

# „Diese Impfung soll allen Ländern zugutekommen.“

Eine chronische Infektion mit Hepatitis B führt häufig zu Leberzirrhose und Leberkrebs. Heilbar ist die Krankheit bisher nicht. Jetzt wollen Forscherinnen und Forscher um Prof. Ulrike Protzer genau das schaffen und das Virus mithilfe einer therapeutischen Impfung aus den Leberzellen vertreiben.

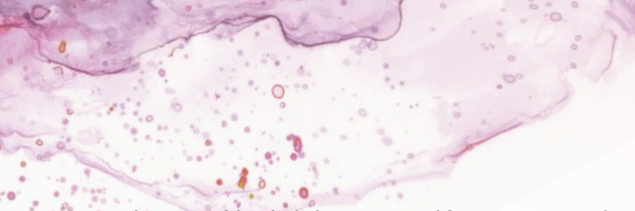
*Short version*

**“This vaccination should benefit every country”** E

Around the world, 260 million people have a chronic hepatitis B (HBV) infection. The virus exists in their liver cells. Every year, 890,000 people die as a result of the infection. Medications to date have only been able to keep the virus in check. Prof. Ulrike Protzer has developed a new therapeutic vaccine that might be able to cure hepatitis B completely. It stimulates the body's entire immune system and enables it to fight the virus effectively and fully eliminate it. Protzer's prime-boost method is comprised of several phases. To begin with, the patients are given protein vaccines that stimulate the B cells, which in turn form antibodies against the HBV and also warns the T cells of a threat. The next step is another vaccination with a modified, complex MVA vaccine. This primarily activates the T cells, which remove the virus DNA from liver cells and destroy cells that remain infected. Clinical trials are scheduled to start in early 2021. □



Link
<a href="https://web.med.tum.de/en/home/">https://web.med.tum.de/en/home/</a>



**D**ie gute Nachricht zuerst. Kommt man als Jugendlicher oder Erwachsener in Kontakt mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), wird dieses vom Immunsystem in Schach gehalten. Die Immunantwort verursacht zwar eine Leberentzündung, kann das Virus in den meisten Fällen aber bekämpfen und eliminieren. Nur fünf bis zehn Prozent aller Patienten entwickeln eine chronische Infektion. Jetzt die schlechte. Bei Babys und Kleinkindern sieht die Lage ganz anders aus. Ihr Immunsystem ist noch nicht ausgereift, die notwendigen Abwehrmechanismen gegen HBV fehlen. Daher kann sich das Virus in 90 Prozent aller Fälle in den Leberzellen einnisten. Dort verbleibt es dann ein Leben lang. „Zunächst bleibt die Infektion unbemerkt. Erst viele Jahre später, wenn die Leber schon stark geschädigt ist oder sich ein Leberkrebs entwickelt, stellt sie sich heraus“, erklärt Prof. Ulrike Protzer, Direktorin des Instituts für Virologie an der TUM und am Helmholtz Zentrum München.

Etwa 260 Millionen Menschen leiden an einer chronischen Infektion mit dem Virus. Die meisten wissen es nicht, und die, die es wissen, sagen es oft nicht aus Angst vor einer Stigmatisierung. Betroffenen wird oft Drogenmissbrauch unterstellt, obwohl es viele andere Infektionsursachen gibt. Leberzirrhose und Leberkrebs sind häufige Langzeitfolgen einer chronischen Infektion. Das Hepatitis-B-Virus tötete auf diese Weise allein im Jahr 2017 etwa 890.000 Menschen. Damit gehört es zu den tödlichsten Krankheiten weltweit. Und während die Zahl der Todesfälle bei Malaria, HIV oder Tuberkulose stetig sinkt, steigt die Kurve bei Hepatitis B weiterhin an.

Seit fast 40 Jahren gibt es einen prophylaktischen Impfstoff für Hepatitis B. In Deutschland wird jeder Säugling

im ersten Lebensjahr damit versorgt. Doch in anderen Weltgegenden ist dies nicht der Fall. Weil das Virus zudem besonders gut von infizierten Müttern auf ihre Neugeborenen übergehen kann, muss der Impfstoff in solchen Fällen innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt gegeben werden. In abgeschiedenen Gegenden in Afrika oder Asien ist das unmöglich.

