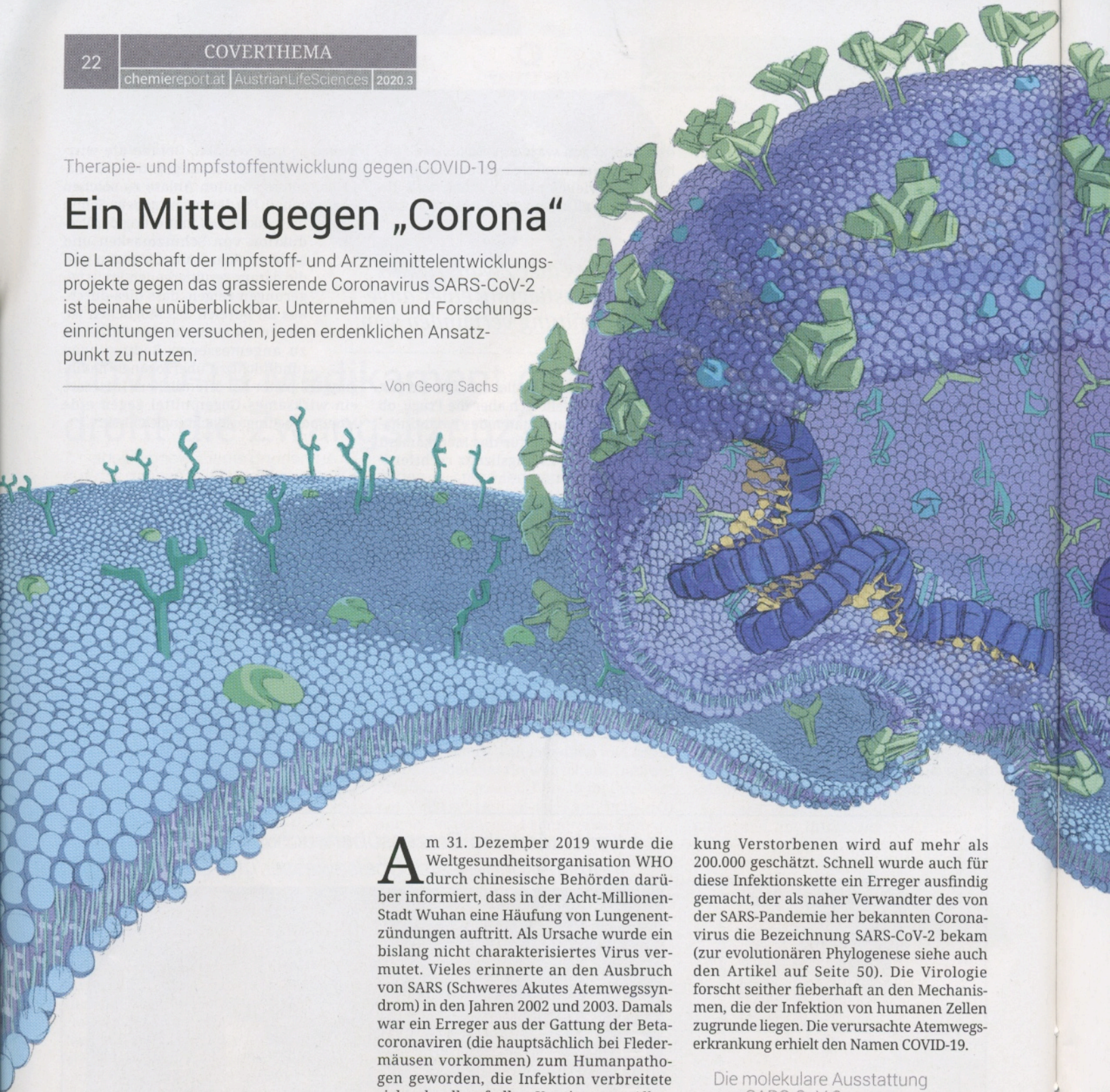


Therapie- und Impfstoffentwicklung gegen COVID-19

## Ein Mittel gegen „Corona“

Die Landschaft der Impfstoff- und Arzneimittelentwicklungsprojekte gegen das grassierende Coronavirus SARS-CoV-2 ist beinahe unüberblickbar. Unternehmen und Forschungseinrichtungen versuchen, jeden erdenklichen Ansatzpunkt zu nutzen.

