Teil vom Virusprotein Spike. Genau den, der vom Immunsystem erkannt wird.

Darum geht es letztlich bei den Impfungen gegen Covid-19. Das Ziel ist, dem Körper den Teil des Erregers zu präsentieren, der das Immunsystem dazu anregt, seine Immunzellen auszusenden, um ihn zu eliminieren. Mit dem Spike-Protein geht es bei den meisten Impfstoffen – zumindest ungefähr – um die gleiche Zutat. Wird es verabreicht, kommt es nicht zu einer Infektion. Es reicht aus, dass die Immunzellen im Körper dessen Struktur erkennen, um ihnen eine echte Infektion vorzugaukeln.

Der Unterschied zwischen mRNA-Impfstoffen und anderen Vakzinen liegt vor allem in der Darreichungsform: Manche Impfungen enthalten ganze Coronaviren, die zuvor abgeschwächt oder abgetötet wurden. Andere

Kandidaten enthalten nur noch kleine Spike-Proteinteile. Und wieder andere enthalten ganz andere Viren – keine Coronaviren –, auf deren Oberfläche die Proteinteile aufgeklebt wurden, um sie in die Zelle zu schleusen. Und im Fall der mRNA-Impfstoffe stellt der Körper dieses Spike-Protein selbst her.

Nebenwirkungen sind zu erwarten, Genveränderungen nicht

Bei keinem dieser Impfstoffe können Nebenwirkungen ausgeschlossen werden. Im Gegenteil. Wer nach der Impfung eine Reaktion spürt, kann das sogar als Signal deuten, dass sie wirkt. Zumindest, wenn es um die typischen Impfnebenwirkungen geht. So sind zum Beispiel Kopfschmerzen, Rötungen und Schmerzen an der Einstichstelle, Fieber oder ein vorübergehendes Unwohlsein ganz normale Reaktionen auf eine Impfung. Sie entstehen, gerade weil sich das Immunsystem aktiviert.

Ähnliches ist beispielsweise bei einem leichten Infekt spürbar, etwa einer Erkältung. Erkrankte können sowieso schwer unterscheiden, ob das Fieber, die Kopfschmerzen oder die Schlappeheit von einem Krankheitserreger ausgelöst wurden – oder ob das eigentlich nur die körpereigene Abwehr ist, die gerade ein Großaufgebot an Immunzellen zum Infektionsherd entsendet, um den Erreger zu eliminieren. Solche Immunreaktionen sind normal und auch bei diesen Impfstoffen zu erwarten.

Falschinformationen über mRNA-Impfstoffe

Dagegen wird ein anderer Effekt nicht eintreten, der vor allem auf Social Media verbreitet wird: Der genetische Code, den die Impfstoffe enthalten, wird sich nicht in die DNA von Impflingen einbauen, wie dort behauptet. Vor allem unter ausgesprochenen Impfgegnerinnen und -gegnern wird die mRNA-Impfung oft mit der gentechnischen Veränderung von Pflanzen verglichen. Die funktioniert aber nach einem völlig anderen Prinzip.

In der menschlichen Zelle herrschen Umstände, die eine Integration in die DNA ausschließen. "Die mRNA hat eine andere chemische Struktur und kaum eine Möglichkeit, zur DNA zu gelangen, die ja isoliert im Zellkern liegt", sagt der Impfstoffforscher Carlos Guzmán. Er ist Abteilungsleiter im Bereich Vakzinologie am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung. Um sich überhaupt verbinden zu können, müsste die mRNA außerdem in DNA umgewandelt werden. Das sei in einer menschlichen Zelle ebenfalls nicht möglich. Guzmán kommt aus diesem Grund zu dem klaren Fazit: "Das Risiko, dass sich die mRNA in die DNA einbaut, ist einfach nicht vorhanden."

