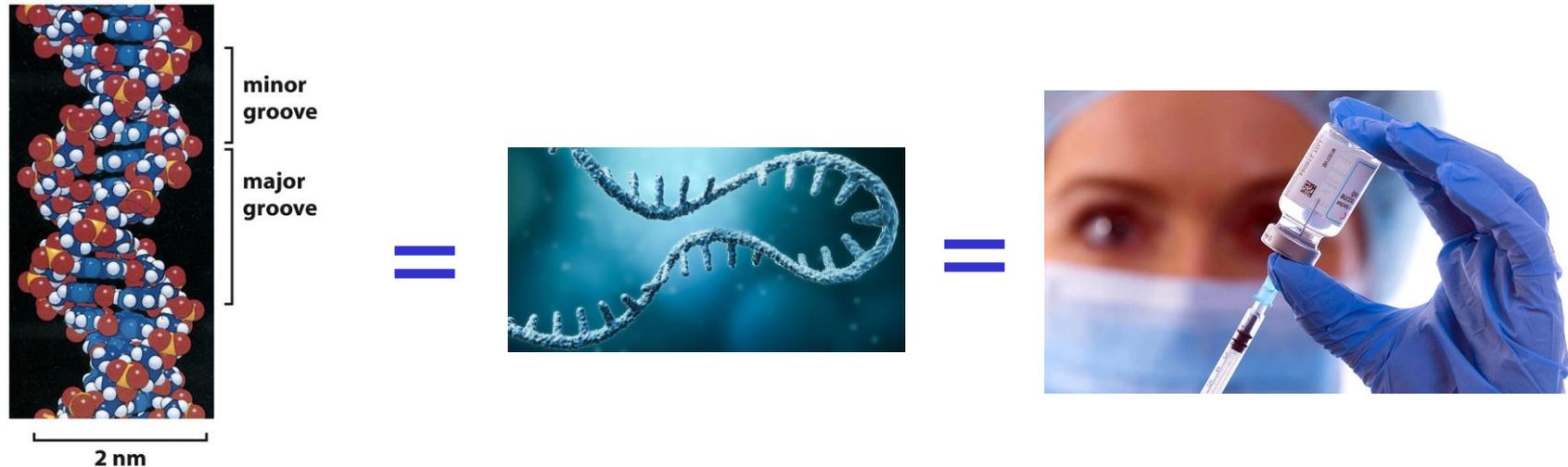


mRNA: Neue Wirkstoffe für Impfungen und Krebserkrankungen



Dozent: Prof. Dr. Werner Schiebler
WiTechWi 15. Januar 2025
Albert Einstein Schule Schwalbach

Was erwartet Sie?

- 1) Informationsfluss: DNA to RNA to Protein
- 2) mRNA als Wirkstoff: Der „mühselige“ Weg zum Erfolg
- 3) mRNA als Wirkstoff: Vorteile und Probleme
- 4) mRNA als Wirkstoff: Die Lösung der Probleme
- 5) Impfstoff Anwendungen
- 6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

Begriffsklärungen

DNA und RNA statt DNS/RNS

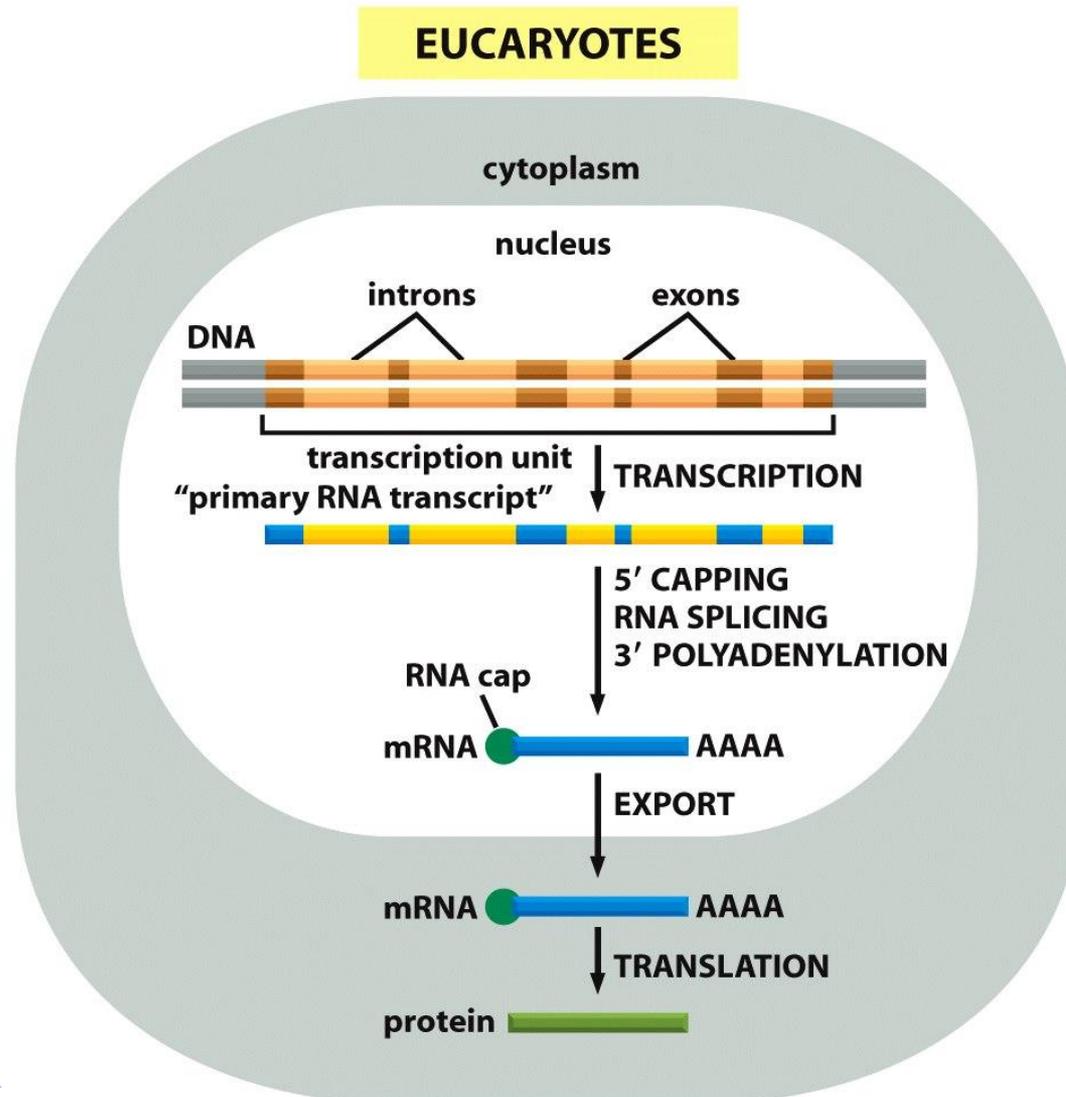
Antigen: Protein, das von einem Antikörper erkannt wird

