

mRNA-Impfung als Therapieoption der Zukunft

Eine Impfung gegen Multiple Sklerose?

Fragestellung: Könnte eine Impfung gegen spezifische Antigene bei der Multiplen Sklerose (MS) die Erkrankung unterdrücken oder sogar heilen?

Hintergrund: Im Rahmen der Entwicklung der für die mRNA-Impfstoffentwicklung gegen SARS-CoV-2 verwendeten Technologie war bereits vor zwei Jahren eine systemisch verabreichbare liposomale Formulierung eines mRNA-Vakzins von Antigenen der antigenpräsentierenden Zellen des lymphatischen Gewebes (CD11c⁺) von einer Mainzer Arbeitsgruppe um den Biontech-Chef Ugur Sahin entwickelt worden. Während die „genuine“ mRNA zu einer starken Aktivierung von T-Helfer-Zellen 1 (TH1) über die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren (TLR) führt, vermittelt eine modifizierte mRNA mit 1-Methylpseudouridin (m1Ψ) statt Uracil eine Aktivierung ohne inflammatorische Komponente, weil die Bindung an die TLR nicht mehr funktioniert. Das könnte zu einer antigenspezifischen Toleranz führen.

Krienke C, Kolb L, Diken E et al.
A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science* 2021; 371: 145–53

Methodik und Ergebnisse: Die Arbeitsgruppe testete die Hypothese zunächst in der MOG-EAE, einem klassischen Tiermodell der MS, bei dem zur initialen Immuni-

sierung der Tiere ein Peptid des Myelinoligodendrozyten Glycoproteins (MOG_{35–55}) verwendet wird. Hierfür wurde MOG_{35–55}-kodierende m1ΨmRNA synthetisiert. Im Experiment wurden die Tiere wie bisher mit MOG_{35–55} immunisiert und dann an den Tagen 7 und 10 nach der Immunisierung mit der MOG_{35–55}-kodierenden m1ΨmRNA (MOG_{35–55}-m1ΨmRNA) geimpft. Diese Tiere waren komplett geschützt, während die Kontrolltiere sowie die mit einer irrelevanten ΨmRNA behandelten Tiere schwer erkrankten. Zudem zeigte sich, dass die Impfung die Bildung von De-novo-FOXP3⁺-regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) und die Expression von „Exhaustion-Markern“ wie PF1 und CTLA4 auf antigenspezifischen CD4⁺-T-Zellen induzierte.

In einem weiteren Schritt wurde überprüft, ob die Wirkung der Impfung auch zu beobachten ist, wenn das Epitop eines anderen Proteins zur Immunisierung benutzt wird (PLP_{139–151}). Auch diese Tiere waren sowohl durch eine Impfung mit der MOG_{35–55}-m1ΨmRNA als auch durch eine Impfung mit einer PLP_{139–151}-m1ΨmRNA geschützt, was für die Entwicklung einer Bystander-Toleranz spräche. Die Immunantwort auf ein komplett nicht relevantes Antigen blieb bei Gabe der m1ΨmRNA unbeeinflusst.

Schlussfolgerung: Im Tiermodell der MS unterdrückte eine Behandlung mit m1ΨmRNA nahezu komplett die Immunisierungsreaktion und induzierte wahrscheinlich eine Bystander-Toleranz.

– **Kommentar** von Volker Limmroth, Köln

Spannende Daten, welche die MS-Therapie revolutionieren könnten

Ein fast genialer Ansatz zur Behandlung der MS oder eher noch der Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD): Bei ersten Anzeichen einer Erkrankungsaktivität werden Patienten mit der modifizierten mRNA behandelt („geimpft“), die eine T-Zell-Reaktion auslöst, allerdings nur mit T-Zellen, die über eine komplexe Kaskade keine inflammatorischen Eigenschaften mehr besitzen und dafür sorgen, dass auch andere bereits aktivierte T-Zellen keine inflammatorischen Signale mehr vermitteln. Nun kann man sich das Prinzip für Erkrankungen mit gut charakterisierten Antigenen, wie den MOG-AK- oder AQP4-AK-vermittelten NMOSD, gut vorstellen, schwieriger aber bei der MS mit verschiedenen Antigenkandidaten. Sollte die Theorie der Bystander-Immunität stimmen, wäre wohl auch die Behandlung der MS möglich, wenn eine Art Cocktail mit verschiedenen m1ΨmRNA der wichtigsten Antigenkandidaten verimpft wird.

Und noch zur Übertragung vom Tiermodell auf den Menschen: Es gab schon viele Substanzen, die im Tiermodell, insbesondere der EAE hoch wirksam, im Menschen jedoch ineffektiv waren oder die inflammatorische Komponenten sogar verstärkten und neue Schübe auslösten (z. B. TNF-alpha-Blocker). Der Beweis im Menschen wird also noch zu führen sein. Und der wird aus den oben diskutierten Gründen bei der MS nicht leicht. Bei NMOSD hingegen könnte es schneller gehen.

Man erinnere sich an die Unkenrufe bei der ersten Anwendung der mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 und die wilden Theorien zu möglichen genetischen Manipulationen. Jetzt scheinen mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 die wirksamsten und nebenwirkungsärmsten Impfstoffe zu sein. Daher ist es kaum auszudenken, was passieren würde, wenn das Therapieprinzip tatsächlich funktionierte: Alle bisherigen Substanzen auf dem Markt wären möglicherweise überflüssig und wertlos? Therapiealgorithmen sinnlos? Bis zur Überprüfung beim Menschen wird sicher noch viel Wasser den Rhein entlang fließen, aber dies ist eine extrem spannende Geschichte, die die MS-Therapie revolutionieren würde, und die völlig zu Recht in *Science* publiziert wurde.



Prof. Dr. med. Volker Limmroth,
Köln-Merheim

Chefarzt der Klinik für Neurologie und
Palliativmedizin Köln-Merheim
E-Mail: LimmrothV@kliniken-koeln.de