Diese Einschätzung findet sich auch in Artikeln aus wissenschaftlichen Fachjournalen. Weil die mRNA-Impfstoffe das Risiko eines Gen-Einbaus von

vornherein verhinderten, hätten sie "einen Vorteil gegenüber DNA-Impfstoffen", schrieben etwa die Impfstoffforschenden Deborah Fuller und Peter Berglund im *New England Journal of Medicine* (Fuller / Berglund, 2020). DNA-Impfstoffe sind eine andere Art von erbgutbasierten Impfstoffen, die aktuell gegen Covid-19 entwickelt werden. Sie enthalten ein DNA-Molekül, das erst in den Zellkern geschleust werden muss, um dort abgelesen zu werden. Danach durchläuft es einen ähnlichen Prozess wie die mRNA. Doch auch bei DNA-Impfstoffen sei nicht davon auszugehen, dass sich menschliche und Impfstoff-DNA miteinander verbinden, fügen die beiden hinzu. Umfangreiche Studien hätten "auch diese Bedenken zerstreut".

mRNA-Impfstoffe müssen sicher sein

Trotzdem mussten Entwicklerinnen der neuartigen Impfstoffe genau überprüfen, welche Effekte eine Dosis mRNA im Körper auslöst. Wie lange bleibt sie im Körper? Könnte sie, neben der gewünschten Produktion von Impfproteinen, noch weitere Prozesse im Körper anstoßen? Enthalten die Impfstoffe weitere Substanzen, die Impfungen schaden können?

Vieles davon wurde schon lange vor der Pandemie in Studien getestet. Meist an Tieren und an Zellen im Labor. Es gibt aber auch ein Handvoll mRNA-Wirkstoffe, die bereits erfolgreich Menschen verabreicht wurden (zum Beispiel ein Impfstoff gegen Tollwut – *The Lancet: Alberer et al., 2017*). Denn obwohl es noch nie eine Impfung mit mRNA zur Zulassung geschafft hat, wurden die Grundlagen dafür schon vor mehr als zwei Jahrzehnten geschaffen. Gegen viele andere Viren wurden bereits Kandidaten entwickelt. Auch in der Krebstherapie soll die Methode einmal zum Einsatz kommen. Es existiert also viel Vorwissen. Deshalb halten Forschende die mRNA-Impfstoffe auch für einen sicheren Weg, um den Körper auf eine Infektion vorzubereiten.

"Die mRNA ist nicht besonders stabil", sagt der Impfstoffforscher Guzmán. So wie die Zell-Maschinerie die künstliche mRNA als eine von vielen Bauschablonen betrachtet, die aus dem Zellkern zu ihr wandern – genauso wird sie als normaler Teil der Zelle betrachtet, wenn sie als Kurier ihren Dienst getan hat. Das heißt: Sie wird abgebaut oder zerfällt von selbst (*Nature Reviews Drug Discovery: Pardi et al., 2020*). Vor allem außerhalb von Zellen, zum Beispiel im Blut, ist mRNA so instabil, dass sie kaum eine Chance hat zu wirken. Sie lange genug stabil zu halten und möglichst sicher in die Zellen zu schleusen, war eine der wichtigsten Herausforderungen der mRNA-Wirkstoffforschung.

Mittlerweile haben Forschende zahlreiche Wege gefunden, um das zu schaffen. Zum Beispiel, indem sie eine Schutzschicht um die fragilen Erbgutmoleküle bauen, die sie in die Zelle transportiert. Diesen Weg haben die Unternehmen Moderna und BioNTech gewählt, die ihre Impfstoffe besonders schnell

entwickelt haben. Lipid-Nanopartikel nennen sie ihr mRNA-Taxi in die Zelle (*NEJM*: Jackson et al., 2020; *Nature*: Sahin et al., 2020). Im Prinzip handelt es sich dabei um kugelförmige Moleküle aus unzähligen Fettsäuren, den Lipiden, die im Inneren einen Hohlraum bilden. Darin wird die mRNA transportiert.