Von Georg Sachs



Am 31. Dezember 2019 wurde die Weltgesundheitsorganisation WHO durch chinesische Behörden darüber informiert, dass in der Acht-Millionen-Stadt Wuhan eine Häufung von Lungenerkrankungen auftritt. Als Ursache wurde ein bislang nicht charakterisiertes Virus vermutet. Vieles erinnerte an den Ausbruch von SARS (Schweres Akutes Atemwegssyndrom) in den Jahren 2002 und 2003. Damals war ein Erreger aus der Gattung der Betacoronaviren (die hauptsächlich bei Fledermäusen vorkommen) zum Humanpathogen geworden, die Infektion verbreitete sich schnell auf allen Kontinenten. Allerdings war die Epidemie auch bald wieder vorüber, schon nach einigen Monaten gab es keine Neuinfektionen mehr. 774 Todesfälle werden mit SARS in Verbindung gebracht, davon nur 45 außerhalb Asiens. Ein warnendes Zeichen für die Verletzbarkeit eines global vernetzten Wirtschaftssystems war dies dennoch.

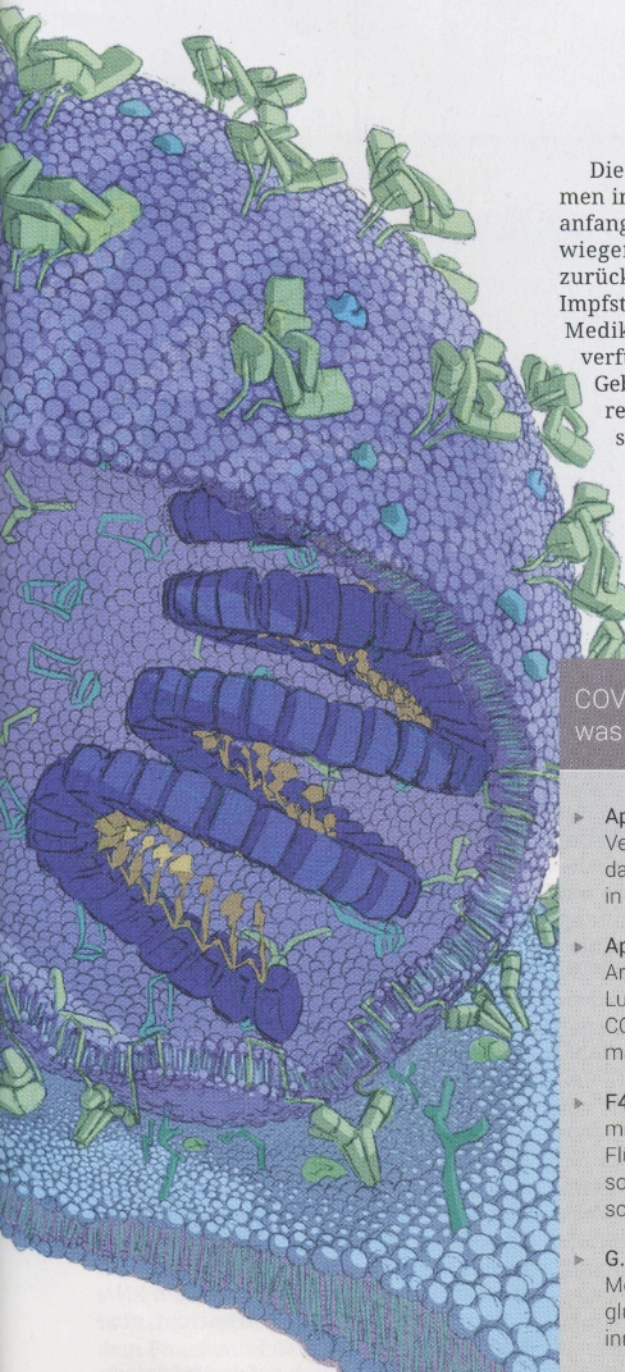
Das Szenario Anfang 2020 glich dem damaligen, doch die Zahl der schwer verlaufenden Erkrankungen war höher, die Zahl der Todesfälle stieg rasch an. Die Zahl der bis 27. April weltweit an der Erkran-

