

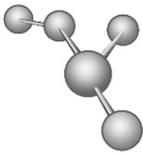
Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König

MMD GmbH & Co. KG, Magdeburg

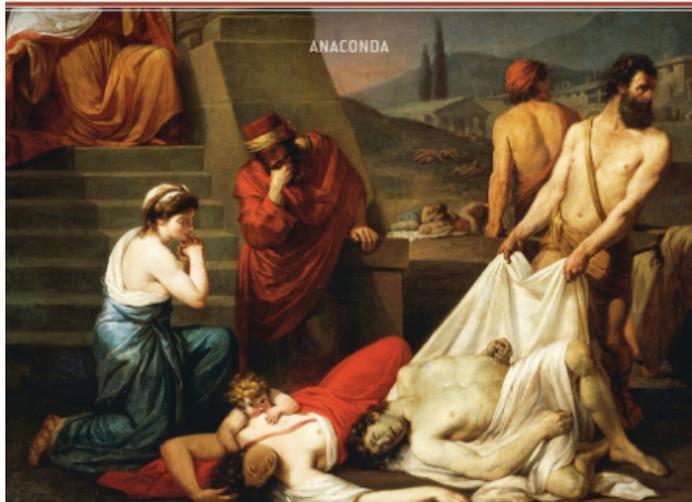
***DIE BEVORZUGTE GEGENMAßNAHME IM
PANDEMIEFALL: MRNA-TECHNOLOGIE***



Lepra	Milzbrand (Anthrax)	Tuberkulose	Cholera
Diphtherie	Wundinfektionen (Tetanus, Gasbrand, Kindbettfieber)	Ruhr und Typhus	Pest
Malaria	Pocken	Tollwut	Gelbfieber
Influenza	Geschlechtskrankheiten	Fleckfieber	Schlafkrankheit

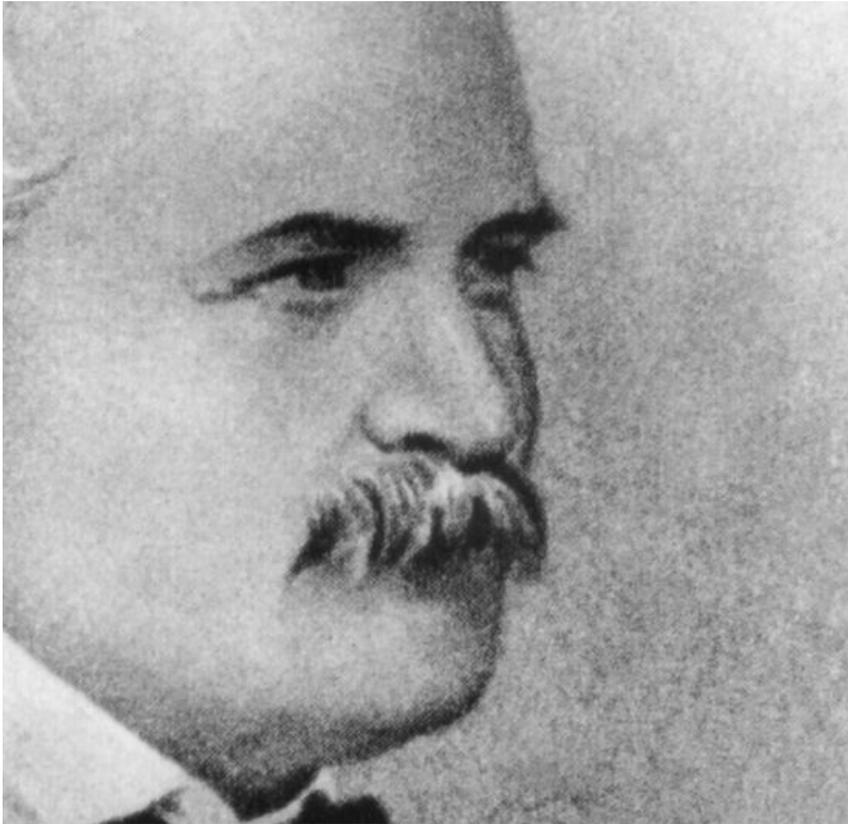


DIE GESCHICHTE DER SEUCHEN



Vom 17. bis zum 19. Jahrhundert waren einige Pestdoktoren in Europa in charakteristischer Kleidung mit einer unverwechselbaren Schnabelmaske unterwegs. Sie wurden zum Sinnbild für die Pestärzte, die die Kranken behandelten.

