

III TÖDLICHES VIRUS

Die Anti-Ebola-Offensive

An der Ebola-Front in Westafrika ist Biotechnologie-Know-how aus Deutschland im Einsatz. Mit Nachdruck wird auch hierzulande die Entwicklung von Impfstoffen und Arzneien gegen das Killer-virus vorangetrieben. Das zuständige Paul-Ehrlich-Institut zieht mit, warnt aber vor Alleingängen.



Bild: GfV / Thomas Sponckler

Durch die verheerende Ebola-Krise in Westafrika sind die experimentellen Medikamente und ihre Hersteller in den Fokus geraten.

Mehr als 5.000 Kilometer trennen Liberias Hauptstadt Monrovia, eines der Epizentren der Ebola-Katastrophe in Westafrika, und Halle an der Saale voneinander. Doch Anfang August wurde klar: Biotechnologie-Know-how aus Deutschland ist an vorderster Front der Seuchenbekämpfung mit dabei. Die ersten Ebola-Patienten, die vor Ort den Antikörper-Cocktail „ZMapp“ verabreicht bekamen, profitierten von einer Produktionstechnik in Tabakpflanzen, die die Firma Icon Genetics GmbH in Halle entwickelt hat. *transkript.de* gehörte bundesweit zu den ersten Medien, die das vermeldeten.

In den darauffolgenden Tagen sah sich das Unternehmen mit 14 Mitarbeitern dann einem Medienansturm konfrontiert. Agenturen, TV- und Rundfunksender, selbst die Boulevardpresse klopften an und statteten den Hallensern einen Besuch ab. Icon Genetics-Manager Victor Klimyuk gab über ein Dutzend Interviews. Die Ebola-Front schien irgendwie näher gerückt, die kleinen Biotechnologie-Unternehmen und so manches Nischenprojekt waren als Hoffnungsträger plötzlich in den Fokus der Aufmerksamkeit geraten.

Der Beitrag von Icon Genetics, eine Tochterfirma der Nomad Bioscience GmbH, zu

dem von der US-Firma Mapp Biopharmaceutical in San Diego geschaffenen Antikörper-Dreier-Mix „ZMapp“ ist klein, aber fein: In den vergangenen Jahren hat das Unternehmen seine Plattformtechnologie zur Herstellung von therapeutischen Proteinen in Tabakpflanzen namens magniCON kontinuierlich weiterentwickelt.

Grüne Antikörperfabriken

Hierbei wird der molekulare Bauplan für humanisierte Antikörper mit dem von Tabakmosaikviren fusioniert. Taucht man nun Tabakpflanzen der Art *Nicotiana benthamiana* in eine Agrobakterien-Lösung, lassen sich die molekularen Informationen in die Pflanzen schleusen. Die virusinfizierten Pflanzen werden im Gewächshaus zu effizienten Antikörperfabriken: nach einer Woche können die massenhaft vermehrten Proteine aus sämtlichen Pflanzenteilen geerntet werden. „Das Verfahren ist schnell und kostengünstig“, so Klimyuk. Aus einem Kilogramm Biomasse lassen sich je nach Ansatz bis zu 2,5 Gramm rekombinantes Protein isolieren. In Halle gibt es eine kleine Pilot-

anlage, in der die Prozedur nach GMP-Standards ablaufen kann. 2010 startete Icon, damals noch Teil des Leverkusener Konzerns Bayer, mit solchen „Plantibodies“ eine klinische Phase I-Studie, um eine personalisierte Krebsimmuntherapie zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen zu testen. „Die Behandlung erwies sich als sehr sicher und verträglich“, resümiert Klimyuk. Im Zuge einer Fokussierung des Portfolios stieg Bayer im Jahr 2012 bei Icon aus, die Firma ging zurück an die Gründer. Nun suchen die Hallenser nach neuen strategischen Partnern, denken auch über neue Indikationen nach. Dass Ebola den öffentlichen Blick auf das „Pharming“ gelenkt hat, freut Klimyuk. „Wir sind ohnehin überzeugt, dass das System seine Nische gefunden hat.“

Anteil am grünen Produktions-Know-how von „ZMapp“ haben auch Forscher aus Österreich: Herta Steinkellner von der Universität für Bodenkultur in Wien steuerte die speziellen Tabakpflanzen bei, die den hergestellten Antikörpern das geeignete Glykosylierungsmuster verpassen. Mit den US-Firmen Mapp und Kentucky BioProcessing, dem eigentlichen Hersteller von „ZMapp“, pflegen die Biotechnologen aus Halle und Wien eine langjährige Kooperation.