Hepatitis B wird man also nicht allein durch eine prophylaktische Impfung ausrotten. Und die bisherigen Medikamente führen auch nur dazu, die Infektion zu kontrollieren. Was man aber wirklich braucht, ist eine Möglichkeit, das Virus wieder aus den Leberzellen zu entfernen.

### **Eine therapeutische Impfung heilt**

Ulrike Protzer hat einen Therapieansatz entwickelt, der Hepatitis-B-Erkrankte heilen soll. Sie nennt ihn TherVacB. Mithilfe einer sogenannten therapeutischen Impfung will sie das Immunsystem fit machen für den Kampf gegen das Virus und es somit aus dem Körper vertreiben. Das Konzept hinter TherVacB ist neu und allen anderen derzeit in klinischer Testung befindlichen Vakzin-Kandidaten überlegen. Um es zu verstehen, muss man zunächst wissen, wie das Hepatitis-B-Virus funktioniert.

Wenn sich eine Person mit dem Virus infiziert, dann zirkuliert es durch die Blutbahn, bis es die Leberzellen erreicht. Dort wird es von einem zelleigenen Transporter, der eigentlich Gallensäure transportiert, in die Zellen hineingeschmuggelt und importiert sein winziges Genom in den Zellkern. Gerade einmal 3.200 Basenpaare lang ist es, zirkulär und nur teilweise doppelsträngig. Zum Vergleich: Das menschliche Genom ist eine Million Mal größer und selbst ein Herpesvirus hat 50 bis 70 Mal mehr DNA. ▶

# 1.500.000

## Menschen starben 2017 an Hepatitis und den Folgen

1

## Herz-Kreislauf-Erkrankungen

sind weltweit trauriger Spitzenreiter der zum Tod führenden Krankheiten.

2

## Krebs

führt am zweithäufigsten zum Tod.

3

## Atemwegserkrankungen

belegen mit knapp 4 Millionen Toten Platz 3 der tödlichsten Krankheiten der Welt.

4

## Infektionen der unteren Atemwege

Daran sterben etwa 2,5 Millionen Menschen jährlich.

5

## Demenz

fordert jedes Jahr weltweit etwa 2,5 Millionen Tote.

6

## Verdauungskrankheiten

sind für 2,4 Millionen Menschen im Jahr die Todesursache.

7

## Neugeborenen-Krankheiten

führen weltweit für über 3 Millionen Babys im Jahr zum Tod.

8

## Diarrhöe

belegt Platz 8 mit ca. 1,6 Millionen Menschen, die weltweit daran sterben.

9

## Chronische Lebererkrankungen und akute Hepatitis

töten jedes Jahr etwa 1,5 Millionen Menschen.