Ignaz Semmelweis 1847



Händedesinfektion



Insektenschutz

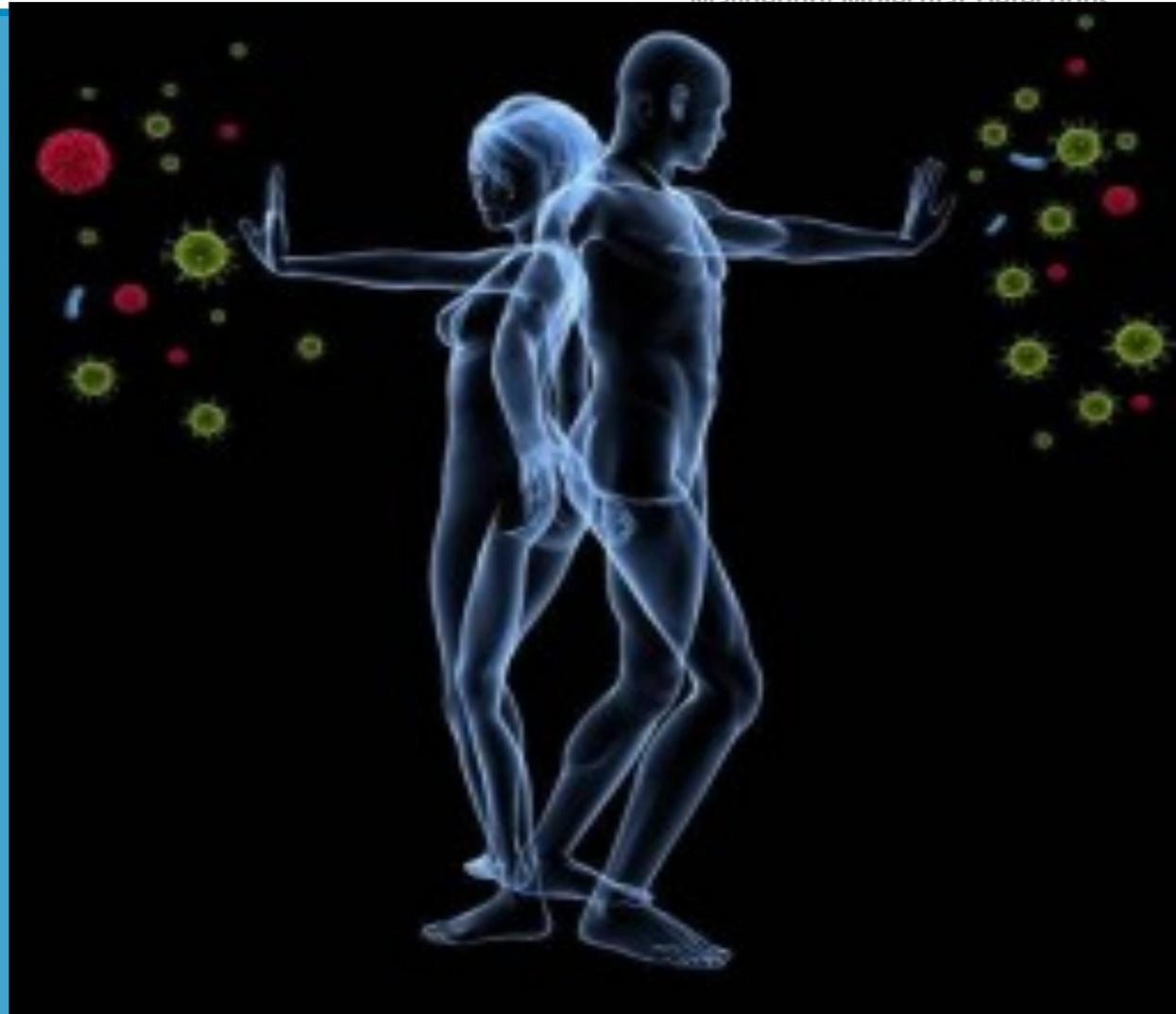


Insektenschutz



TÜV; 05. Mai 2022 Linda Roy© Jonathan Kemper via Unsplash

IMMUNSYSTEM

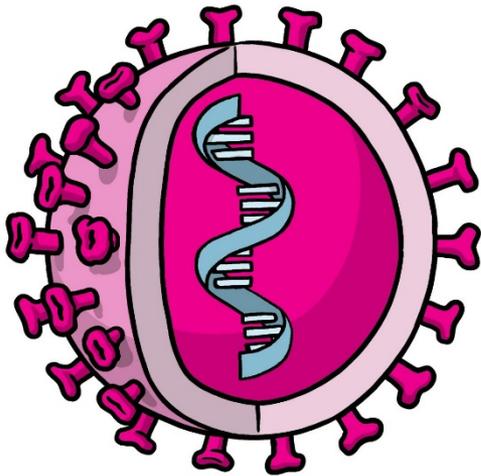




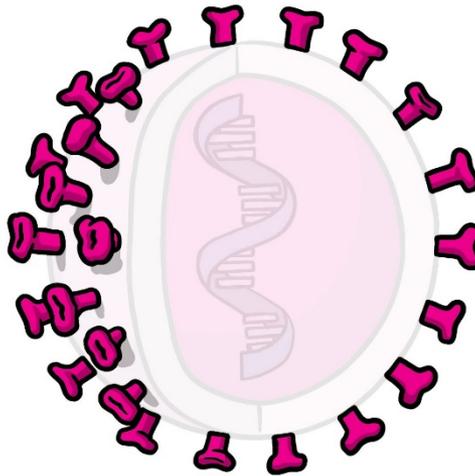
Schutz vor Infektionen - Edward Jenner – Kuhpockenimpfung 1796

Am 14. Mai 1796 impfte er den 8-jährigen [James Phipps](#) mit Kuhpocken- oder Vacciniaviren, die er einer Kuhpockenpustel aus der Hand der an Kuhpocken erkrankten Milchmagd Sarah Nelmes entnommen hatte. Etwa sechs Wochen später, am 1. Juli 1796, variolierte Jenner den Jungen mit Pockeneiter; er erwies sich als immun.

