

Die Entstehung der mRNA-Impfstoffe.

New York Times, 16.1.2022, von Gina Kolata und Benjamin Mueller.
Übersetzung Anton Reutlinger.

Tausende Kilometer von Dr. Grahams Labor in Bethesda Maryland entfernt, im Mittleren Osten, war ein furchterregendes neues Coronavirus von Kamelen auf Menschen überggesprungen und tötete einen aus je drei infizierten Menschen. Als Experte für die infektiösesten Coronaviren der Welt arbeitete Dr. Graham an der Entwicklung eines Impfstoffs, aber vergeblich.

Jetzt war er erschrocken, dass das Virus, Middle East Respiratory Syndrome oder MERS, einen der Wissenschaftler in seinem Labor angesteckt hatte, der im Herbst 2013 mit Fieber und Husten von einer Pilgerreise nach Mekka zurückgekehrt war.

Ein Nasenabstrich erwies sich als positiv für ein Coronavirus und bestätigte scheinbar die schlimmsten Befürchtungen von Dr. Graham, aber ein zweiter Test brachte Erleichterung. Es war nicht MERS, sondern nur ein mildes Coronavirus, das eine gewöhnliche Erkältung verursachte.

Dr. Graham hatte nun einen Geistesblitz: vielleicht wäre es lohnend, einen genaueren Blick auf dieses gewöhnliche Virus zu werfen.

Es war mehr ein Impuls aus Bequemlichkeit und Neugier als Voraussicht mit wenig oder keiner Aussicht auf Ruhm oder Gewinn. Aber die Entscheidung zum Studium der Erkältung eines Kollegen gab den Anstoß zu entscheidenden Entdeckungen. Zusammen mit anderen zufälligen Durchbrüchen, die zu der Zeit nicht signifikant erschienen, führte dies schließlich zu den mRNA-Impfstoffen, die jetzt hunderte Millionen Menschen vor Covid-19 schützen.

Die Spritzen wurden mit Rekordschnelligkeit entwickelt, gerade mal ein Jahr nachdem eine mysteriöse Lungenkrankheit in China auftauchte, während sonst so viel falsch lief, wie politische Feindschaft, öffentliches Misstrauen und vermasselte Regierungsvorhaben.

Sie bleiben ein Wunder: sogar während die Omicron-Variante eine neue Welle der Pandemie befeuert, haben sich die Impfungen als bemerkenswert robust erwiesen zur Abwehr gegen ernsthafte Erkrankung und Tod. Und die Hersteller Pfizer, BioNTech und Moderna sagen, dass mRNA-Technologie es ermöglicht, die Impfstoffe schnell anzupassen, um jede gefährlich neue Variante abzuwehren.

Skeptiker haben die schnelle Entwicklung aufgegriffen – unter den größten Meisterleistungen der medizinischen Forschung in der modernen Zeit – das öffentliche Vertrauen in sie zu untergraben. Aber die Durchbrüche hinter den Impfstoffen haben sich in Jahrzehnten entfaltet, Stück für Stück, indem Wissenschaftler der ganzen Welt die Forschung in unterschiedlichen Gebieten voran trieben, ohne die

Vorstellung, dass ihre Arbeit eines Tages die Jahrhundertpandemie zähmen könnte.

Die Pharmafirmen nutzten diese Entdeckungen und entwickelten ein entsprechendes Produkt, das maßgerecht, zum Teil mit der Hilfe von „Operation Warp Speed“, dem Multimilliardenprojekt der Trumpregierung zur Beschleunigung der Entwicklung und Produktion von Impfstoffen, Medikamenten und Diagnosetests zur Bekämpfung des neuen Virus.

Jahrelang allerdings kämpften die Forscher, die diese Impfstoffe möglich machten, um Geld und gegen öffentliche Gleichgültigkeit. Ihre Experimente blieben häufig erfolglos. Einige hörten auf, weil die Arbeit niederschmetternd wurde. Und trotzdem kam die Forschung Schritt für Schritt vorwärts auf diesem unvorhersehbaren Zickzackkurs und man lernte aus Fehlern.