10

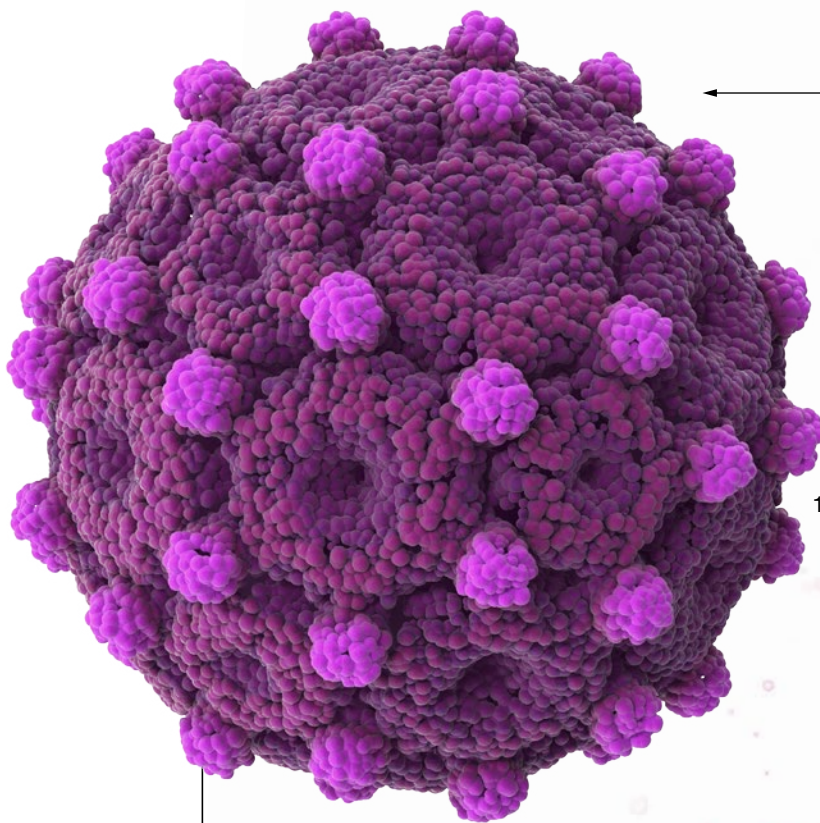
## Diabetes

tötet weltweit jedes Jahr fast 1,4 Millionen Menschen.

Die Reparaturmaschinerie der Leberzellen erkennt diese virale DNA fälschlicherweise als eigene und beginnt damit, den kürzeren DNA-Strang mit den passenden Basenpaaren aufzufüllen. Dadurch entsteht die sogenannte cccDNA, die für immer im Zellkern verbleibt. Erst jetzt können die viralen Gene transkribiert und Proteine hergestellt werden. Ein Ansatz wäre also, die Virusreplikation zu behindern, indem man die Proteinsynthese oder die RNA-Transkription stört. „Bisher schädigt man damit aber auch die zellulären Enzyme“, erklärt Ulrike Protzer. Eine Alternative ist die sogenannte RNA-Interferenz. „Mit kleinen, sogenannten „small interfering“ (si)RNAs kann man die Produktion von Virus-Proteinen hemmen, ohne die Wirtszelle zu schädigen. Aber leider reicht das alleine

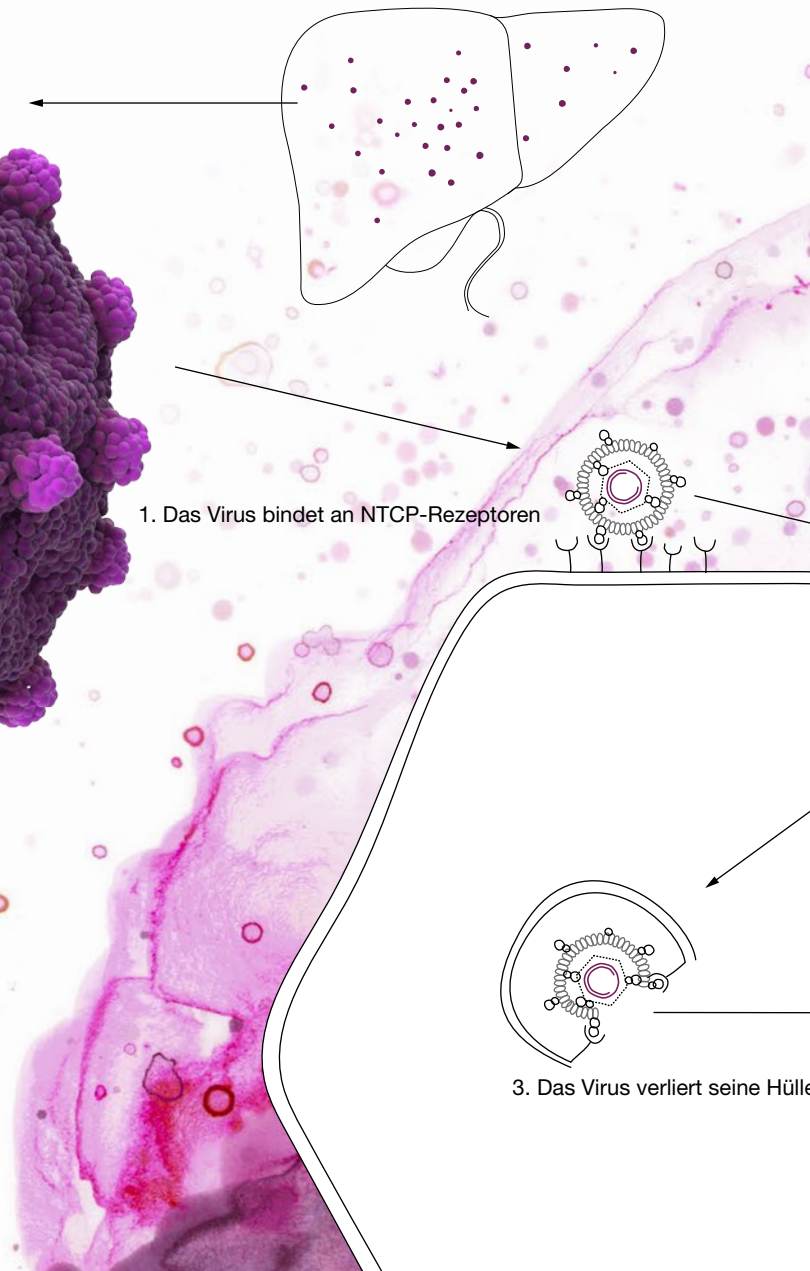
nicht, um das Virus zu eliminieren“, sagt sie. siRNAs sind gerade in der frühen klinischen Prüfung und sollen bald verfügbar sein.