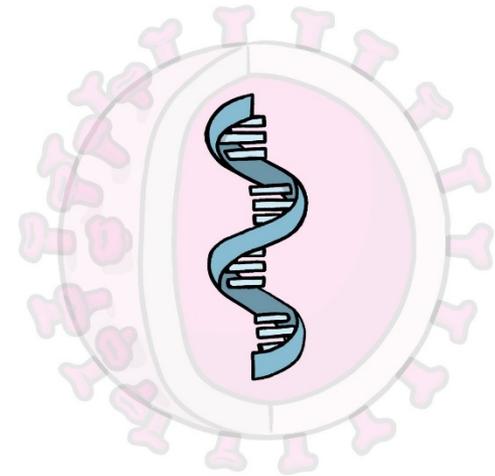




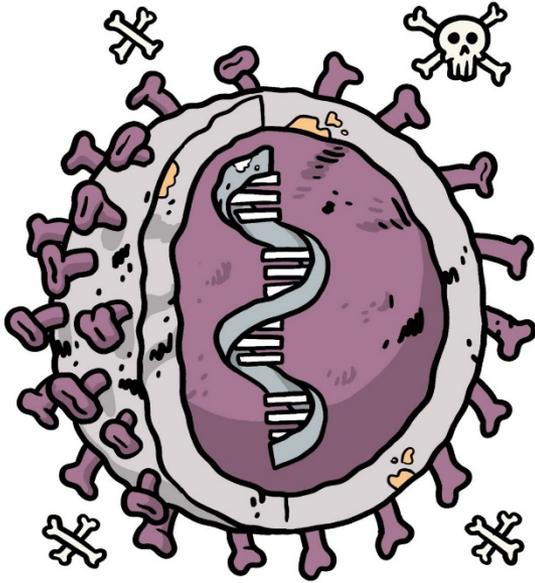
Das gesamte Virus



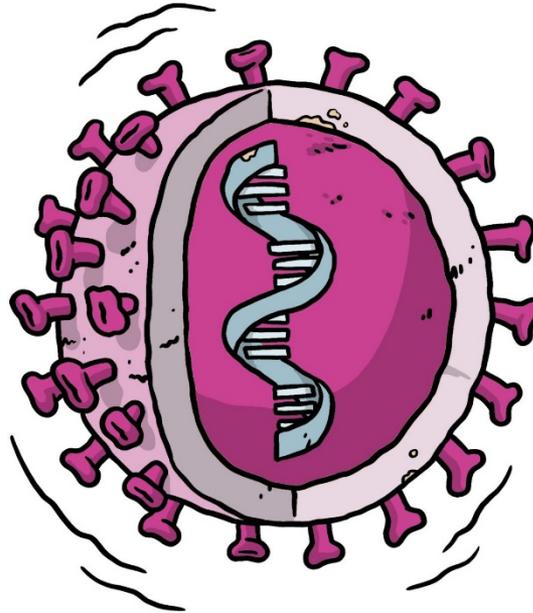
Teile des Virus



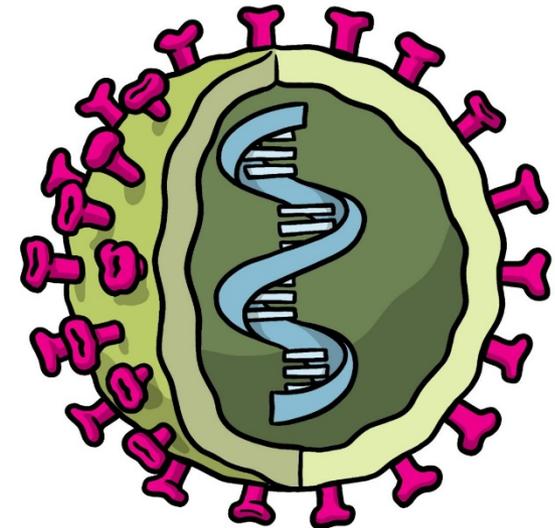
Das genetische Material



inaktiviert

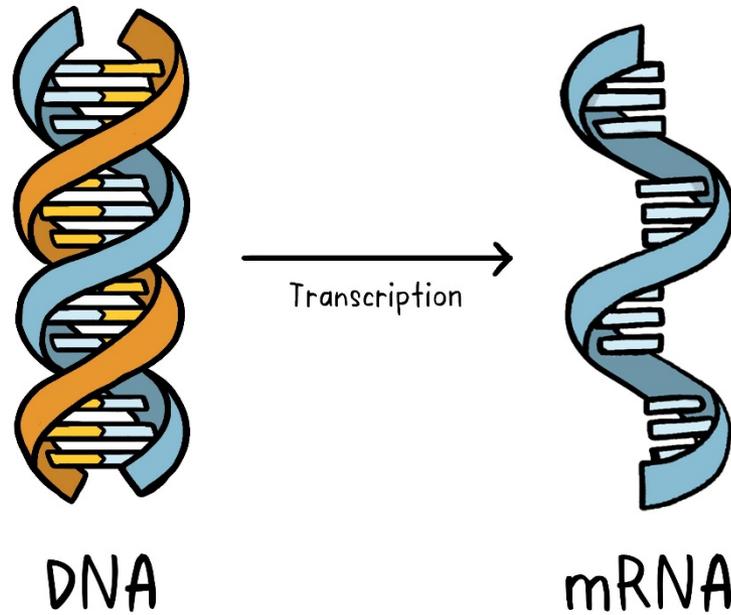


abgeschwächt



Viraler Vektor

Immunisierungsstrategien der genetische Ansatz (Nukleinsäure)



Verschiedene Arten von Impfstoffen

- Pollard, A.J., Bijker, E.M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* **21**, 83–100 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
Toxoid		Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)
Outer membrane vesicle	 Pathogen antigen Gram-negative bacterial outer membrane	Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)
Protein-polysaccharide conjugate	 Polysaccharide Carrier protein	<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (<i>H. influenzae</i> type b)
Viral vectored	 Viral vector Pathogen gene Viral vector genes	Ebola	2019 (Ebola)
Nucleic acid vaccine	 DNA RNA Lipid coat	SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
Bacterial vectored	 Pathogen gene Bacterial vector	Experimental	–
Antigen-presenting cell	 Pathogen antigen MHC	Experimental	–

Die bevorzugte Gegenmaßnahme im Pandemiefall:

VORTEILE VON MRNA IMPFSTOFFEN

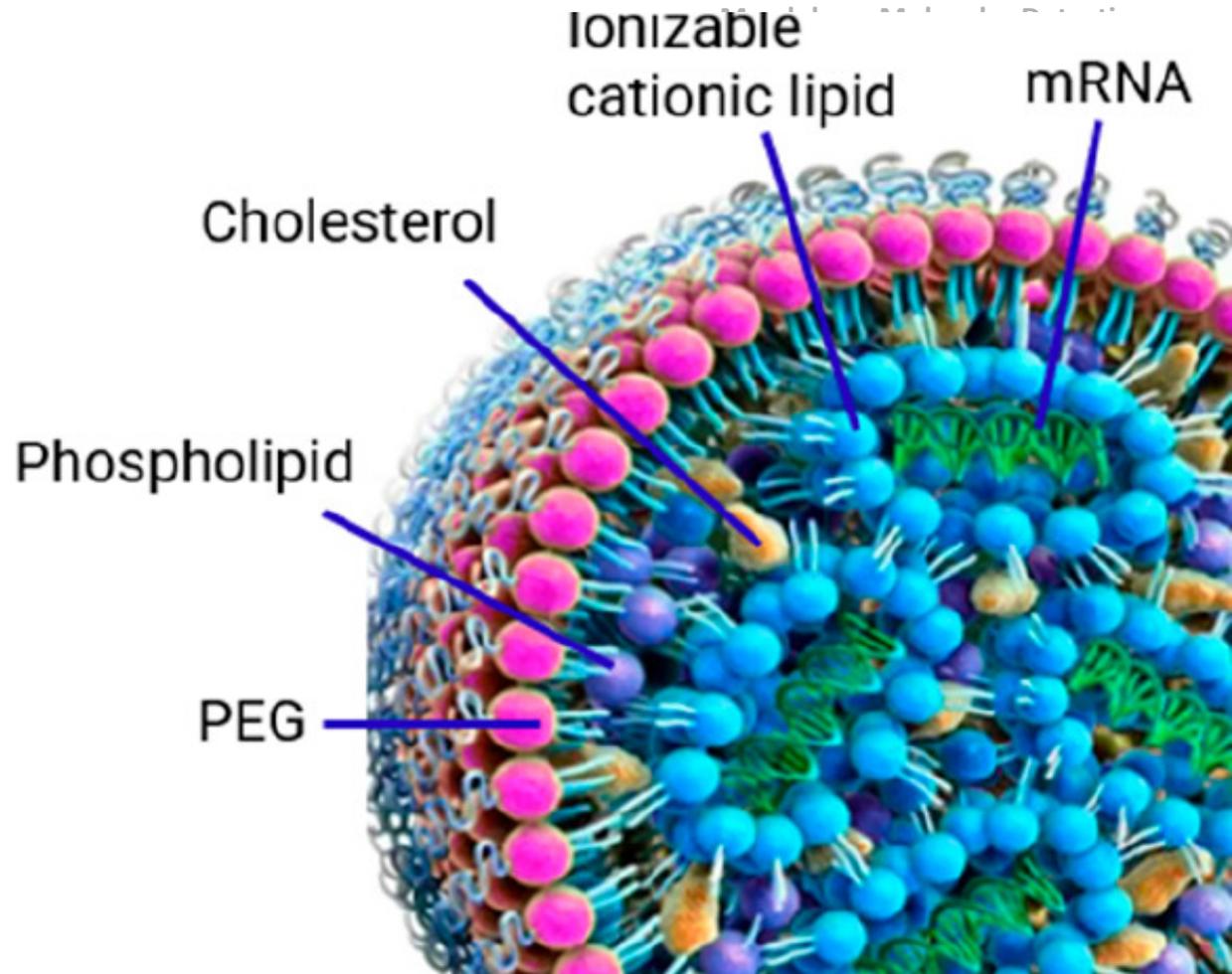
- ...gegenüber konventionellen Vollimpfstoffen, Impfstoffen aus Untereinheiten, DNA-basierten Impfstoffen,
 1. Fähigkeit zur schnellen Entwicklung,
 2. schnelle Skalierung über einen kurzen Zeitraum sowie eine kostengünstige Herstellung aufgrund der hohen Ausbeuten
 3. zellfreie in-vitro-Transkriptionsmethoden (IVT), die die bakterielle Kontamination stark reduzieren
 4. kein Risiko einer genomischen Integration und eine unvorhersehbare Langzeitexpression (im Gegensatz zu DNA-basierten Impfstoffen)

mRNA Impfstoff

HERAUSFORDERUNGEN

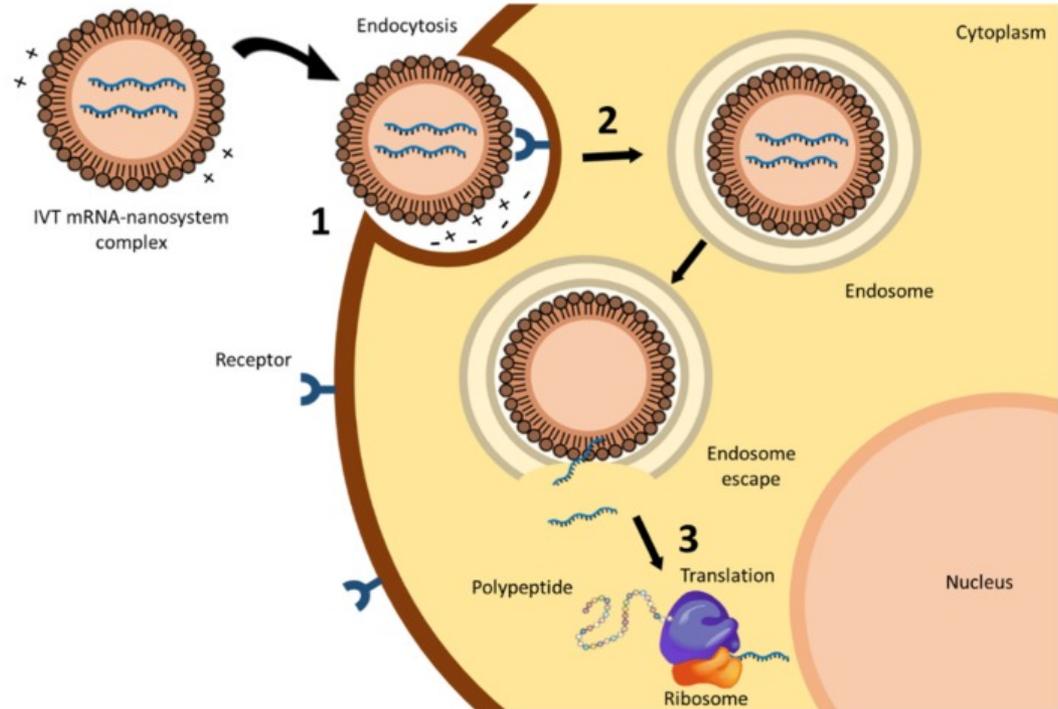
LNPs - Lipidnanopartikel

- Zhang X, Li Y, Zhou Z. Lipid Nanoparticle-Based Delivery System-A Competing Place for mRNA Vaccines. ACS Omega. 2024 Jan 30;9(6):6219-6234. doi: 10.1021/acsomega.3c08353. PMID: 38371811; PMCID: PMC10870384.