Neo-Antigen: Neu auftretendes Protein (zB. Bei einem Tumor)

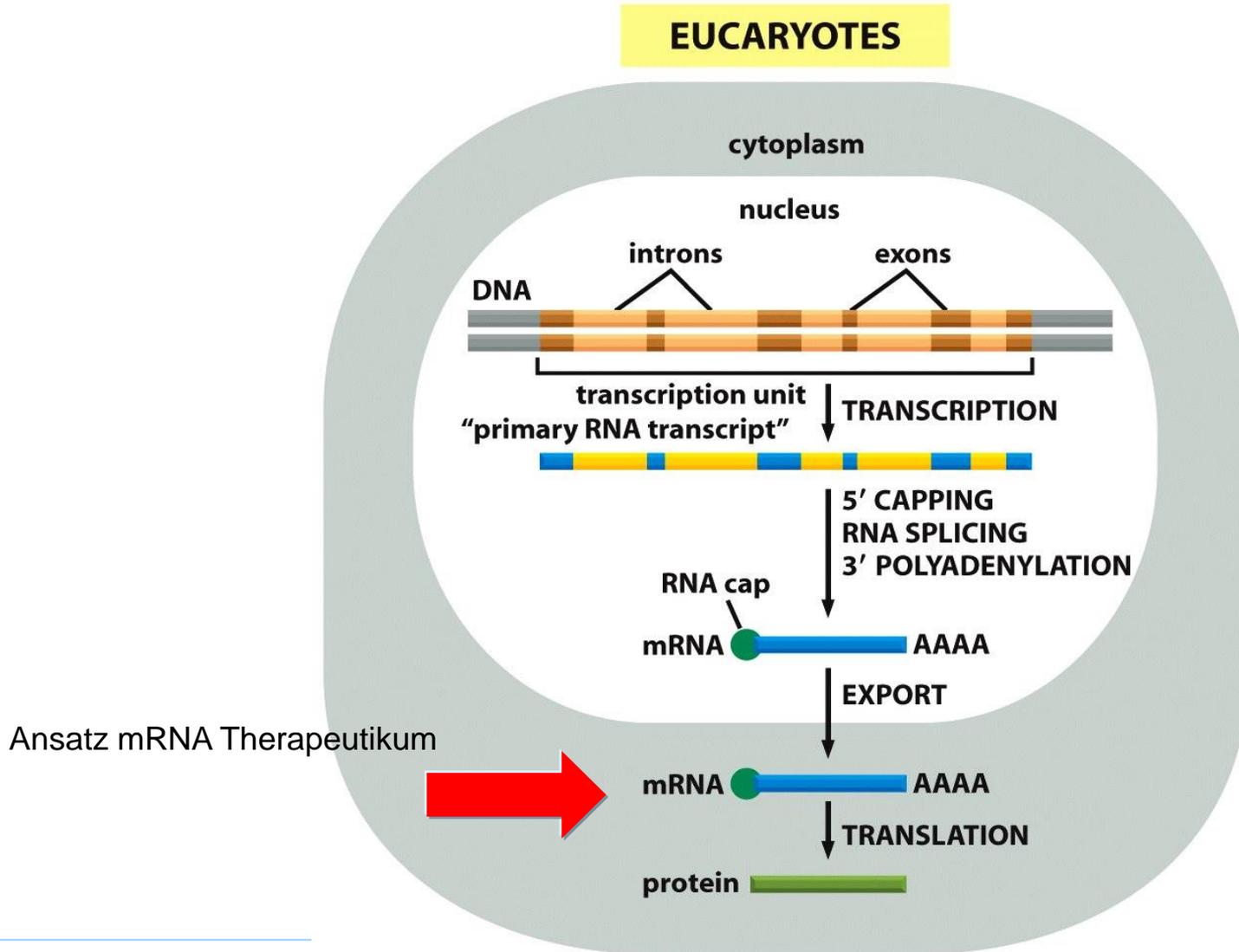
Genexpression: Basensequenz, die in der Zelle als Protein erscheint
i.e. ein Gen wird exprimiert)

Rezidiv: Nach Behandlung/Entfernung eines Tumors das
Wiedererscheinen des Tumors

1) Informationsfluss: DNA zu RNA zu Protein

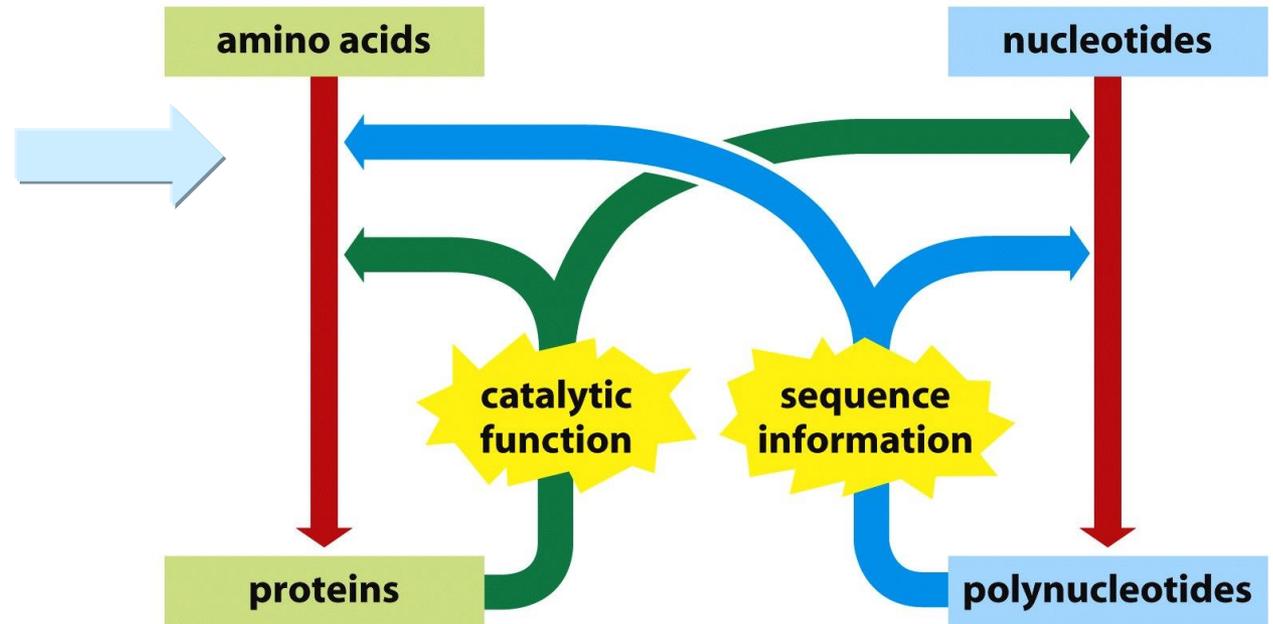


1) Informationsfluss: DNA zu RNA zu Protein



1) Informationsfluss: DNA zu RNA zu Protein

Translation



2) mRNA als Wirkstoff: Der „mühselige“ Weg zum Erfolg

1956/1961

Entdeckung/Beschreibung des mRNA Moleküls

Volkin und Astrachan (1956), Gros, Jacob und Monod (1961)