Doch so schnell „ZMapp“ als erste experimentelle Therapie gegen Ebola zum Hoffnungsträger aufstieg, so schnell machte sich Ernüchterung breit: Schon Tage später, nachdem auch die westafrikanischen Staaten auf Lieferungen des Antikörper-Serums drangen, war der Vorrat erschöpft – gerade einmal sechs Patienten erhielten bisher insgesamt die Behandlung. Kentucky BioProcessing will in seinen riesigen Tabak-Gewächshäusern am Standort in Owensboro nun die Antikörper-Produktion ankurbeln. Bis Ende des Jahres sollen so bis zu 50 Dosen zur Verfügung stehen, hieß es von der Weltgesundheitsorganisation WHO.

Forscher und Biotech-Know-how aus Deutschland sind bereits seit Monaten direkt in Westafrika im Einsatz – insbesondere für die für das Seuchen-Management so zentrale Erreger-Diagnostik. So haben die hierzulande

de führenden Filovirus-Experten – Stephan Günther vom Hamburger Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) und Stephan Becker von der Philipps-Universität Marburg – Mitarbeiter in das European Mobile Laboratory (EMLab) in Gueckedou in Guinea entsandt. Das EU-Projekt mit Partnern aus europäischen Hochsicherheitslabors macht seine Tests im Auftrag der WHO und wird von Hamburg aus koordiniert. Die technische Einrichtung hat das Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr in München konzipiert. In weiteren Orten in Guinea und in Nigeria hat das BNITM zudem Personal für die Ebola-Diagnostik geschult.

Auch der Erreger-Test, der im EMLab täglich zum Einsatz kommt, stammt aus Hamburg. Entwickelt wurde der Filovirus-Screen-Kit von der Firma Altona Diagnostics. Mit dem auf Realtime-RT-PCR basierenden Test lassen sich Ebola-Viren im Probenmaterial innerhalb weniger Stunden feststellen. „Dank unserer engen Kontakte zu den Referenzlaboren ist der Kit mit Proben aus erster Hand validiert“, sagt Stephan Ölschläger, Projektleiter R&D bei Altona Diagnostics. Derweil haben die Hamburger einen weiteren Testkit entwickelt, mit dem sich nun alle fünf derzeit bekannten Ebola-Arten und das Marburg-Virus klassifizieren lassen. „Kommerzielle Überlegungen spielen bei der Entwicklung solcher Produkte eher eine untergeordnete Rolle. Es ist aber eine gute Möglichkeit, uns zu profilieren“, so Ölschläger.

Impfstoffe vor klinischen Studien

Im Kampf gegen Ebola richtet sich der Blick derzeit auf experimentelle Medikamente, die aus öffentlich finanzierten Forschungsprojekten hervorgegangen sind. Die meisten davon erhielten viele Millionen US-Dollar im Zuge der Anti-Bioterrorismus-Forschung der U.S. Army. Die WHO hält in Anbetracht der kritischen Situation in Westafrika die Testung experimenteller Mittel auf der Überholspur für ethisch gerechtfertigt. Dass die Zeit drängt, betont auch das Langener Paul-Ehrlich-Institut (PEI), die Bundesoberbehörde für die Prüfung und Bewertung biomedizinischer Arzneimittel. „Es sollten jetzt möglichst schnell klinische Prüfungen starten, damit wir im ersten Schritt dem medizinischen Personal aus Deutschland, das in den Ebola-Krisengebieten helfen will, Impfstoffe anbieten können“, sagt PEI-Präsident Klaus Cichutek im Gespräch mit *Itranskript*. Wichtig sei jedoch gerade in dieser Phase ein organisiertes, kontrolliertes Vorgehen. Akademische Forscher, Biotech-Unternehmen und Pharmafirmen müssten jetzt gemeinsam aktiv werden, anstatt viele einzelne Heilversuche aneinanderzureihen.