LNPs

Gómez-Aguado I, Rodríguez-Castejón J, Vicente-Pascual M, Rodríguez-Gascón A, Solinís MÁ, Del Pozo-Rodríguez A. Nanomedicines to Deliver mRNA: State of the Art and Future Perspectives. *Nanomaterials* (Basel). 2020 Feb 20;10(2):364. doi: 10.3390/nano10020364. PMID: 32093140; PMCID: PMC7075285.

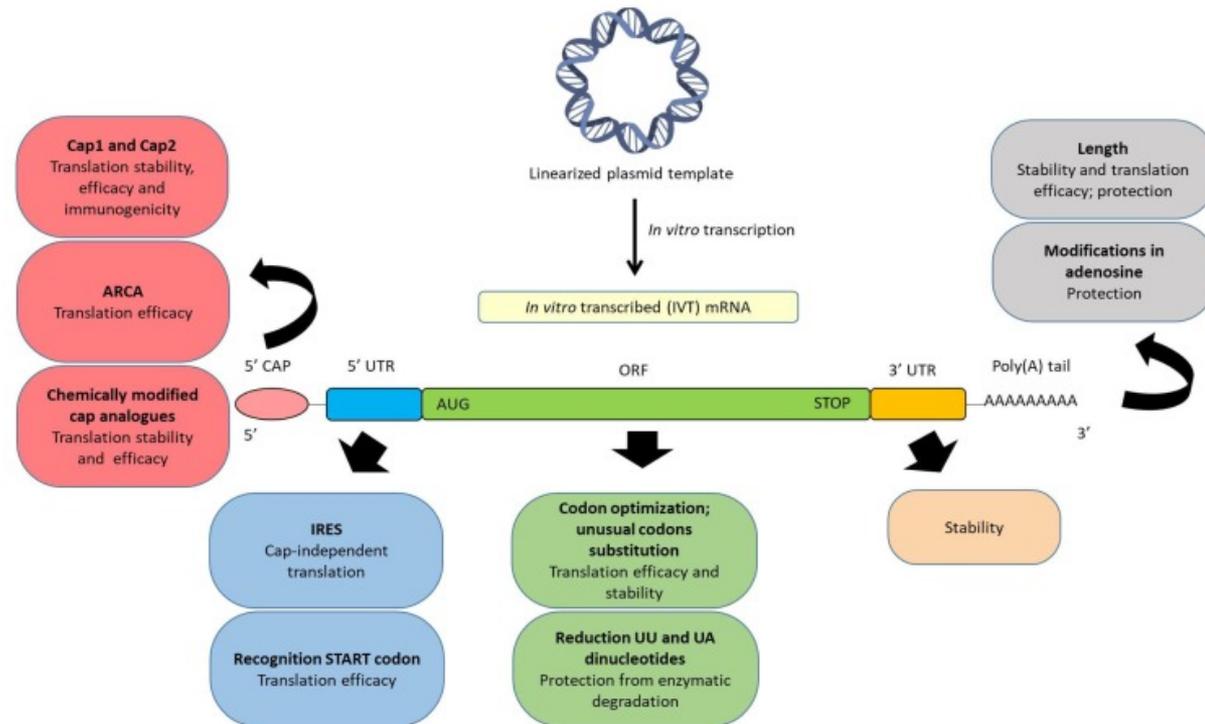


Morais P, Adachi H, Yu YT. The Critical Contribution of Pseudouridine to mRNA COVID-19 Vaccines. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Nov 4;9:789427. doi: 10.3389/fcell.2021.789427. PMID: 34805188; PMCID: PMC8600071.

Pseudouridine

– Repräsentatives Schema der IVT-mRNA-Struktur und ihrer wichtigsten Modifikationen zur Verbesserung der Wirksamkeit und Stabilität sowie zur Verringerung der Immunogenität.

– doi: 10.3390/nano10020364. PMID: 32093140; PMCID: PMC7075285.