1987

26 Jahre

Nutzung einer extrazellulären mRNA zur gezielten Expression eines Proteins in einer Zelle

Robert Malone (1987)

2020

33 Jahre

Zulassung von mRNA als Wirkstoff (Impfung)

BioNTech/Pfizer; Moderna

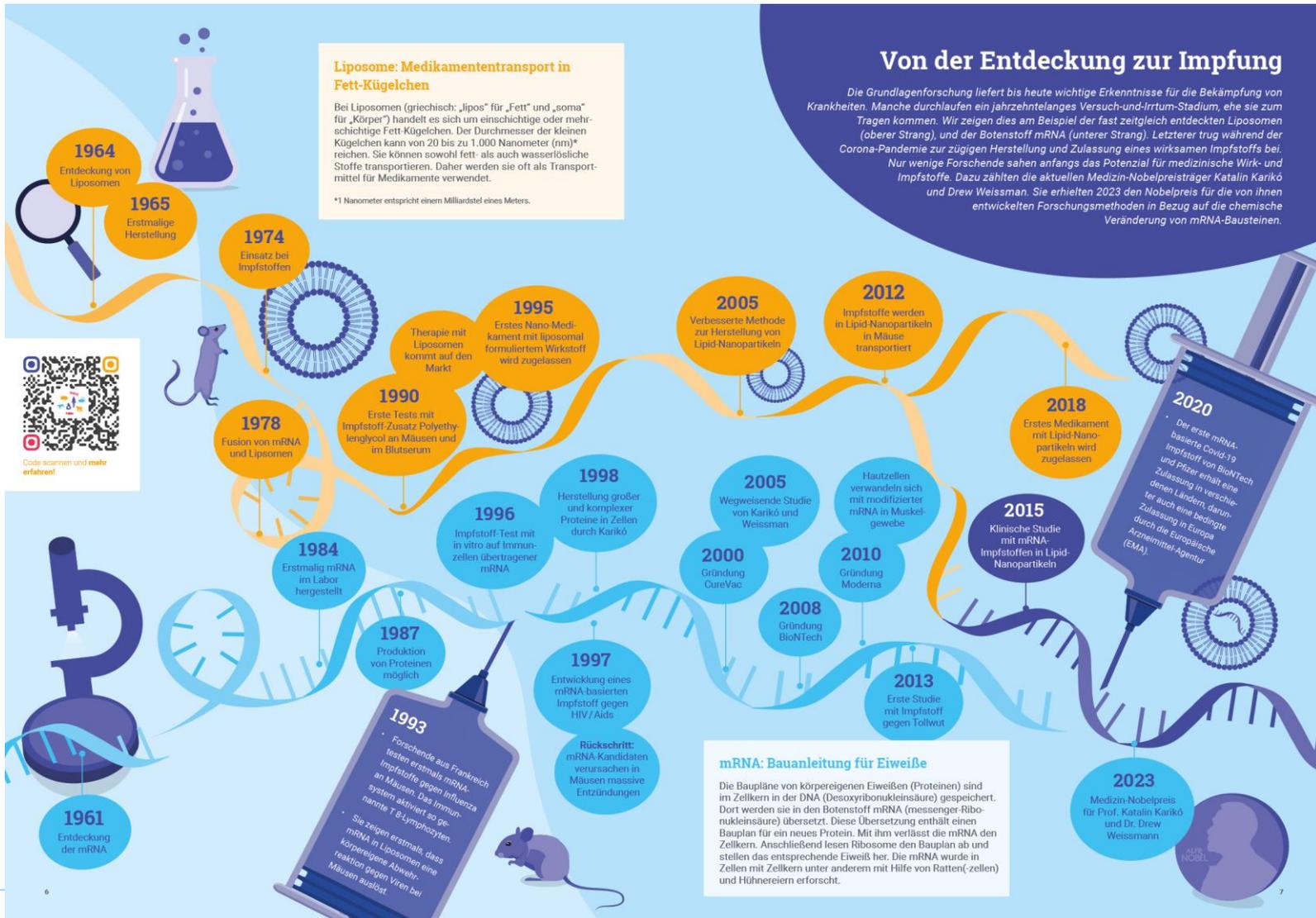
2) mRNA als Wirkstoff: Der „mühselige“ Weg zum Erfolg

Warum dauert das so lange?