kung Verstorbenen wird auf mehr als 200.000 geschätzt. Schnell wurde auch für diese Infektionskette ein Erreger ausfindig gemacht, der als naher Verwandter des von der SARS-Pandemie her bekannten Coronavirus die Bezeichnung SARS-CoV-2 bekam (zur evolutionären Phylogenese siehe auch den Artikel auf Seite 50). Die Virologie forscht seither fieberhaft an den Mechanismen, die der Infektion von humanen Zellen zugrunde liegen. Die verursachte Atemwegserkrankung erhielt den Namen COVID-19.

### Die molekulare Ausstattung von SARS-CoV-2

Es ist heute bekannt, dass die genetische Information des Virus (wie bei allen Coronaviren) in Form von einzelsträngiger RNA vorliegt und für zehn Proteine codiert, unter anderem einen Replikase-Komplex, ein Oberflächen-Glykoprotein (S wie „Spike“), ein Hüllprotein (E für „Envelope“) ein Membran-Glykoprotein (M wie „Membrane“) und ein Nukleokapsid-Phosphoprotein, das mit der RNA des Virus eng assoziiert ist. Es handelt sich also um behüllte Viren, umgeben von einer Doppellipidmembran, in

Die RNA von SARS-CoV-2 codiert für zehn Proteine, darunter das Protein „Spikes“, das an die ACE2-Rezeptoren an der Außenseite humaner Zellen andockt und so die Fusion mit der Zelle einleitet.



▣ die zahlreiche Membranproteine eingelagert sind. Die „Spikes“ ragen dabei etwa 20 Nanometer nach außen und geben den Virus-Partikeln ihr typisches, namensgebendes kronenähnliches Aussehen. Die Spike-Proteine docken an die menschlichen Zellen an, und zwar an ein Transmembranprotein, das sich ACE2 nennt (Angiotensin-converting enzyme 2), das zwar nicht an der Außenseite jeder menschlichen Zelle zu finden ist, aber doch in Herz, Lunge, Niere, im Endothel und im Magen-Darm-Trakt. In diesem Andockvorgang unterscheidet sich das humane SARS-CoV-2 von seinen nächsten Verwandten im Tierreich, hier mussten die entscheidenden Mutationen, die die Pathogenität für den Menschen ausmachen, wirksam geworden sein.

Die weitreichenden Vorsichtsmaßnahmen in vielen Ländern waren neben dem anfangs raschen Anstieg der Zahl schwerwiegender Krankheitsfälle auch darauf zurückzuführen, dass bis dato weder ein Impfstoff noch ein wirksames antivirales Medikament gegen das neuartige Virus verfügbar ist. Die Forschung auf diesem Gebiet hat in allen wissenschaftlich führenden Nationen eine hohe Priorität – so hoch, dass GesundheitsökonomInnen schon eine allzu einseitige Fokussierung auf diese Thematik kritisierten, die zwangsläufig weniger Ressourcen für andere Sorgenkinder des Gesundheitswesens übrig lässt. Auf einen wichtigen Unter-

schied sollte man dabei nicht vergessen: Impfstoffe dienen primär dazu, gesunde Menschen vor einer Infektion mit dem Virus zu schützen, indem deren Immunsystem im Vorfeld darauf trainiert wird. Antivirale Arzneimittel sollen Patienten helfen, die bereits mit dem Virus infiziert sind – und da dies nicht ohne teils beträchtliche Nebenwirkungen vor sich geht, ist das vor allem bei schweren Verlaufsformen eine Option.