Die Impfstoffe wurden möglich durch Anstrengungen auf drei Gebieten. Die erste begann vor über 60 Jahren mit der Entdeckung der mRNA, das Erbmolekül zur Herstellung von Proteinen. Wenige Jahrzehnte später beschlossen zwei Forscher in Pennsylvania einen Traum zu verfolgen: dieses Molekül zu benutzen um Zellen anzuweisen, kleine Stücke von Viren zu produzieren, die das Immunsystem stärken sollten.

Die zweite Anstrengung fand im privaten Sektor statt, als Biotechnologiefirmen in Kanada in der Gentechnik, der Modifikation oder Reparatur von Genen zur Behandlung von Krankheiten, einen Weg suchten, fragile Erbmoleküle so zu schützen, dass sie in humane Zellen eingebracht werden konnten.

Der dritte, entscheidende Forschungsweg begann in den 1990ern, als die US-Regierung ein Multimilliardenvorhaben auf den Weg brachte um einen Impfstoff gegen AIDS zu finden. Dieses Vorhaben finanzierte eine Gruppe von Forschern, die versuchten, die für den Eintritt in die Zelle entscheidenden „Spikes“ auf HIV-Viren ins Visier zu nehmen. Aber einige dieser Forscher, einschließlich Dr. Graham, kamen vom eigentlichen Ziel ab und entschlüsselten schließlich Geheimnisse, die es statt dessen erlaubten, die Spikes auf Coronaviren zu kartieren.

Anfang 2020 kamen diese unterschiedlichen Forschungsrichtungen zusammen. Die Spikes des Covidvirus waren in mRNA-Molekülen kodiert. Die Moleküle waren in eine schützende Schicht von Fett eingelagert und in kleine Glasfläschchen abgefüllt. Als die Spritzen ein Jahr später in Arme gelangten, antworteten die Zellen der Empfänger durch Produktion von Proteinen, die den Spikes ähnelten – und das trainierte den Körper, das Coronavirus zu bekämpfen.

Die außergewöhnliche Geschichte bestätigte das Versprechen der Grundlagenforschung: ab und an in der verflissenen Zeit können frühere Entdeckungen aus der Vergessenheit geholt werden, um Geschichte zu schreiben.

„Es war alles angerichtet – ich sah es mit eigenen Augen“, sagte Dr. Elizabeth Halloran, Biostatistikerin für Infektionskrankheiten am Fred Hutchinson Krebsforschungszentrum in Seattle, die über 30 Jahre in der Impfstoffforschung tätig war, aber nicht an der Entwicklung von mRNA-Impfstoffen beteiligt war. „Es war eine Art Wunder“.

Ein abgefeimtes Virus.

Im Dezember 1996 lud Präsident Clinton Dr. Fauci in das Weiße Haus ein, um mit ihm über die damalige schwere Pandemie, AIDS, zu sprechen, die in den USA mehr als 350.000 Menschenleben und weltweit weitere 6 Millionen gekostet hatte.

Dr. Fauci, der als höchster Wissenschaftler der Regierung das Virus untersuchte, hatte wenig Hoffnung. Das erste Mal seit dem Auftauchen des Virus waren die AIDS-Todesfälle gesunken, dank mehrerer neuer Medikamente, die nach Jahren des Druckes von Aktivisten getestet und zugelassen worden waren.

Aber das wirksamste Mittel ihres Arsenalts war nicht vorhanden: ein Impfstoff. Und der Präsident wurde ungeduldig.

Als die Männer in den Rosengarten gingen, erinnerte sich Dr. Fauci, wandte sich der Präsident an ihn und sagte: „Ihr kennt AIDS als Krankheit seit 1981. Warum habt ihr Leute immer noch keinen Impfstoff?“

Dr. Fauci war verblüfft und sagte dem Präsidenten, dass die Forschungsbemühungen bis dahin weitgehend unkoordiniert waren. Dann schilderte er eine kühne Aussicht: eine Forschungseinrichtung, in der Forscher verschiedener Disziplinen miteinander reden und kooperieren könnten, mit dem Ziel anwendbarer Impfstoffe statt der Bestätigung, dass die eigene Disziplin die Antworten hätte.