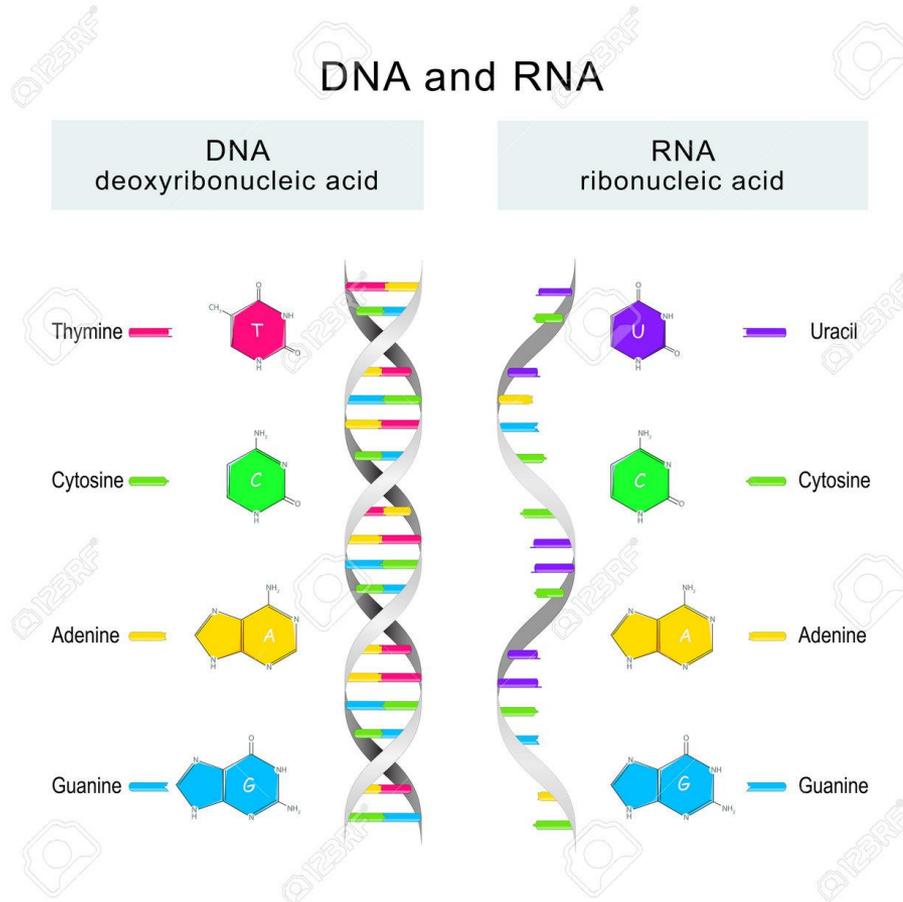


mRNA: Neue Wirkstoffe für Impfungen und Krebserkrankungen

2) mRNA als Wirkstoff: Der „mühselige“ Weg zum Erfolg



2) mRNA als Wirkstoff: Der „mühselige“ Weg zum Erfolg



RNA ist wesentlich instabiler als DNA!

3) mRNA als Wirkstoff: Vorteile und Probleme

Vorteile:

Direkte Wirkung in der Zelle (keine „Genetik“ im Zellkern)
Kein DNA-Mutationsrisiko (keine DNA-Rekombination)
Zeitlich begrenzte Wirkung (hoher RNA-Turnover in der Zelle)
Einfachere Kodierung/Expression komplexer Proteine

Nachteile:

Schwierige Synthese RNA
Instabilität der RNA
Hohe Immunogenität (Humanes Immunsystem)
Kein direkter Zugang ins Zellinnere (Cytosol)

3) mRNA als Wirkstoff: Vorteile und Probleme

50 Jahre Forschung von Hunderten von Wissenschaftlern unter zum Teil sehr schwierigen Bedingungen waren nötig, alle Hindernisse auf dem Weg zum mRNA Wirkstoff aus dem Weg zu räumen:

Rekombinante DNA Technologie lange Zeit dominant
Kaum Förderung RNA-Forschung zu möglichen Anwendungen
Keine Anerkennung nach Erreichen wichtiger „Milestones“



Drew Weissman Katalin Kariko



Pieter Cullis



Robert Malone



Steve Bancel



Ugur Sahin

Özlem Türeci

4) mRNA als Wirkstoff: Die Lösungen der Probleme

1) Synthese:

Klassische DNA Synthese und Vervielfältigung (Plasmide/E.coli) gefolgt von „in Vitro“ RNA Synthese mit DNA abh. RNA Polymerase

2) Instabilität:

Verpackung in Lipid-Nanopartikeln, „Capping“

3) Immunogenität:

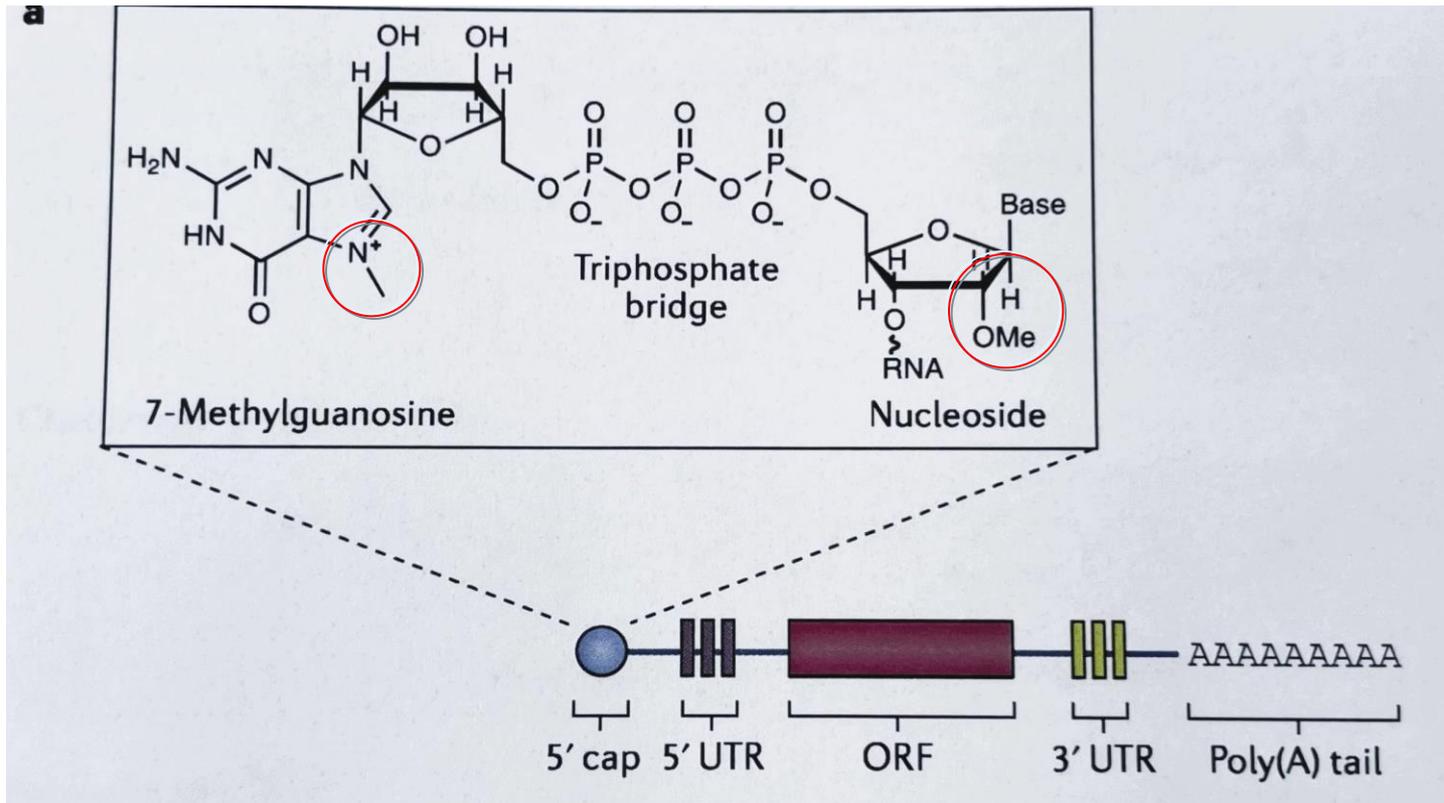
Verwendung von modifizierten Basen (zB. Pseudouridin)

4) Zugang ins Zell-Innere:

Verpackung in Lipid-Nanopartikel mit spezifischen ionisierbaren Lipiden

4) mRNA als Wirkstoff: Die Lösungen der Probleme

Die mRNA Wirkstoff-Struktur: Eine kleine Nanomaschine

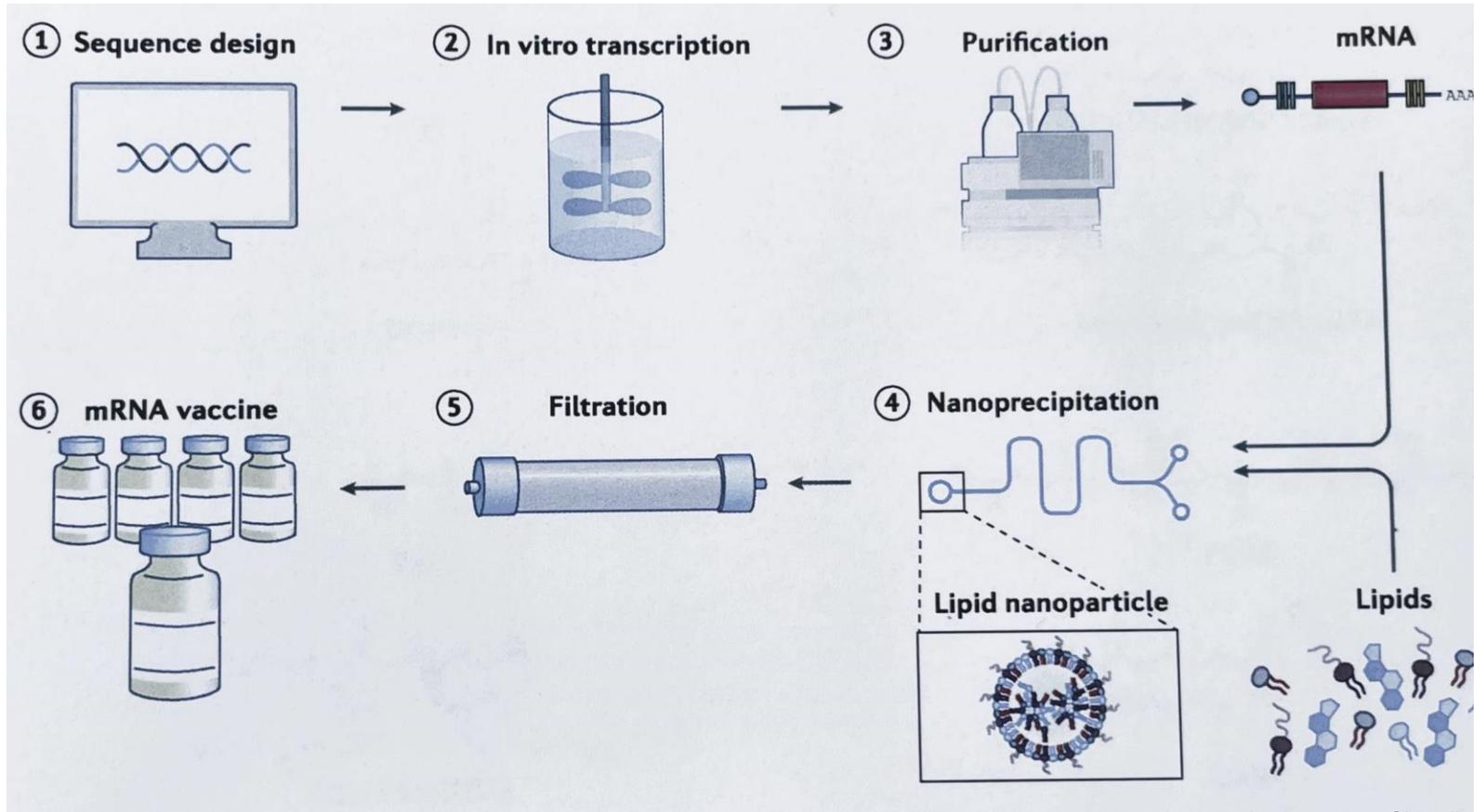


UTR: Untranslated Region

ORF: Open Reading Frame (Proteinkodierung)

4) mRNA als Wirkstoff: Die Lösungen der Probleme

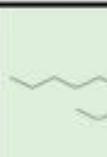
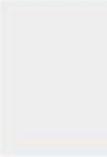
Das mRNA Wirkstoff-Herstellungsverfahren: Eine Logistik-Meisterleistung

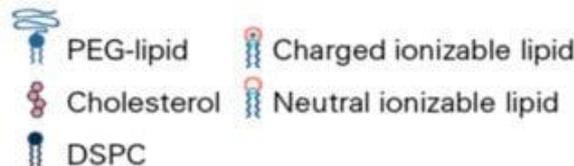
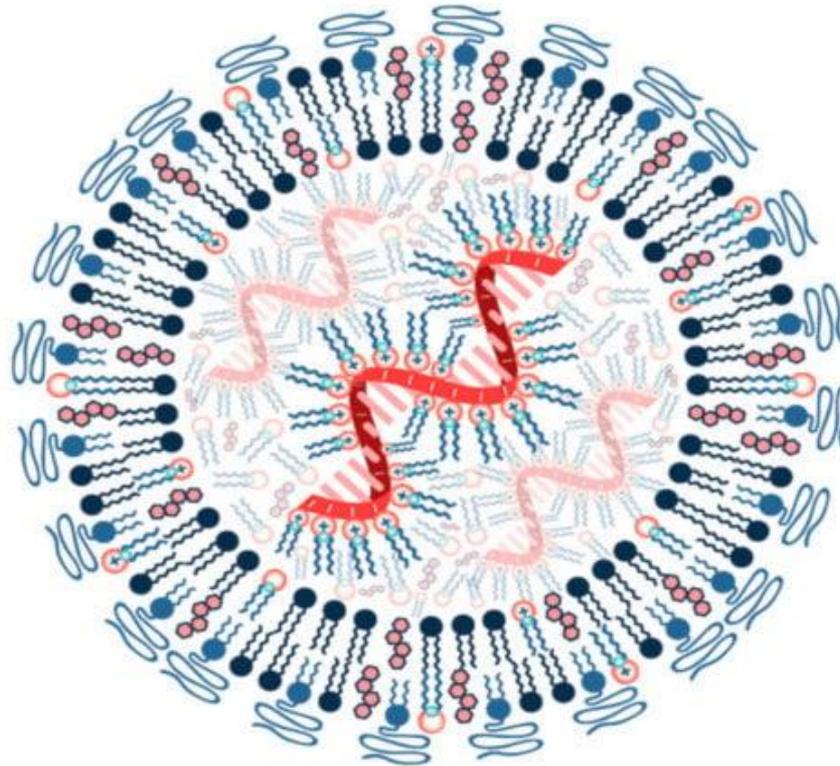