Am aussichtsreichsten für die Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen ist es, das Immunsystem dazu anzuleiten, die cccDNA aus den Leberzellen zu entfernen oder infizierte Zellen zu zerstören. Eigentlich kann das Immunsystem das. Doch bei den chronisch Infizierten reagiert das Immunsystem nicht adäquat auf den Eindringling. Deshalb soll eine therapeutische Impfung den Körper in die Lage versetzen, die Viren vollständig zu vertreiben. „Die Störung der Immunantwort betrifft alle Bereiche, deshalb müssen wir mit unserer Impfung auch alle stimulieren“, erklärt Protzer. ▶



Hepatitis-B-Virus

Das Hepatitis-B-Virus nutzt Leberzellen zur Vermehrung.

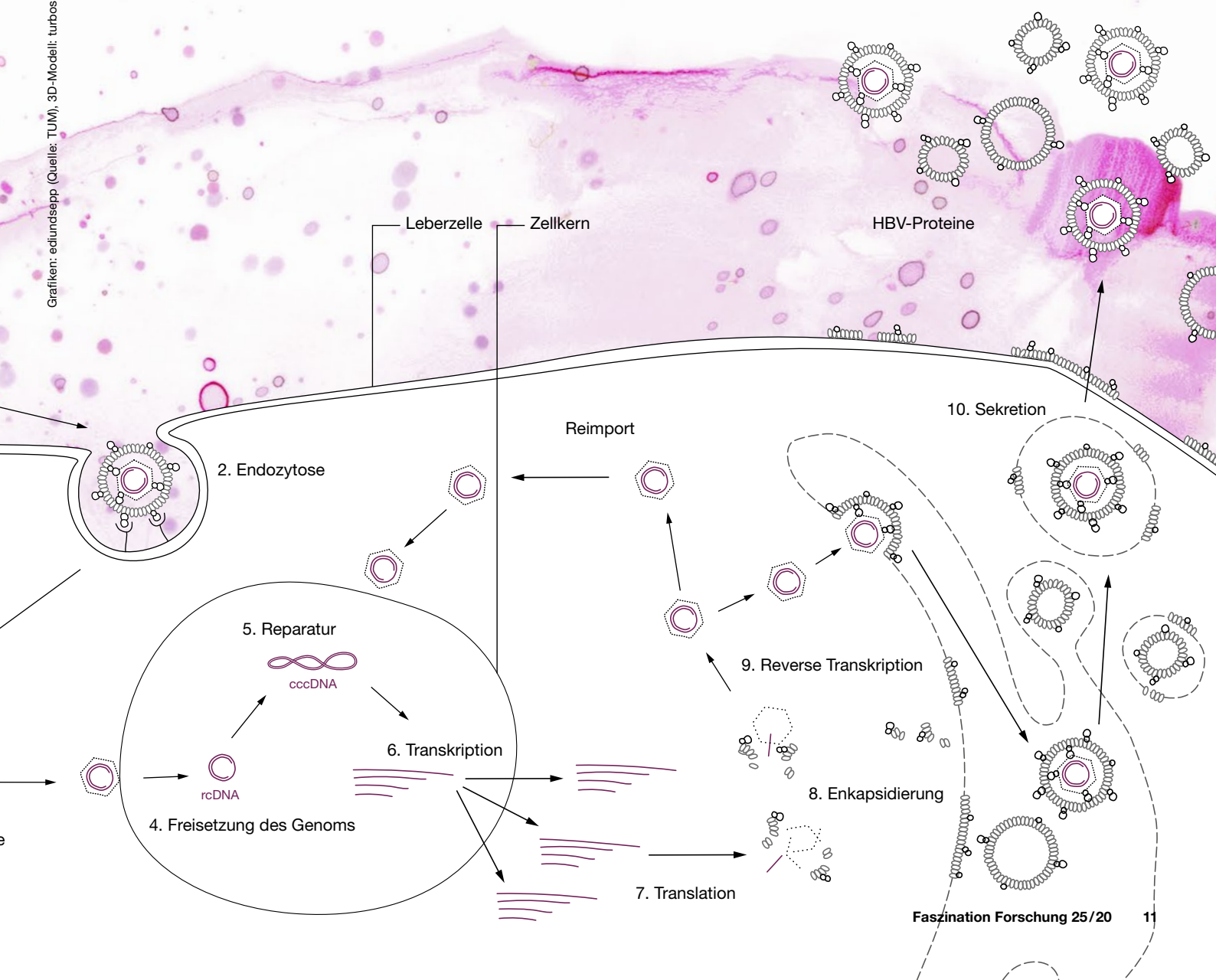