Mehr als 70 Impfstoffkandidaten

Doch zunächst zu den Impfstoffen: In einer von der WHO am 13. März veröffentlichten „Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines“ wurden 35 Impfstoffkandidaten in präklinischer Entwicklung gelistet, am 11. April waren es bereits 67 in der Präklinik und drei, für die eine klinische Studie begonnen worden war, am 23. April waren es 77 in präklinischer und sechs in klinischer Entwicklung. Die Bemühung um eine aktuelle Übersicht ist also zwangsläufig ein atemloses Unterfangen. Das Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA), das auf wissenschaftliche Entscheidungsunterstützungen im Gesundheitswesen spezialisiert ist, hat in einem „Policy Brief“ drei Typen von Impfstoffen unterschieden: Lebendimpfstoffe mit Vektorviren, Totimpfstoffe auf der Basis von Proteinen des Virus sowie genbasierte Impfstoffe, bei denen Virusgene in Form von RNA oder DNA in den menschlichen Organismus gebracht werden. Im Grunde sind die viralen Vektoren eine Untergruppe der letztgenannten, denn die verwendeten harmlosen oder harmlos gemachten Viren dienen ja genau dazu, die genetische Information des Virus in menschliche Zellen zu bringen. Dort werden dann virale Proteine gebildet und vom Immunsystem erkannt. Einen solchen Ansatz nutzt z. B. ein Konsortium, in dem das Wiener Startup-Unternehmen Themis mit dem Institute Pasteur und der University of Pittsburgh zusammenarbeitet. Bei diesem Projekt dient eine Vakzin-Plattform auf Basis des Masern-Virus als Vektor, die auch schon zur Expression von Antigenen gegen Chikungunya- und Lassa-Fieber zur Anwendung kam.

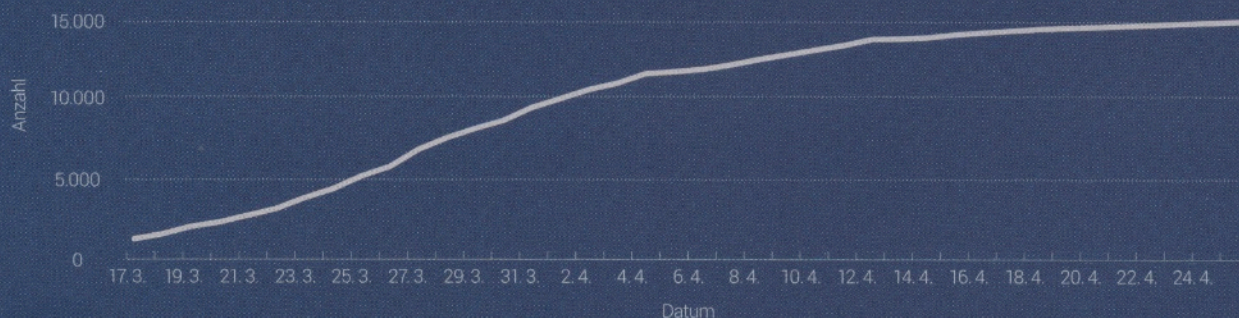
Spricht man mit erfahrenen Impfstoff-Experten, ist eine gewisse Skepsis gegenüber der breiten Anwendbarkeit eines solchen Vektoransatzes zu bemerken. Ein Impfstoff gegen SARS-CoV-2 müsste ja nicht nur wirksam und sicher, sondern auch weltweit verfügbar gemacht und entsprechend schnell in einen kommerziellen Produktionsmaßstab überführt werden. Derzeit sind noch kaum Vektor-Impfstoffe in breitflächiger Anwendung. Andererseits beruht der einzige zugelassene Ebola-Impfstoff auf einem solchen Konstrukt. Zwei ▣