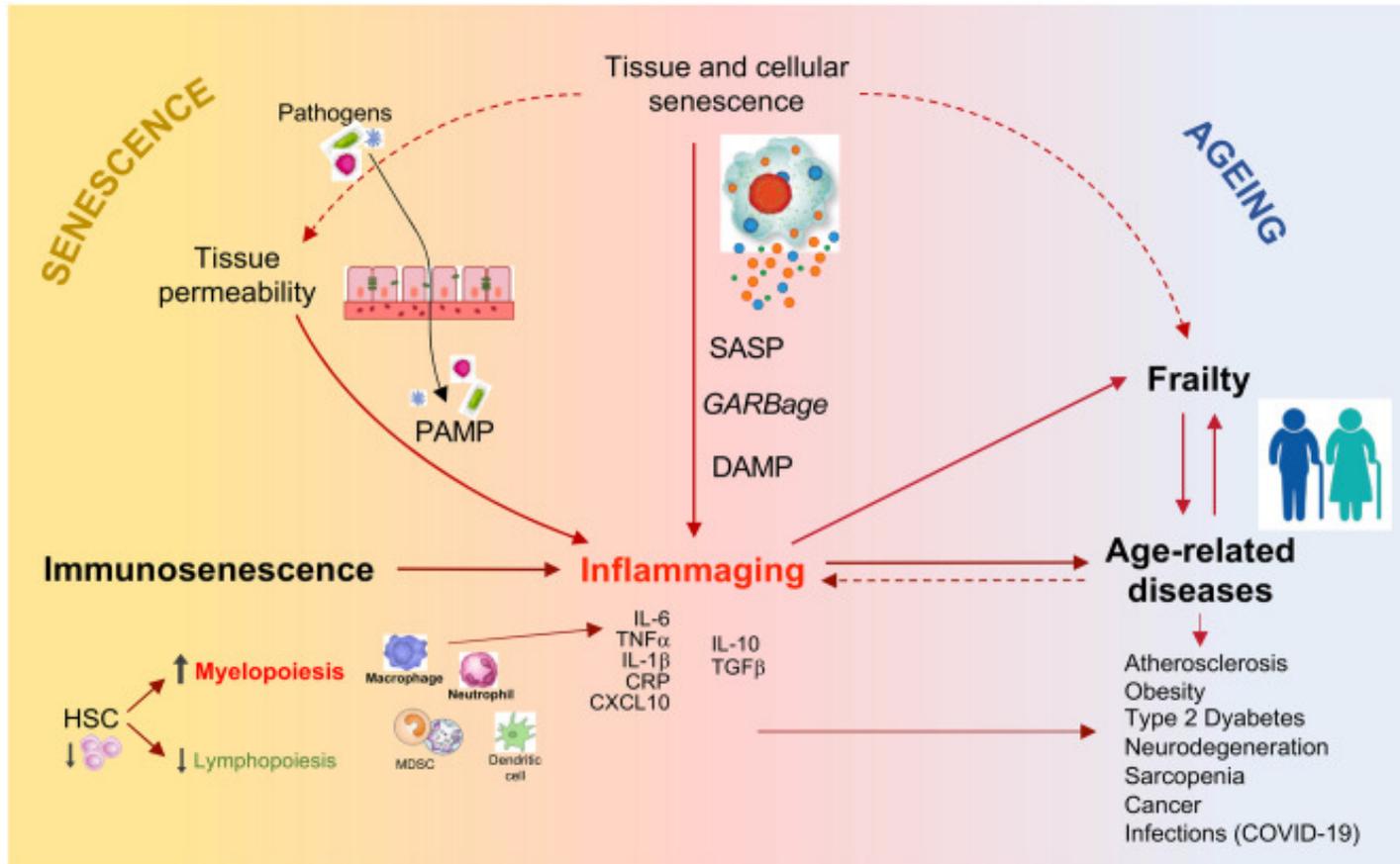
Morais P, Adachi H, Yu YT. The Critical Contribution of Pseudouridine to mRNA COVID-19 Vaccines. Front Cell Dev Biol. 2021 Nov 4;9:789427. doi: 10.3389/fcell.2021.789427. PMID: 34805188; PMCID: PMC8600071.

Die Abwehrreaktion

- ← attackieren und töten
- ← aktivieren
- ← kommunizieren
- ← stellen Antikörper her
- ← werden zu



Seneszenz/Immunoseneszenz, Entzündungen, Gebrechlichkeit und altersbedingte Krankheiten (ARD)



Bleve A, Motta F, Durante B, Pandolfo C, Selmi C, Sica A. Immunosenescence, Inflammaging, and Frailty: Role of Myeloid Cells in Age-Related Diseases [published online ahead of print, 2022 Jan 15]. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;1-22. doi:10.1007/s12016-021-08909-7

Erkennung viraler Komponenten durch das TLR-System

TLR Erkennung viraler dsRNA (TLR3, TLR10)

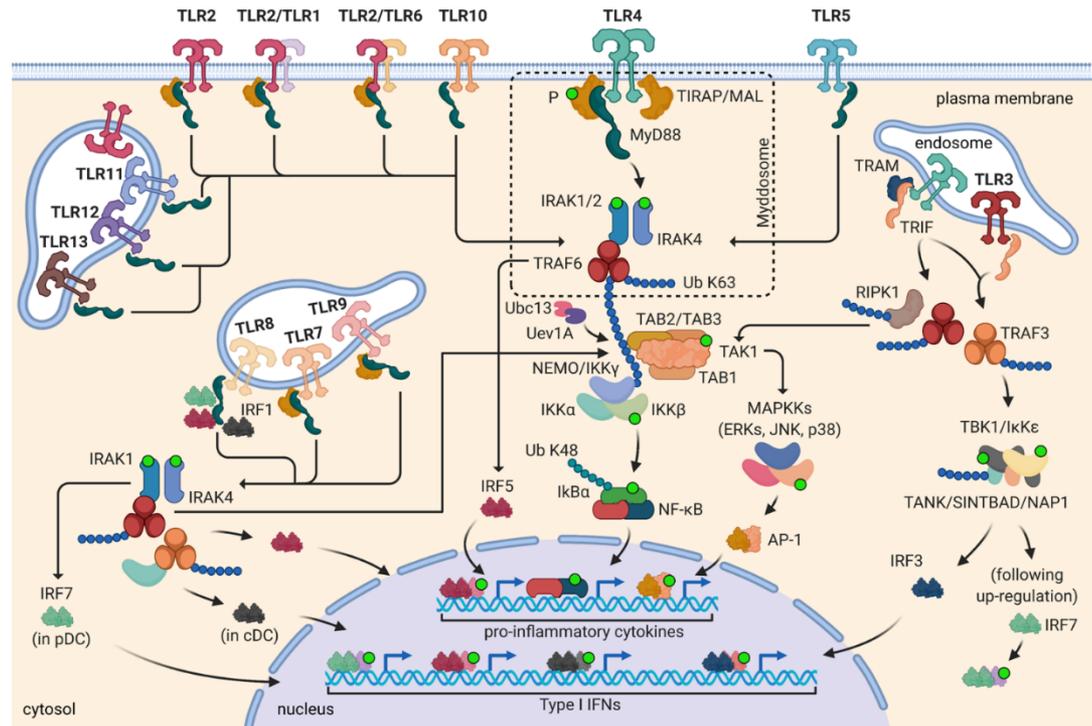
- Hepatitis C virus (HCV)
- dengue virus (DENV),
- Chikungunya virus (CHIKV)
- West Nile virus
- Influenza

TLR Erkennung viraler ssDNA (TLR9)