**Prof. Ulrike Protzer**

Ulrike Protzer hat Humanmedizin an den Universitäten Erlangen, Basel und Durban (Südafrika) studiert. Sie hält zwei Facharzttitel: den für Innere Medizin sowie den für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie. Von 2002 bis 2007 leitete sie eine Nachwuchsgruppe am Zentrum für Molekulare Medizin der Universität Köln. Ende 2007 übernahm sie den Lehrstuhl für Virologie an der TUM und ist seitdem Direktorin des Instituts für Virologie an der TUM und am Helmholtz Zentrum München.

Grafiken: edlundsepp (Quelle: TUM), 3D-Modell: turbosquid; Bildquelle: Kurt Bauer

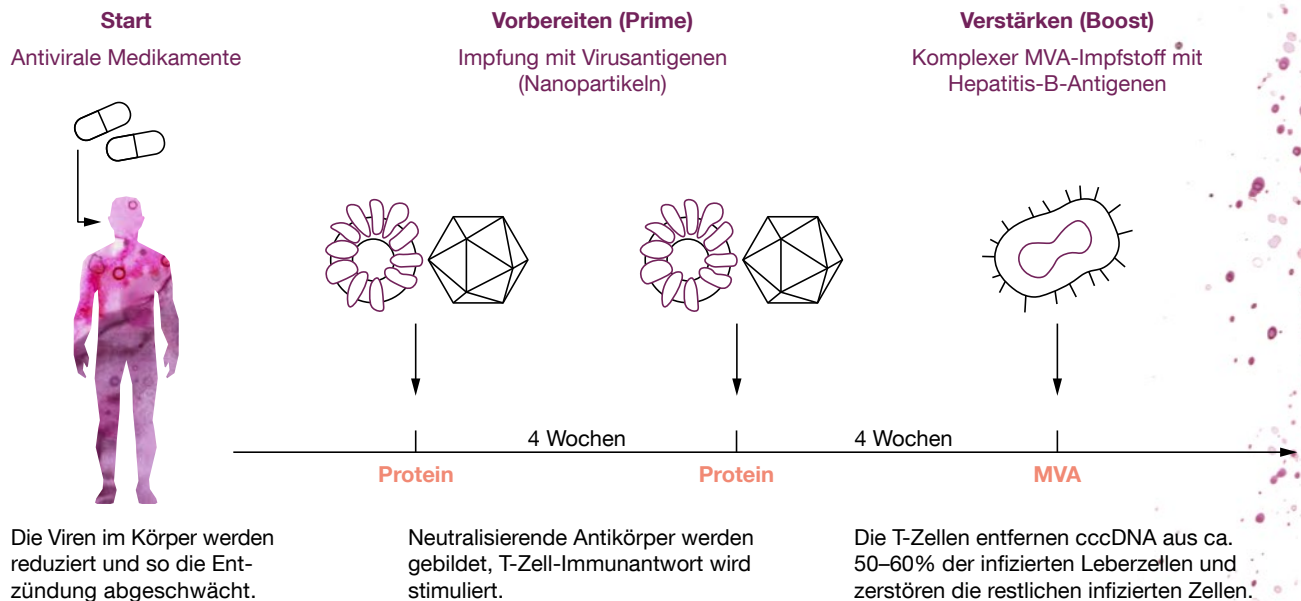




---

*Die Störung der Immunantwort betrifft alle Bereiche, deshalb müssen wir mit unserer Impfung auch alle stimulieren.*