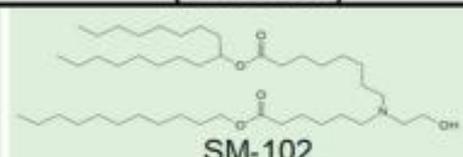
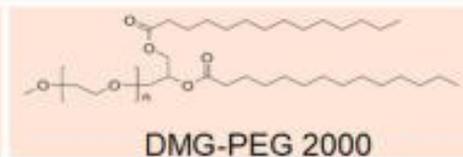
Chaudhary, Weissman
and Whitehead Nature
Reviews 2021

4) mRNA als Wirkstoff: Die Lösungen der Probleme

Die mRNA Wirkstoff-Verpackungslipide: Molekül-Kosmetik vom Feinsten

Drug (Company)	
Ionizable lipids	
Phospholipids	
Cholesterol	
PEG-lipids	
Molar ratios	50 : 10 : 38.5 : 1.5



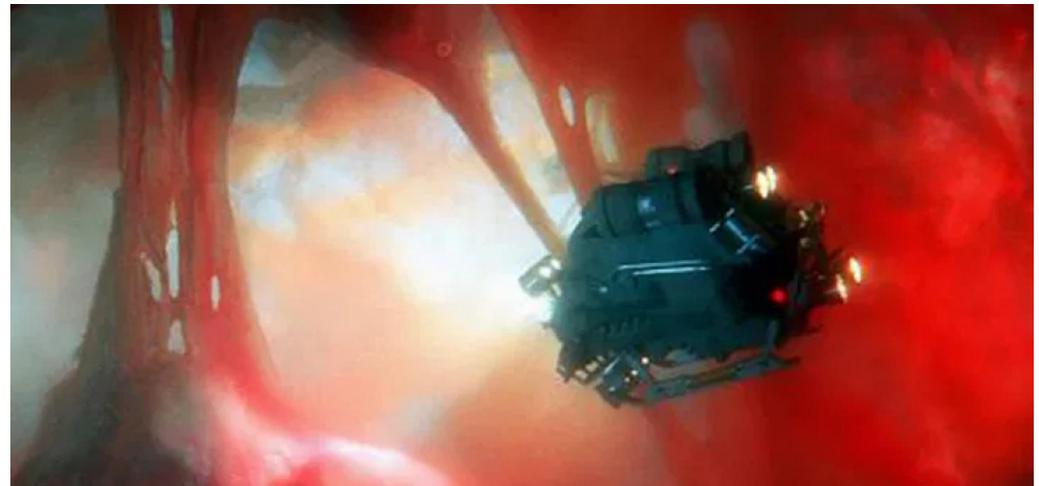
mRNA 1273 (Moderna)	
	SM-102
	
	DMG-PEG 2000
Molar ratios	50 : 10 : 38.5 : 1.5

Chaudhary, Weissman and Whitehead Nature Reviews 2021

4) mRNA als Wirkstoff: Die Lösungen der Probleme



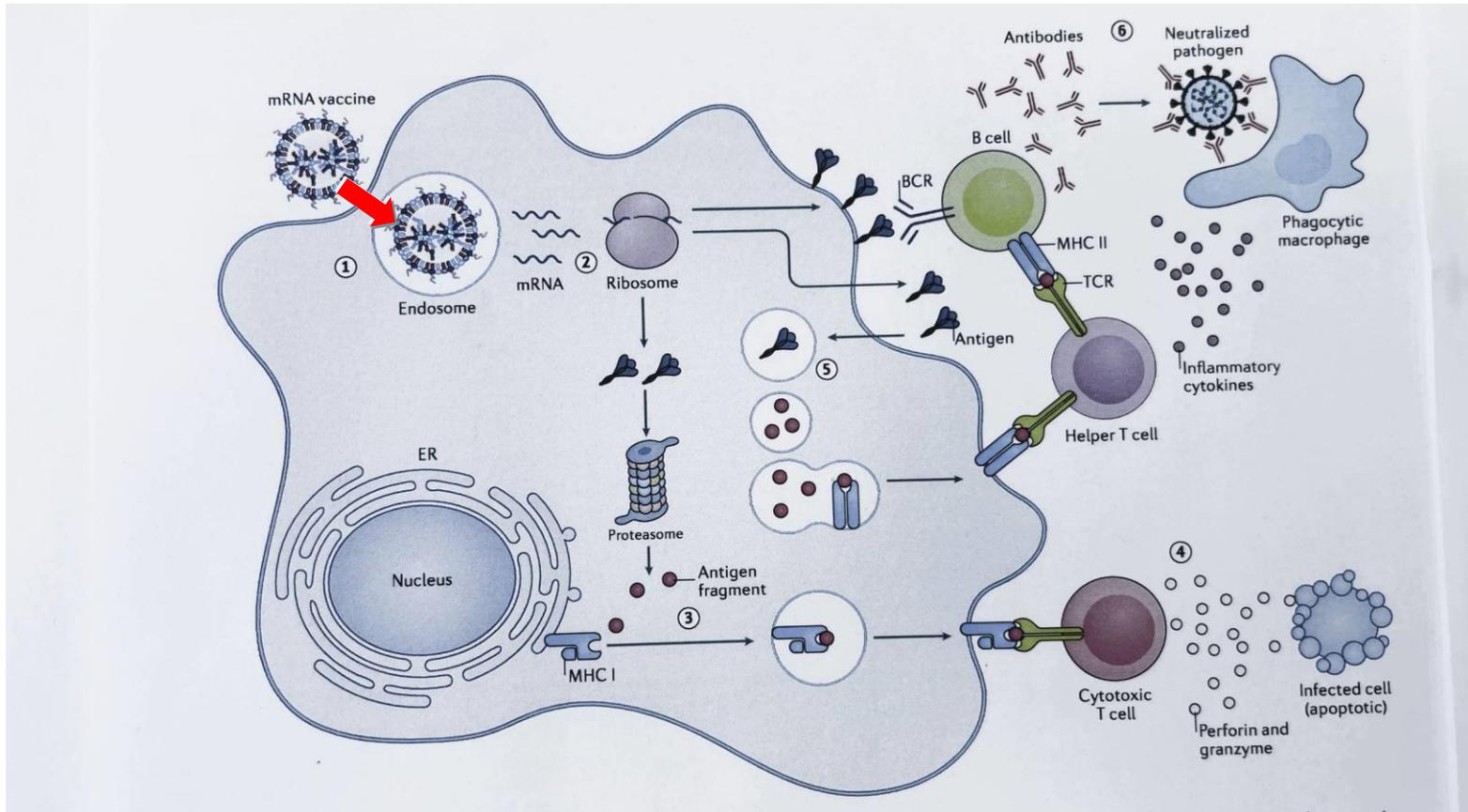
Fast eine wahrgewordene Vision...