Das Arsenal der Medikamente im Kampf gegen Ebola – eine Auswahl

Name	Hersteller, Entwickler	Wirkprinzip	Status
Impfstoffe			
VSV-EBOV	NewLink Genetics Corp., BioProtection Corp.; Public Health Agency of Canada	Vesikuläres Stomatitis-Virus (VSV) mit Ebola-Antigenen, wirkt auch therapeutisch	präklinisch, Phase I-Studie ab Herbst 2014
Ebola and Marburg Vaccine	GlaxoSmithKline/Okairos; NIH	modifiziertes Adenovirus mit Ebola-Antigenen	präklinisch, Phase I-Studie ab Herbst 2014
MVA-BN Filo	Bavarian Nordic A/S	modifiziertes Vaccinia Ankara-Virus (MVA) mit Ebola-Antigenen	präklinisch Phase I ca. 2015
SynCon Ebola and Marburg virus	Inovio Pharmaceuticals Inc.	Synthetischer DNA-Impfstoff	präklinisch
N.N.	Johnson&Johnson/Crucell	modifiziertes Adenovirus mit Ebola-Antigenen	präklinisch, Phase I 2015
VesiculoVax Ebola and Marburg virus	Profectus Biosciences Inc.	Vesikuläres Stomatitis-Virus (VSV) mit Ebola-Antigenen	präklinisch, Phase I 2015
Antikörper und antivirale Medikamente			
ZMapp	Mapp Biopharmaceutical, Defyrus, Kentucky BioProcessing	Mix aus 3 monoklonalen Anti-Ebola-Antikörpern; neutralisiert das Virus	präklinisch, Phase I Ende 2014
TKM-Ebola	Tekmira Pharmaceuticals Corp.	siRNA-Moleküle blockieren die Virus-Vermehrung	Phase I (unterbrochen)
AVI-7537	Sarepta Therapeutics Inc.	RNA-Antisense-Molekül hemmt VP24-Genexpression	Phase I (unterbrochen)
Favipiravir (T-705)	Fujifilm Holdings Corp./ MediVector Inc.	Viraler RNA-Polymerase-Hemmer (auch bei Grippe)	Phase III (bei Grippe)
BCX4430	Biocryst Pharmaceuticals Inc.	Nukleosid als viraler RNA-Polymerase-Hemmer	präklinisch, Phase I 2015

In Deutschland käme das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für eine solche klinische Sicherheitsstudie der Phase I infrage: Hier ist die Clinical Trial Unit des vom Bundesforschungsministerium geförderten Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) angesiedelt. Erprobt werden soll der in Kanada entwickelte Impfstoff VSV-EBOV, für den bereits vielversprechende Wirksamkeitsdaten aus Affenversuchen vorliegen (siehe Tabelle). Die Vakzine ist ein abgeschwächtes, mit dem Tollwuterreger verwandtes VS-Virus, das mit speziellen Oberflächen-Glykoproteinen von Ebola ausgestattet ist. „Wir haben bereits Kontakte nach Kanada zu Herstellern und Behörden geknüpft, arbeiten aber noch an klaren Absprachen und dem Abschluss von Verträgen zur Bereitstellung der Impfdosen“, so Cichutek. In wenigen Wochen soll es losgehen.

Die deutschen Infektiologen können auch deswegen so rasch Handlungsbereitschaft signalisieren, weil im Rahmen des DZIF eigens eine Einheit für „Produktentwicklung“ aufgebaut wurde. Das PEI bringt hier als Partner seine Expertise ein. Auch bei der Entwicklung eines Impfstoffs gegen das gefährliche MERS-Corona-Virus seien die Strukturen bereits sehr hilfreich. Wie sähe eine Sicherheitsstudie für einen Ebola-Impfstoff aus? „Dafür ist im ersten Schritt eine kleine Zahl an gesunden Probanden nötig, idealerweise Freiwillige, die in die Ebola-

Gebiete reisen werden und damit von einem Impfschutz profitieren könnten“, so Cichutek. Die Probanden sollten äußerst feinmaschig beobachtet werden: Vertragen sie die Vakzine gut? Werden Antikörper gebildet? Für eine spätere Zulassung gegen eine Infektionskrankheit wie Ebola würde ein ähnliches Konzept greifen wie die „Animal Rule“ der amerikanischen Arzneibehörde FDA, erklärt der PEI-Präsident: Entfaltet ein Impfstoff im Tier Schutzwirkung und wird zudem von gesunden Probanden gut vertragen und forciert die Antikörperproduktion, so lässt sich aus beiden Experimenten die beste Dosis für eine spätere Schutzimpfung ableiten.

Weitere Impfstoff-Kandidaten stehen vor klinischen Prüfungen, so eine von der Baseler Okairos entwickelte Vakzine. Der britische Pharmakonzern Glaxosmithkline (GSK), der Okairos 2013 übernommen hatte, kündigte an, es stünden genügend Dosen bereit, um im September eine Phase-I-Studie zu starten. Auch das dänische Unternehmen Bavarian Nordic hat einen Impfstoff in der Pipeline. Wie die Firma auf Anfrage mitteilt, wird seit 2010 am Forschungsstandort in Martinsried die Vakzine „MVA-BN Filo“ entwickelt, unterstützt mit rund 18 Mio. US-Dollar von der US-Regierung. In Tierversuchen habe ein Kandidat bereits exzellente Wirkung gezeigt, bis zu klinischen Studien werde es aber noch Monate dauern. ■

p.graf@biocom.de