Das heißt: In den Studien zur Sicherheit der mRNA-Impfstoffe mussten die Hersteller untersuchen, wie diese Lipid-Nanopartikel im Körper wirken. Mit einem positiven Ergebnis, wie auch Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts (Pei) bestätigt haben. Das Pei ist als deutsche Behörde an den wichtigen Sicherheitsprüfungen von Impfstoffen beteiligt, die nötig sind, bevor ein Impfstoffkandidat in der EU zugelassen wird.

Bei anderen Impfstoffen wäre darüber hinaus zu überprüfen, ob sie noch weitere Zutaten enthalten, die eine ungewollte Reaktion auslösen könnten. Zum Beispiel Adjuvanzen, die ebenfalls immer wieder in der Öffentlichkeit diskutiert werden. Das sind Stoffe, die die Wirkung eines Impfstoffes unterstützen. Zum Beispiel, indem sie das Immunsystem sozusagen ankurbeln, damit es überhaupt auf die eigentliche Impfung aufmerksam wird und eine Immunantwort bildet. Die mRNA-Impfstoffe von Moderna und BioNTech kommen allerdings ohne Adjuvans aus.

Impfung in nur einem Jahr

All diese Sicherheitsüberprüfungen können allerdings nur bedingt vorhersagen, wie der eigentliche Wirt des Virus – der Mensch – auf den Impfstoff reagiert. Es passiert immer wieder, dass Impfstoffe scheitern, wenn sie Menschen verabreicht werden, obwohl sie zuvor vielversprechende Studienergebnisse geliefert haben. Deshalb sind die klinischen Studien so wichtig, die aktuell für mehr als 50 Impfstoffkandidaten gegen Covid-19 durchgeführt werden.

So schnell wie in dieser Pandemie wurden solche Studien allerdings noch nie durchgeführt. Zwischen Entdecken von Sars-CoV-2 Ende 2019 und einem ersten Zulassungsantrag ist ziemlich genau ein Jahr vergangen. Das bereitet vielen Menschen ein gewisses Unbehagen, was verständlich ist.

Dass das in diesem Fall so schnell gehen konnte und trotzdem nicht unbedingt unsicherer ist als andere Impfungen, lässt sich aber erklären.

Erstens: Die Art des Erregers hat der Wissenschaft einen Vorsprung verschafft. Sars-CoV-2 gehört zu den Coronaviren – einem Virentyp, der bereits seit Jahrzehnten erforscht wird. Von den anderen Coronaviren war schon bekannt, dass das Spike-Protein eine zentrale Rolle für Immunreaktionen spielt. Die wichtigste Information darüber, wo eine Impfung ansetzen sollte, mussten Forschende also nicht mehr suchen.

Zweitens: Nur weil andere Impfstoffe nach zehn Jahren zugelassen werden, wurde daran nicht unbedingt ein Jahrzehnt lang geforscht. Ein großer Teil der Impfstoffentwicklung wird mit Warten verbracht. Vor allem: Warten auf Geld. Forschende brauchen Hunderte Millionen von Euro für die Finanzierung ihrer Studien. Sie müssen Anträge schreiben, deren Bewilligung abwarten. Wenn es sich nicht gerade um einen Krankheitserreger handelt, der eine Pandemie ausgelöst hat, gibt es häufig Absagen. Das alles war im Fall der Covid-19-Impfstoffe kein Problem.

Ist das Geld einmal da, ist das Warten nicht beendet: Die Rekrutierung von Probanden kostet Zeit. Nicht immer erklären sich so viele Menschen bereit, sich mit einem neuen Wirkstoff impfen zu lassen, wie in dieser Pandemie. "Für manch andere, bereits zugelassene Impfstoffe sind die finalen klinischen Studien mit weniger Probandinnen und Probanden ausgekommen als jetzt", sagt auch Carlos Guzmán. Aktuell sind an den meisten klinischen Studien in der Phase III zwischen 20.000 und 40.000 Menschen beteiligt.