<https://de.123rf.com/>

4) mRNA als Wirkstoff: Die Lösungen der Probleme

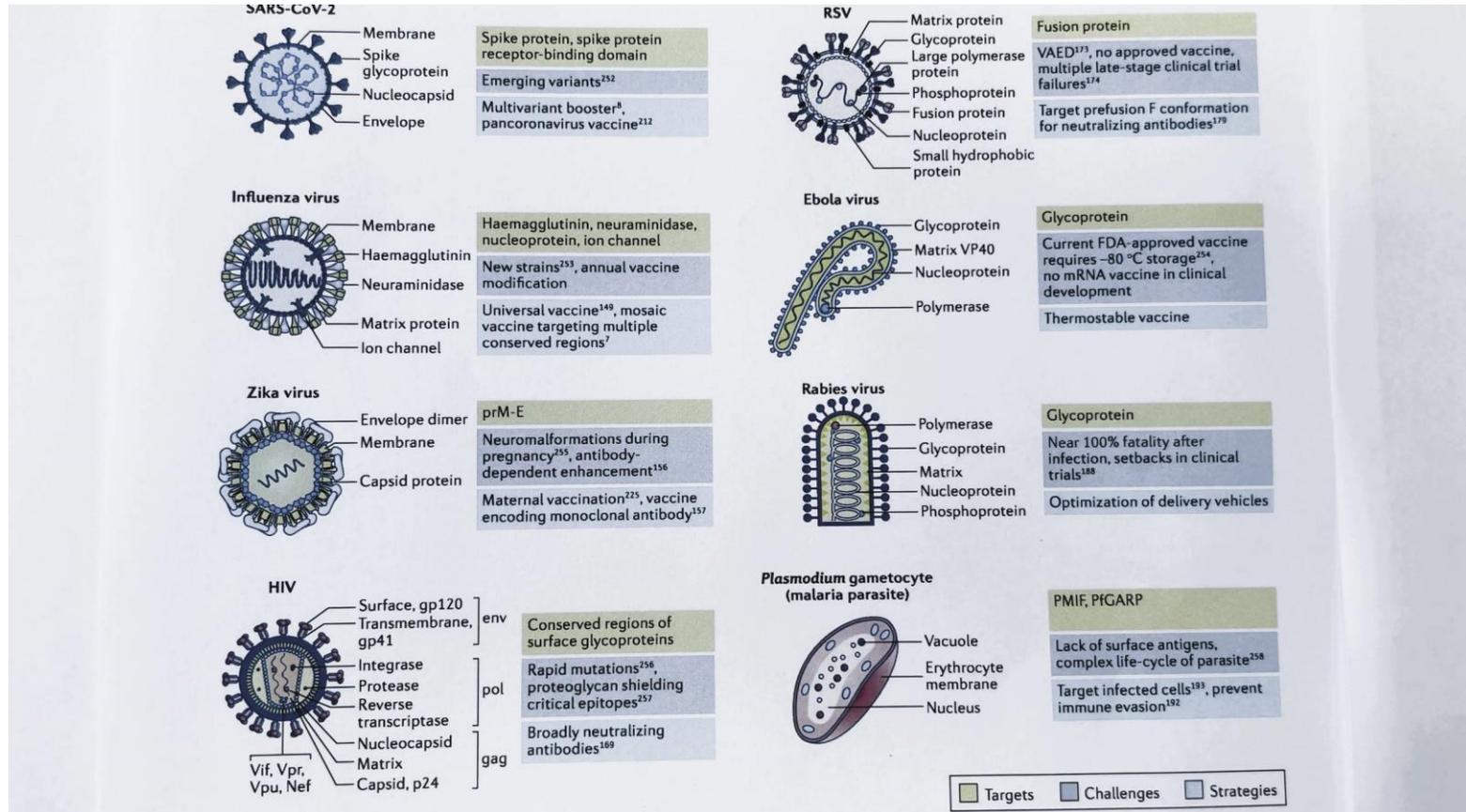
Die mRNA Wirkstoff Wirkung: Synthetische Zellbiologie nach Naturvorbild



Chaudhary, Weissman and Whitehead Nature Reviews 2021

5) mRNA Impfstoff Anwendungen

mRNA Impfstoffe in verschiedenen Stadien der Entwicklung



5) mRNA Impfstoff Anwendungen

mRNA Impfstoffe in verschiedenen Stadien der Entwicklung

1) SARS-CoV-2	Marktzulassung
2) Influenza	Phase 1/2
3) Cytomegalovirus	Phase 2
4) Resp. Syncytial Virus (RSV)	Phase 1
5) Tollwut	Phase 1
6) Zika Virus	Phase 1
7) Chikungunya Virus	Phase 1

Firmen: BioNTech, Moderna, CureVac, GSK, Sanofi, Pfizer

[VfA Info](#)

6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

Die mRNA Wirkstoffe erlauben neue Ansätze in der Tumorthherapie:

Stichworte:

„Impfung gegen den Tumor“

„Individualisierte Tumorbehandlung“

Beispiel BioNTech

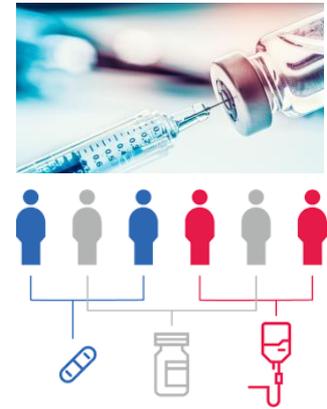
Innovative Ansätze bei der Tumorbehandlung mit mRNA

Impfansatz:

- 1) FixVac
- 2) iNeST

Alternative rekombinante Proteine:

- 1) RiboMap
- 2) RiboCytokine
- 3) Intratumorale Immuntherapie

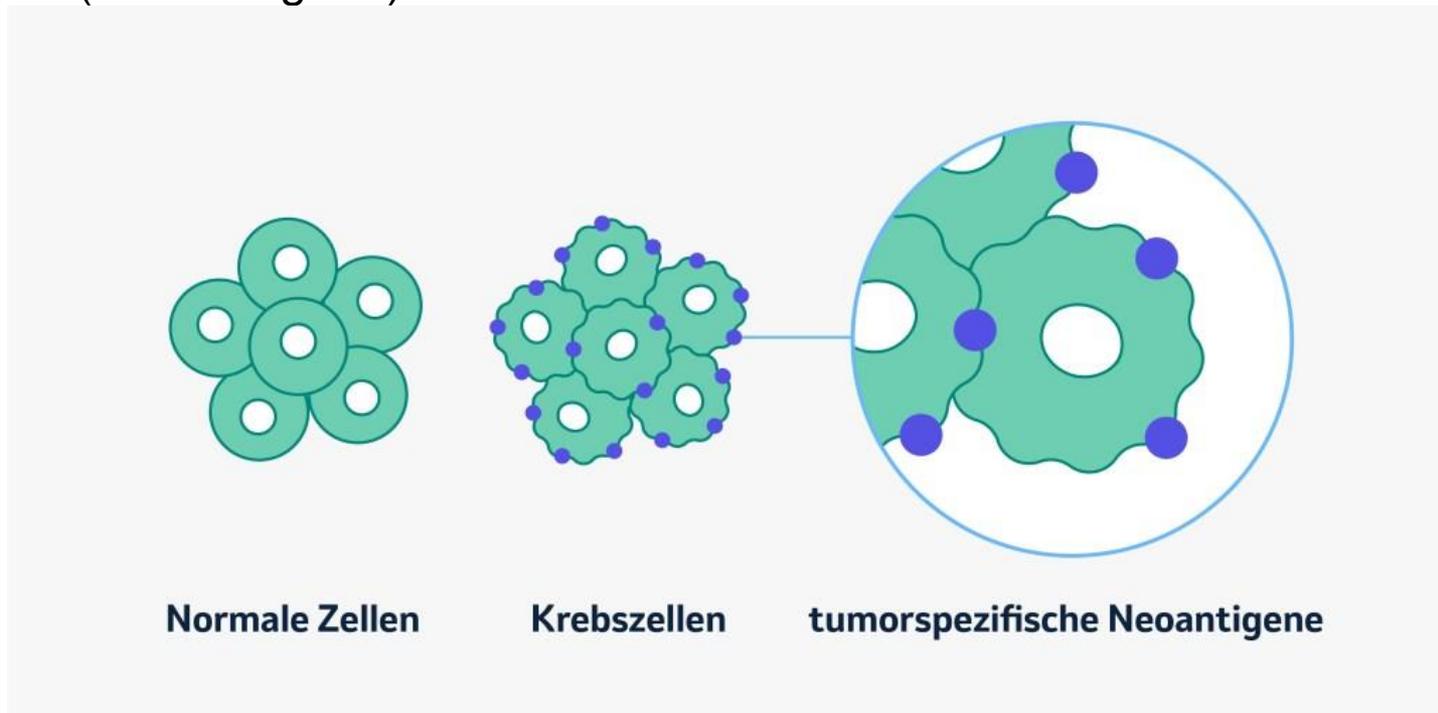


BioNTech Website

6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

Notwendige Voraussetzung mRNA Impf-Therapie:

Tumorspezifische(s) Antigen(e) auf der Oberfläche der Tumorzellen
(Neo-Antigene)



MSD

6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

1) FixVac (FixCombinationVaccine) Ansatz:

Auswahl häufig vorkommender Neoantigene bei bestimmten Tumoren
Kodierung dieser Neoantigene auf mRNA (auch mehrere Antigene!)
Injektion und Stimulation Immunsystem

Beispiel:



BNT 111

Kombination 4 häufig auftretender Neoantigene bei Malignem Melanom
Stadium: Erfolgreiche Phase 2

Besonderheiten:

BNT 111 wird mit PD1 Inhibitor gegeben

Ziel (Klinischer Endpunkt) Unterdrückung eines Rezidivs ist erreicht

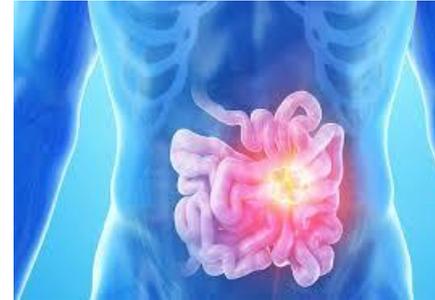
6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

2) iNeST (individualisierte Neoantigen-spezifische Immunotherapie):

Auswahl Patienten-spezifischer Neoantigene (Tumorpatient)

Kodierung dieser Neoantigene auf mRNA

Injektion und Stimulation Immunsystem



Beispiel:

BNT 122/RO 7198457

Individualisierte Neoantigene bei Darmkrebspatienten nach Entfernung des Primär-Tumors und Nachbehandlung, aber fortschreitender Präsenz von Krebszellen

Stadium: Beginn Phase 2

Besonderheiten:

Ziel (Klinischer Endpunkt) Unterdrückung eines Rezidivs

6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

Zukünftige Entwicklungen personalisierter Krebsimpfungen mit mRNA:

Deep Learning KI Modelle zur Vorhersage hochimmunogener Neoantigene

Entwicklung optimaler mRNA Neoantigen Mischungen
(n= 10+ !)

Nutzung selbstreplizierender mRNA (RNA Polymerase wird mitkodiert)

Weitere Lipidnanopartikel Optimierungen (Zellspezifität)



6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

3) RiboMap:

Produktion spezifischer Antikörper über mRNA (mono- oder bispezifisch)
Alternative zu klassischen monoklonalen Antikörpern

4) RiboCytokine:

Produktion spezifischer Cytokine zur Regulation von Immunprozessen

5) Intratumorale Immuntherapie:

Produktion von generellen immunmodulierenden Proteinen

6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

Fazit bisher:

Aufgrund der raschen Entwicklung der SARS-CoV-2 Impfstoffe hat sich die mRNA Plattform in der Pharmawelt / bei den Zulassungsbehörden etabliert

Erste Anwendungen in der mRNA Krebstherapie (Impfansatz) fokussieren sich nicht auf eine Therapie von soliden Tumoren, sondern auf die Bekämpfung von Rezidiven bzw. Metastasen

Ein wichtiger Teil der mRNA Krebs Behandlung (Impfansatz) ist die Blockade der Tumor-induzierten Immunsystemunterdrückung durch gleichzeitige Gabe von PD-1 Inhibitoren

6) Neue Wege in der Tumorbehandlung

Die mRNA Wirkstoff Forschung und Entwicklung steht noch am Anfang

Die Wirkstoffklasse mRNA stellt einen weiteren Meilenstein dar in der Geschichte der Medizin bis hin zur individualisierten Krebstherapie



Ich freue mich auf Ihre Fragen

Quellenangaben

Verwendete Haupt-Quellen:

mRNA Vaccines for Infectious Diseases: Principles, Delivery and Clinical Translation

N.Chaudhary, D.Weissman, K.A.Whitehead Nature Reviews 20, Nov. 2021, 817-838

The Tangled History of mRNA Vaccines

E.Dolgin Nature 567, Sept. 2021, 318-324

How Customized RNA Vaccines Might Halt Cancer

E.Dolgin Nature 630, June 2024, 290-292

Tobias Wachtel, BioNTech

Personal Communication

BioNTEch website