Präsident Clinton wandte sich an seinen Stabschef, Leon Panetta, und fragte: „Denkst du wir könnten das machen?“

„Sie sind der Präsident der USA,“ sagte Panetta Erinnerungsgemäß. „Sie können tun was Sie wollen.“

Dr. Fauci dachte, sie würden ihn nicht ernst nehmen. Impfstoffforschung war wenig aufregend und hatte lange Zeit nur Nebenbedeutung bei den Anstrengungen zur Therapie bei Krebs und Herzkrankheiten. Aber fünf Monate später bekam Dr. Fauci einen Anruf von einem Redenschreiber des Präsidenten. Präsident Clinton gab eine Antrittsrede an der Morgan State Universität in Baltimore und wollte die Forschungseinrichtung für Impfstoffe ankündigen. Ob Dr. Fauci eine Beschreibung liefern könnte. „Ich war vollkommen verblüfft“, sagte Dr. Fauci.

Einer der ersten rekrutierten Wissenschaftler für das neue Vorhaben war Dr. Graham. Ein bärtiger Virologe mit einem ruhigen Temperament, der mit 1,95m die meisten Kollegen an der Universität Nashville überragte und seine Karriere als Klinikarzt begonnen hatte. Aber 1982, als er gerade als Klinikchef geworden war, machte er eine erschütternde Erfahrung.

Ein obdachloser Mann erreichte die Notaufnahme mit Delirium, Hautverletzungen und multiplen Infektionen der Lunge, Leber und Milz. Als er auf seine Fieberkurve schaute, war Dr. Graham wie betäubt über den Kollaps des Immunsystems bei dem Patienten und vermutete ein neues Virus unter Drogenkonsumenten und homosexuellen Männern. Er hatte recht: der Mann hatte AIDS.

Bald danach füllten Patienten mit denselben Symptomen die Hospitäler - oftmals junge Männer, abgemagert und hoffnungslos krank - die die Ärzteschaft zur Verzweiflung brachten.

„Es war Angst machend – schrecklich,“ sagte Dr. Graham. So geheimnisvoll das Virus auch war, er versprach einen Weg zu finden, um das Virus an der Verbreitung zu hindern. „Ich will ein Virologe sein,“ sagte er dem Chef einer Abteilung für Infektionskrankheiten. „Was soll ich tun?“

Das Forschungszentrum für Impfstoffe öffnete im Jahr 2000 die Türen auf dem Campus des National Health Institutes in Bethesda, Maryland, mit einem Jahresbudget von 44 Millionen Dollar und einer Belegschaft von 56. Unter ihnen war Dr. Graham. Jetzt hat es eine Belegschaft von 444 mit einem Budget von 180 Millionen Dollar.

Um die Forschung zu vervollständigen, gab das N.I.H. mehr als 1,5 Milliarden Dollar in derselben Periode aus, für ein Netzwerk klinischer Testzentren im ganzen Land für experimentelle HIV-Impfstoffe. Etwa 85 HIV-Impfstoffe wurden getestet. Keiner war erfolgreich.

HIV-Misserfolge.

Impfstoffe schützen Menschen, indem sie dem Immunsystem ein Muster einer eindringenden Mikrobe präsentieren, so dass es eine kraftvolle Verteidigung gegen das wirkliche Objekt vorbereiten kann.

Aber eine HIV-Impfung erwies sich als ausgeschlossen, aus einer langen Reihe von Gründen. Andere Viren nutzen den einen oder anderen Schutzmechanismus zum Eindringen in das Immunsystem. Aber HIV nutzt scheinbar alle von ihnen, sagte Dr. Graham: „wenn wir herausfänden wie ein HIV-Impfstoff herzustellen ist, wären alle Probleme mit anderen Viren gelöst.“

Einige der Forscher im Zentrum entschieden sich für einen neuen, mehr theoretischen Versuch, der langwierig zu werden versprach. Sie wollten die genaue atomare Struktur des HIV-Spikes kartieren, ein

vorspringendes Protein, das dem Virus ermöglicht, in menschliche Zellen einzudringen. Sie wollten dann den Teil des Spikes identifizieren, das am empfindlichsten war für Antikörper, den Komponenten des Immunsystems, die Viren erkennen und Spikes am Eindringen hindern können. Letztlich ging es darum, einen Impfstoff zu entwickeln, der dem Körper eine harmlose Version genau dieses Spikes präsentiert.