### COVID-19-Therapie – was läuft in Österreich?

- ▶ **Apeiron** testet eine rekombinante Version des Rezeptors ACE2, der an das Virus bindet und so dessen Eintritt in die Zelle verhindern könnte.
- ▶ **Apeptico** will Solnatide, seinen Arzneimittelkandidaten gegen akutes Lungenversagen (ARDS), schnell für COVID-19-Patienten verfügbar machen.
- ▶ **F4 Pharma** arbeitet an einem Arzneimittelkandidaten, der den Austritt von Flüssigkeit aus Kapillaren verhindern soll und zusätzlich anti-inflammatorische Eigenschaften aufweist.
- ▶ **G.ST Antivirals**, ein Spin-off der MedUni Wien, entwickelt mit 2-Desoxyglucose eine Substanz, die Viren innerhalb der Wirtszellen aushungert.
- ▶ **Panoptes Pharma** beschäftigt sich mit einem Inhibitor des Enzyms DHODH, das in der Biosynthese von Pyrimidinen und somit für die Vervielfältigung von viraler RNA wichtig ist.
- ▶ **Takeda** entwickelt an seinem Standort in Wien eine Therapie, die auf Antikörpern aus dem Plasma genesener COVID-19-Patienten basiert.
- ▶ **Themis Bioscience** arbeitet an einem Impfstoff auf der Basis eines Masern-Vektors.
- ▶ **Viravaxx** erstellt eine Kartierung von viralen Protein-Epitopen als Grundlage für ein gezieltes Impfstoff-Design.

## SARS-CoV-2 in Österreich

Zahl der in Österreich positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Personen (kumuliert)



Daten: Sozialministerium, Innenministerium

der auf einem viralen Vektor beruhenden Projekte gegen SARS-CoV-2 haben es auch bereits in die Klinik geschafft: Das chinesische Unternehmen CanSino Biological testet ein Vakzin auf Basis eines Adenovirus Typ 5, die University of Oxford einen Impfstoff, der die ebenfalls von Adenoviren abgeleitete virale Vektor-Plattform ChAdOx1 nutzt.

Ebenfalls in klinischer Prüfung sind zwei Kandidaten, die den Ansatz verfolgen, genetisches Material ohne viralen Vektor in die Zelle zu bringen: Dem US-Unternehmen Moderna gelingt dies mit mRNA, die für das Spike-Protein des Virus codiert und in Lipid-Nanopartikel verpackt in die Zielzellen gebracht wird. Inovio Pharmaceuticals versucht es mit einem DNA-Plasmid und dem Durchlässigmachen der Zellmembran mittels Elektroporation. Und schließlich wird auch der altbekannte Ansatz, Untereinheiten von viralen Proteinen dem menschlichen Immunsystem als Antigene zu präsentieren, angewandt. Schon nahe an der klinischen Erprobung am Menschen soll ein Impfstoffkandidat der US-Firma Novavax sein, für den mit einer rekombinanten Protein-Nanopartikel-Technologie Antigene erzeugt wurden, die vom viralen Spike-Protein abgeleitet sind.

## Zwei österreichische Projekte, zwei Sonderfälle

Auch auf die neueste Version der WHO-Liste noch nicht geschafft hat es ein Projekt des österreichischen Biotech-Unternehmens Viravaxx, das Immundiagnostik und Impfstoffentwicklung miteinander verbindet. Hier wird eine vom Mutterunternehmen Biomay entwickelte Mikrochip-Technologie dazu verwendet, eine Zuordnung von viralen Proteinstrukturen zu erhobenen Antikörpersignaturen mit schützender Wirkung zu erhalten. Diese Information soll im Anschluss verwendet werden, um Impfstoffkandidaten zu designen, die mithilfe einer unternehmenseigenen „Peptide carrier fusion“-Technologie hergestellt werden.