- β -herpesviridae subfamily,
- mitochondriale DNA

TLR Erkennung viraler Proteine

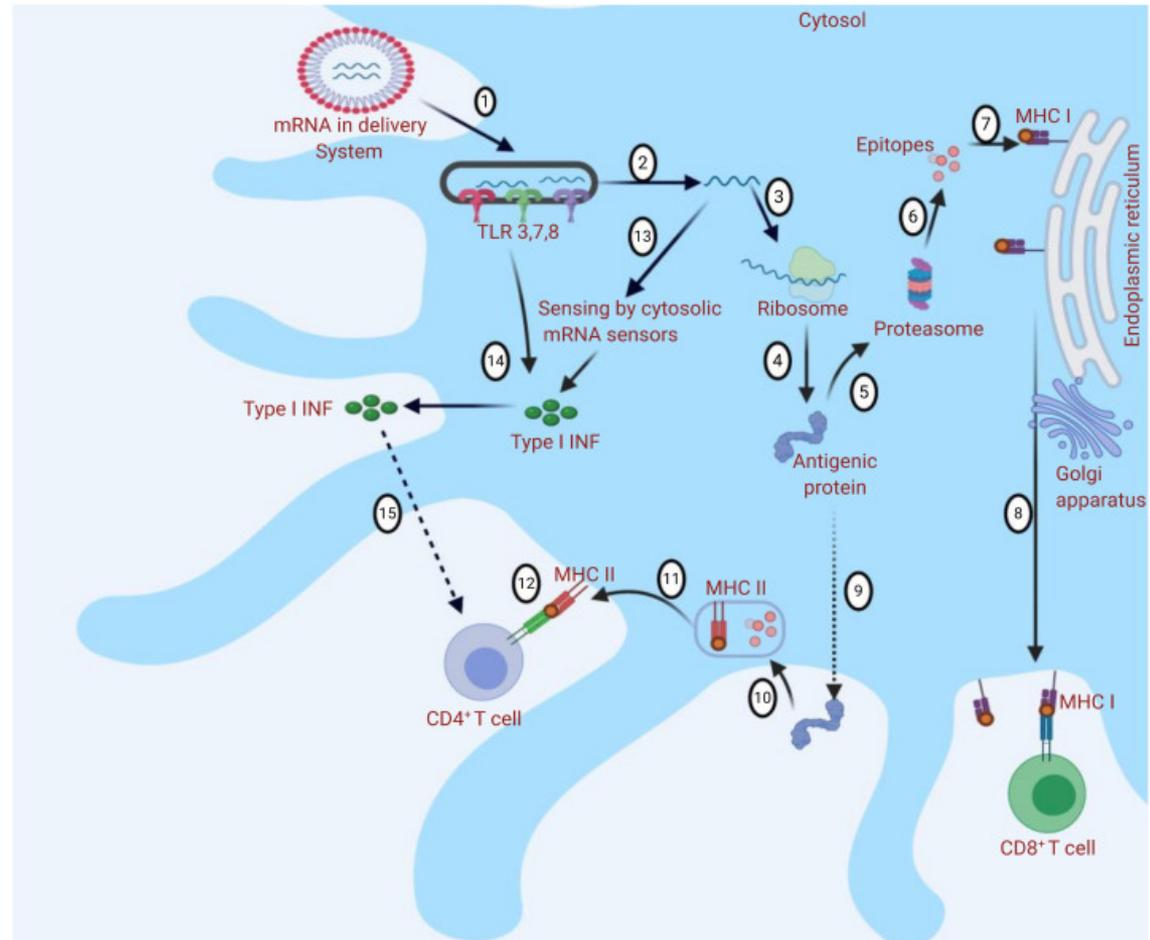
- TLRs auf der Zelloberfläche wie z.B. TLR2, TLR4, und TLR10 können eine antivirale Immunantwort über die Erkennung von viralen Hüllproteinen auslösen.



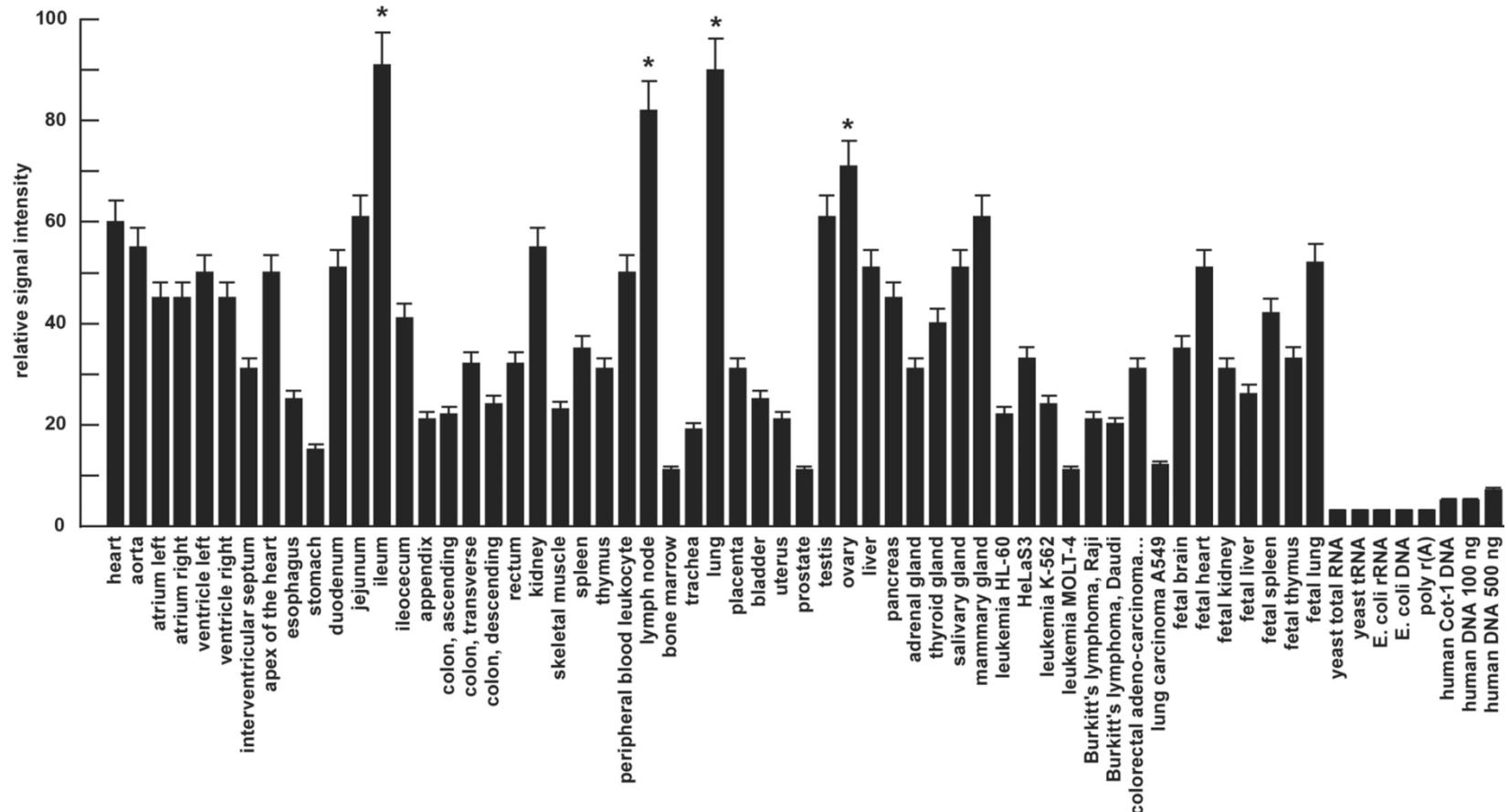
Sartorius, R., Trovato, M., Manco, R. et al. Exploiting viral sensing mediated by Toll-like receptors to design innovative vaccines. *npj Vaccines* 6, 127 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00391-8>