Ulrike Protzer



**Die Phasen der therapeutischen Impfung** zur Heilung von Hepatitis B (TherVacB).

### Geimpft wird mehrmals

Die Impfung findet in mehreren Phasen statt. „Prime-Boost“ nennt die Virologin das Konzept, auf Deutsch etwa „Vorbereiten-Verstärken“. Zuerst, quasi als Schritt null, erhalten die Patienten antivirale Medikamente, die die Replikation der Virus-DNA in den Leberzellen behindern. Sobald siRNAs klinisch verfügbar sind, werden diese für Schritt null eingesetzt. Im nächsten Schritt bekommen die Patienten zwei Mal im Abstand von vier Wochen eine Impfung, die unterschiedliche Virusantigene enthält. Das stimuliert die B- und T-Helferzellen des Immunsystems. Neutralisierende Antikörper werden gebildet, die eine weitere Ausbreitung des Virus in der Leber stoppen. Die T-Zellen sind jetzt vorgewarnt, dass bald ein Eindringling kommen wird.

Weitere vier Wochen später folgt der nächste Schritt, die Verstärkung. Man gibt einen Impfstoff, der den T-Zellen die Antigene des Hepatitis-B-Virus präsentiert, die sie selbst in der Leber nicht mehr erkennen können. Dann haben die T-Zellen zwei Aufgaben zu erfüllen. Einerseits schütten sie sogenannte Zytokine aus, die über eine komplizierte Signalkaskade die cccDNA in den Leberzellen abbauen. Etwa 50 bis 60 Prozent der infizierten Leberzellen werden so von Virus-DNA befreit. Die restlichen infizierten Hepatozyten werden von den T-Killerzellen zerstört.

Dieser Impfstoff ist ein eigens entwickelter, komplexer MVA-Impfstoff. „MVA ist der perfekte Impfvektor, denn er boostet B- und T-Zellen gleichermaßen“, erklärt Protzer.

### Ein eigens entwickelter Impfstoff

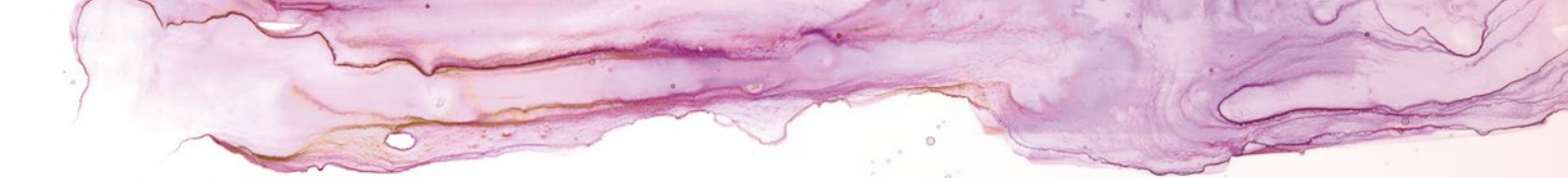
MVA steht für modifiziertes Vacciniavirus Ankara. Es handelt sich um ein abgeschwächtes Virus aus der Familie der Pockenviren, das zwar menschliche Zellen infizieren, sich dort aber nicht mehr vermehren kann und auch keine Krankheitssymptome auslöst. Das Erbgut des MVA-Virus dient als Rückgrat. Im Labor können neue Gensequenzen eingebracht werden, die für Antigene anderer Viren kodieren und eine Immunantwort gegen diese Antigene auslösen.

Diese Technik eignet sich prinzipiell für die Herstellung ganz unterschiedlicher Impfstoffe. Zurzeit läuft eine klinische Studie zu einer Grippe-Impfung auf Basis von MVA. Auch für die Herstellung eines Corona-Impfstoffes wird dieses System getestet.