Schließlich sind da noch die finalen Schritte: Behörden nehmen sich normalerweise viele Monate Zeit, um klinische Studien zu genehmigen oder die finalen Studiendaten zu prüfen. Während dieser Pandemie ging das deutlich schneller. Die Behörden ermöglichten, dass Studienphasen zusammengelegt wurden, die normalerweise getrennt voneinander stattfinden. Und geben der Zulassung von Corona-Impfstoffen die oberste Priorität – zum Teil schauen sich Prüfbehörden die ersten Daten schon an, obwohl die finalen Studien noch gar nicht abgeschlossen sind. Und, zu guter Letzt: Lange bevor überhaupt feststeht, dass ein Impfstoff zugelassen wird, gehen die Impfstoffe bereits in die Produktion. So kann mit dem Impfen gleich begonnen werden, sobald die Zulassung da ist.

Was passiert Monate nach der Impfung?

Es ist also möglich, einen Impfstoff in kurzer Zeit zu testen, ohne dabei die wesentlichen Sicherheitschecks auszulassen. Das heißt aber nicht, dass schon alles über die Wirkung der Impfstoffe bekannt ist. Der Impfstoffforscher Carlos Guzmán spricht hierbei von "Wissenslücken", die gefüllt werden müssen: "Wir wissen noch nichts darüber, wie lange die Immunität halten wird." Damit fehle eine wichtige Information, die darüber entscheidet, wie häufig ein Mensch geimpft werden muss, sagt Guzmán.

Die zweite Wissenslücke betrifft die langfristige Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil der Impfstoffe. Die Kandidaten wurden noch nicht in allen Bevölkerungsgruppen getestet. Zur Wirkung bei einigen Hochrisikogruppen fehlen deshalb noch Informationen.

Abgesehen von den üblichen Impfnebenwirkungen wurde aus den laufenden Studien noch nicht über schwere Nebenwirkungen berichtet. Entwickelt ein Teilnehmer oder eine Teilnehmerin schwere Symptome während einer Studie, wird diese normalerweise unterbrochen und der Vorfall untersucht. Auch während der Impfstoffsuche für Covid-19 ist das schon passiert – allerdings nicht in den Studien von mRNA-Impfstoffen.

"Wir können im Moment davon ausgehen, dass schwere Nebenwirkungen nicht häufig auftreten werden", sagt Guzmán. Zumindest in den ersten zwei Monaten nach der Impfung. Denn meist liegt die letzte Impfdosis aktuell nicht viel weiter zurück. Das sei zwar, sagt Guzmán, die Zeit, in der sich die meisten Nebeneffekte von Impfungen zeigen. Jedoch sei nicht auszuschließen, dass sich später nicht doch noch besonders seltene Nebenwirkungen zeigen.

Insofern ist eine Befürchtung korrekt: Keiner der Impfstoffe, die in den kommenden Monaten zur Zulassung streben, sind bis zur letzten Nebenwirkung untersucht. Niemand kann garantieren, dass nicht vereinzelt Menschen durch die Impfung krank werden. Das war aber auch bei anderen Impfstoffen in der Vergangenheit nicht der Fall. Es gibt besonders seltene Nebeneffekte, die einmal in 60.000 Fällen auftreten – oder nur ein paar Mal pro eine Million Impfungen, wie zum Beispiel das Guillain-Barré-Syndrom nach einer Influenza-Impfung. Solche Risiken werden oft erst bekannt, wenn der Impfstoff bereits in der Bevölkerung angewendet wird.

Für die nun anstehenden Impfungen müsse man nun abwägen, sagt der Impfstoffforscher Guzmán: "Weiter zu warten ist manchmal nicht die beste Option. Wenn eine Impfung in einer Pandemie so viele Menschenleben retten kann, ist ihr Nutzen definitiv hoch genug, um sie in der Bevölkerung zu verwenden."