LNPS

- Alfagih IM, Aldosari B, AlQuadeib B, Almurshedi A, Alfagih MM. Nanoparticles as Adjuvants and Nanodelivery Systems for mRNA-Based Vaccines. *Pharmaceutics*. 2020 Dec 30;13(1):45. doi: 10.3390/pharmaceutics13010045. PMID: 33396817; PMCID: PMC7823281.



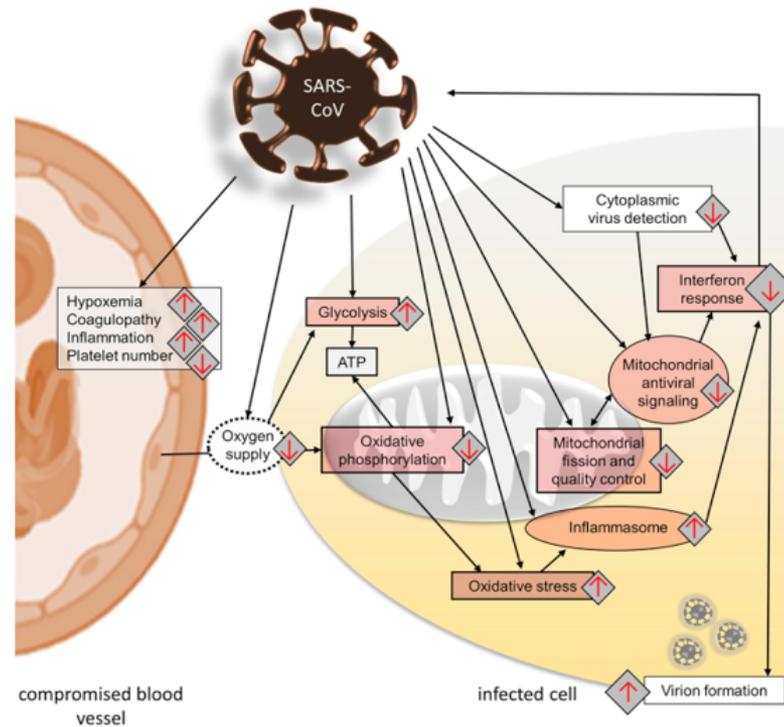
ACE2 EXPRESSION, 64 HUMAN ADULT and FETAL TISSUES and CONTROLS



Lukiw, W.J., Pogue, A. & Hill, J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00947-7>

Mitochondria: in the crossfire of infection, immunity and therapy

- Manipulation of mitochondria by SARS-CoV-2



Burtscher J, Cappellano G, Omori A, Koshiba T, Millet GP. Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience*. 2020 Oct 23;23(10):101631. doi: 10.1016/j.isci.2020.101631. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33015593; PMCID: PMC7524535.

Meine Fragen

- Haben wir alles im Griff?
- Übersehen wir auch nichts?
- Sind wir der festen Überzeugung, dass die mRNA Technologie die "one size fits all" Lösung ist?



Von welchen Faktoren ist die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der LNPS abhängig (endogen, exogen)?

Führen die LNPS bei jedem Menschen zur identischen Ausschüttung von z.B. Zytokinen (Proinflammatorisch, TH1/TH2, TH17, usw.) z.B. durch TLR-Aktivierung?

Gelangen die LNPS direkt in die Mitochondrien? Wenn ja, wird die mRNA dort abgelesen? Wenn ja, werden mitochondriale Proteine der Atmungskette ausreichend produziert?

Werden die LNPS oder Teile der LNPS in Zellmembranen eingebaut (z.B. mitochondriale Membran) und verändern so z.B. die mitochondriale Funktionstüchtigkeit?

Wenn die Zelle vorrangig die Impf-mRNA abliest und das Protein produziert, kann die Zelle dann überhaupt noch ausreichende Proteine für den eigenen Metabolismus produzieren?

Ist die Produktion der mitochondrialen Proteine sichergestellt? Mitochondrien bestimmen den Immunmetabolismus und der Immunmetabolismus bestimmt die Funktion des Immunsystems.

Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König

MMD GmbH & Co. KG, Magdeburg

***DIE BEVORZUGTE GEGENMAßNAHME IM
PANDEMIEFALL: MRNA-TECHNOLOGIE***