Meistens wird lediglich ein neues Gen in das MVA-Rückgrat eingebaut. Manchmal zwei. Doch Ulrike Protzer wollte, dass ihr Hepatitis-B-Impfstoff effizient gegen nahezu alle Hepatitis-B-Stämme der Welt wirkt. Ein oder zwei Gene reichten dafür nicht aus. Sie brauchte fünf. „Ich weiß nicht, ob jemand anderes schon mal so verrückt war, fünf neue Gene da hineinzupacken“, sagt Protzer lachend. Viele glaubten nicht daran, dass das funktionieren könnte. Aber es hat geklappt.

Noch eine weitere Hürde war zu überwinden. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler brauchten ein geeignetes Adjuvans, also einen Wirkverstärker, der die initiale Immunantwort intensiviert. „Es gibt quasi keine frei verfügbaren Adjuvantien“, sagt Protzer, „die Patente darauf ▶





liegen fast alle in der Hand einer einzigen Pharmafirma.“ Diese hätte zwar ein Produkt zur Verfügung gestellt, wollte im Gegenzug aber alle Patentrechte an Protzers neuem TherVacB-Vakzin. Auf diesen Deal ließ sie sich nicht ein. Schließlich wurden sie doch noch fündig und können jetzt das Adjuvans CpG 1018 verwenden, das bereits in einem prophylaktischen Hepatitis-B-Impfstoff zum Einsatz kommt und daher zugelassen ist.

In präklinischen Mausmodellen konnte Ulrike Protzer zeigen, dass das Immunsystem wie gewünscht auf die Prime-Boost-Impfung reagiert. Die Hepatitis-B-Antigene verschwinden aus dem Blut, stattdessen finden sich dort jetzt zahlreiche Antikörper gegen das Virus. Die T-Zellen tun den Rest – die Leber ist geheilt. „Wir sind überzeugt, dass das Prinzip, das wir entwickelt haben, sich auch für einen Impfstoff gegen das neue SARS-Coronavirus eignet“, meint sie.

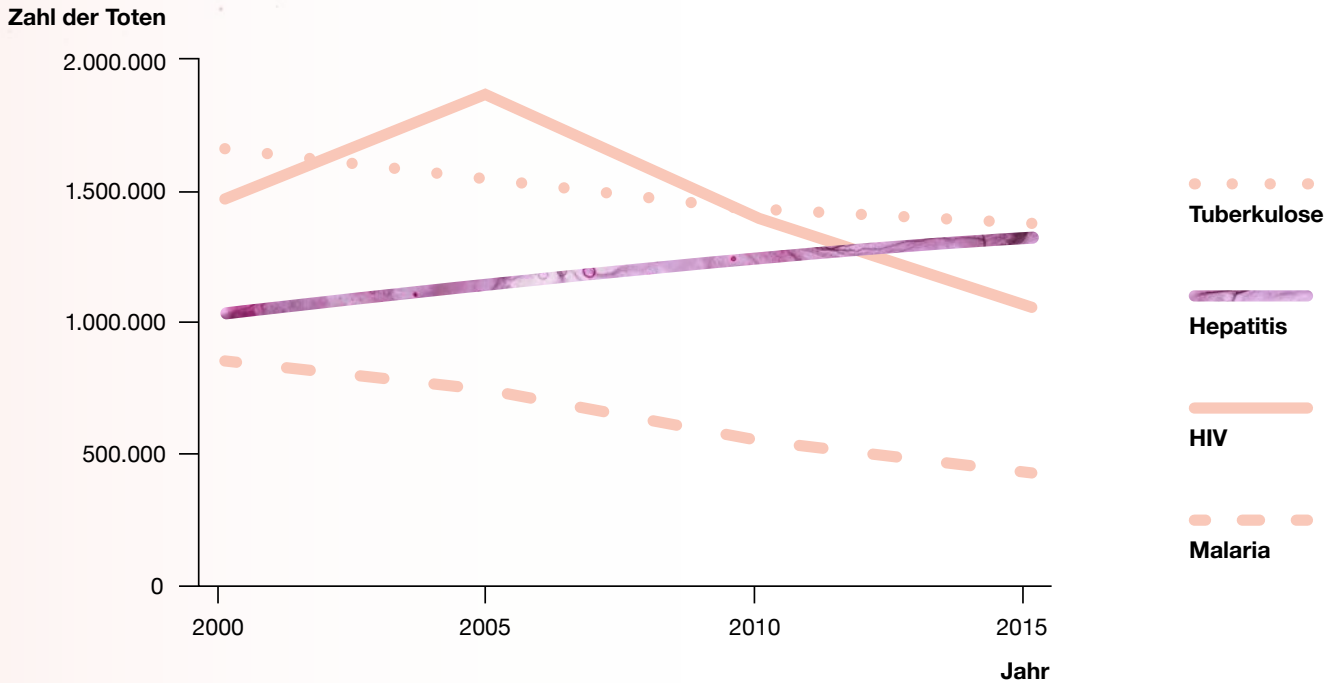
Jetzt muss der Impfstoff nach allen Regeln der Guten Herstellungspraxis, besser bekannt als Good Manufacturing Practice (GMP), hergestellt werden. Dann folgen Toxizi-