Ein spezieller Fall ist der Ansatz der passiven Immunisierung: Personen, die akut von einer Infektion betroffen sind, werden (passiv) Antikörper verabreicht, weil deren aktive Ausbildung nach einer Impfung zu lange dauern würde. Antikörper sind Immunglobuline, eine Klasse von Proteinen, die stets im menschlichen Blutplasma zu finden ist und im Zuge der Plasmafraktionierung für die medizinische Anwendung gewonnen wird. So auch am Takeda-Standort Wien: „Die Gewinnung von Immunglobulinen ist eine bewährte Plattformtechnologie, die für gewöhnlich dafür eingesetzt wird, Präparate für Patienten mit geschwächtem Immunsystem oder für die Immunmodulation herzustellen“, sagt dazu Thomas Kreil, Leiter der Globalen Pathogensicherheit bei Takeda. Um auf der Basis dieser Plattform eine sogenannte Hyperimmunglobulin-Therapie gegen die derzeit grassierende Pandemie zu entwickeln, müsse lediglich Plasma von Spendern benützt werden, die mit dem Erreger SARS-CoV-2 infiziert waren und wieder genesen sind.

## Mehr als 150 Arzneimittelkandidaten

Damit haben wir das Feld der möglichen Therapieformen für bereits an COVID-19 erkrankten Personen betreten. Im „Policy Brief“ des AIHTA wurden nicht weniger als 155 unterschiedliche Präparate gefunden, die derzeit auf ihre Eignung gegen die Virusinfektion geprüft werden. Grundsätzlich bestehen mehrere Möglichkeiten des Angriffs: Die Inhibition eines Schritts im Lebenszyklus der Viren oder die Modulation des Immunsystems, um dessen Abwehr zu stärken oder eine überschießende Reaktion zu verhindern. Der Großteil der in klinischen Tests befindlichen Kandidaten ist aus der Anwendung in einer anderen Indikation bekannt, es handelt sich also in Bezug auf COVID-19 um sogenannte „Repurposing“-Projekte. Die größte Zahl von laufenden Studien können derzeit Remdesivir, Lopinavir/

Ritonmavir, Chloroquin und Hydroxychloroquin sowie der monoklonale Antikörper Tocilizumab aufweisen.

Chloroquin ist ein seit langem bekanntes Mittel gegen Malaria, wird heute aufgrund von Resistenzbildungen aber nur mehr wenig eingesetzt. Hydroxychloroquin ist ein weniger toxisches Derivat des Wirkstoffs. Für die beobachtete Wirksamkeit gegenüber Coronaviren sind mehrere Mechanismen vorgeschlagen worden: Die Moleküle können Zinkionen ins Innere der Zelle transportieren, diese wiederum wirken hemmend auf die RNA-Polymerase von Coronaviren. Sie können aber auch die Glykosylierung des ACE2-Rezeptors verändern und dadurch das Virus am Eintritt in die Zelle hindern.

Zahlreiche klinische Studien werden mit der Kombination der Medikamente Lopinavir/Ritonmavir durchgeführt, die sich gegen HIV bewährt hat. Remdesivir wurde von Gilead ursprünglich gegen Ebola entwickelt, ist aber bisher noch gegen keine Indikation zugelassen. Der angepeilte Mechanismus (die Verbindung ist ein RNA-Polymerase-Hemmer) verspricht eine breite antivirale Aktivität.

Einen sehr spezifisch auf den Infektionsmechanismus von SARS-CoV-2 gerichteten Ansatz verfolgt das Wiener Unternehmen Apeiron: Es hat mit rhACE2 (Projektname APN01) eine rekombinante, wasserlösliche Variante von ACE2 im Portfolio. Bindet das Virus daran anstatt an den Zellrezeptor, wird verhindert, dass dieser die Zelle befällt. Derzeit wird das in einer Placebo-kontrollierten randomisierten Doppelblindstudie getestet.

An immunstärkenden Maßnahmen kommt die Gabe von Alpha- und Beta-Interferonen infrage, oft auch in Kombination mit antiviralen Wirkstoffen. Der wichtigste dämpfende Immunmodulator ist der von Roche entwickelte und gegen rheumatoide Arthritis zugelassene Antikörper Tocilizumab, der an Interleukin-6 bindet und so eine lebensbedrohliche Überreaktion des Immunsystems verhindern könnte. ■