tätstests an Mäusen und Ratten. Anfang nächsten Jahres soll dann eine klinische Studie der Phase 1a am Menschen starten. Dort werden zunächst gesunde Probanden geimpft, um die optimale Dosis und die beste Wirkstoffkombination für die Prime-Boost-Technik zu finden.

Es ist äußerst selten, dass eine klinische Studie im akademischen Umfeld ohne Beteiligung der Pharmaindustrie startet. „Das klappt nur, weil wir an diesem Projekt mit dem Klinikum rechts der Isar, der Ludwig-Maximilians-Universität München und unseren Partnern in ganz Europa Hand in Hand arbeiten“, berichtet Protzer. „Anderen wäre das gar nicht machbar.“

Fast 20 Millionen Euro haben die Forscher für das Projekt bereits eingeworben. Allesamt öffentliche Fördermittel. Darauf ist Ulrike Protzer besonders stolz. „Dadurch sind wir unabhängig von Investoren, die nicht nur humanitären Interessen folgen, sondern auch Geld verdienen wollen“, sagt sie. „Unser Impfstoff soll eines Tages schließlich Patienten in allen Ländern zugutekommen.“

■ *Claudia Doyle*



**Hepatitis-B- und C-Erkrankungen sind weltweit ein wachsendes Problem.** Während die Zahl der Todesfälle bei Malaria, HIV oder Tuberkulose stetig sinkt, steigt die Kurve bei Hepatitis weiterhin an.

### Klinische Studien – Der Weg vom Labor in die Klinik

Vom Labor bis in die Klinik ist es für jedes Medikament ein weiter Weg. Zunächst wird ein potenzieller Wirkstoff zumeist an Zellen in einer Petrischale getestet. Wenn sich hier eine Wirkung zeigt, dann finden Experimente am Tiermodell statt, die die Erkrankung möglichst genau nachstellen. „Erst dann folgen die klinischen Studien am Menschen, die sich in vier Phasen einteilen lassen“, erklärt Christoph D. Spinner, Oberarzt der Infektiologie. Gemeinsam mit dem Bundesamt für Arzneimittel- und Medizinprodukte muss von den beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern festgelegt werden, wie viele Patienten eingeschlossen werden müssen, damit die Ergebnisse voraussichtlich aussagefähig sind.

In Phase 1 wird die Substanz auf ihre Sicherheit geprüft. „Man will damit ausschließen, dass im komplexen menschlichen Organismus völlig unerwartete Reaktionen auftreten“, erklärt Spinner. Daher finden diese Versuche zumeist an gesunden Probanden statt. Phase 2 dient der Dosisfindung und findet an einer kleinen Gruppe von Patienten statt. In Phase 3 schließlich findet die Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfung statt. Wenn auch hier positive Ergebnisse vorliegen, kann die Substanz zugelassen werden. Die Phase 4 heißt daher auch Post-Zulassungsstudie. Sie dient dazu, bisher nicht entdeckte Nebenwirkungen und Langzeiteffekte zu erkennen.

Die TUM ist für die Durchführung solcher Studien sehr gut aufgestellt. „Die Infrastruktur, die wir hier vorhalten, konnten wir über Nacht aktivieren“, sagt Christoph Spinner. „Daher können wir auch seit dem Frühjahr intensiv an der Entwicklung von Medikamenten gegen Covid-19 arbeiten.“