Sie wussten, es würde schwierig werden. HIV-Spikes ändern kontinuierlich ihre Form, eine Form vor dem Andocken an die Zelle und eine andere beim Eindringen. Ein Impfstoff sollte idealerweise nur diejenige Form nutzen, die kraftvolle Antikörper gegen eine anfängliche Form des Spikes hervorruft, um den besten Erfolg zu erzielen und das Virus fernzuhalten. Aber die Wissenschaftler kämpften Jahre darum die beste Form zu bestimmen. Die Kartierung des Spikes war wie ein Versuch Wackelpudding festzuhalten.

Im Jahr 2008 bewarb sich ein 27jähriger mit Namen Jason McLellan aus Detroit bei einer Gruppe am Forschungszentrum, die genau an diesem Problem arbeitete. Sein Vater hatte einen Kaufmannsladen und die Mutter war Hausfrau. Er besuchte die Wayne State Universität mit Stipendium, als erster in seiner Familie mit Collegeabschluss.

Er studierte weiter in Röntgenstrahl-Kristallographie, die schwierige und mühsame Methode, winzige Proteinkristalle zu erzeugen und sie dann mit Röntgenstrahlen zu vergrößern, um ihre 3-dimensionale Struktur zu erkennen.

Zur Zeit seiner Anstellung beim Forschungszentrum war Dr. McLellan es müde, ein Molekül nach dem andern zu jagen, ohne zu wissen wohin es führen würde. Er wollte an Molekülen arbeiten, die eine Bedeutung haben für die Gesundheit der Menschen, wie HIV.

Im Lauf von sechs Monaten jedoch war Dr. McLellan von HIV so verwirrt, dass er seine Kenntnisse an einem anderen Pathogen anwenden wollte.

Also ging er zu seinem Boss, Peter Kwong, mit einem ungewöhnlichen Vorschlag: lasst uns an einem Virus anfangen zu arbeiten, das leichter handhabbar ist.

Es wurde Zeit, sagte Dr. McLellan, die Aufmerksamkeit auf etwas wichtiges, aber besser steuerbares zu lenken.

Dr. Kwong war nicht darauf aus, sich von HIV ablenken zu lassen. Da das Virus mehr als eine million Menschenleben jährlich kostete, glaubte Dr. Kwong an seine Verpflichtung zu konzentrierter Arbeit.

Aber Dr. Kwong stellte den Vorschlag seines Schützlings seinem Team zur Abstimmung vor, so wie er es bei Neueinstellungen oder Anschaffungen tat. Das Resultat war fast einstimmig, erinnerte sich Dr. Kwong: versuche andere Sachen.

Dr. McLellan musste nicht weit suchen. Er arbeitete in einem überlappenden Bereich auf einem anderen Stockwerk als Dr. Kwongs Labor und saß nahe bei Dr. Graham, der jahrelang nicht nur HIV, sondern auch am respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) arbeitete, das kleine Kinder töten kann. Sie kamen ins Gespräch und Dr. McLellan begann die Struktur eines Proteins zu studieren, das bei der Verschmelzung des Virus mit der Zelle assistiert.

Über die nächsten Jahre öffnete der Erfolg bei der Stabilisierung dieses Proteins die Türen zu mehreren RSV-Impfstoffen, die jetzt in klinischen Tests sind.

Und obwohl sie es nie erwarteten, erwies sich ihre zufällige Zusammenarbeit als bedeutsam für ihr Verständnis jenes neuartigen, furchteinflößenden Virus, das mehr als ein Jahrzehnt später auftauchen sollte.

Ein Hirngespinnst.

In den 1950ern war das Molekül im Kern des mRNA-Impfstoffes in Geheimnissen verhüllt. Biologen damals wussten, dass Schablonen zur Herstellung von Proteinen - DNA – im Kern von Zellen residierten und dass andere Zellstrukturen, als Ribosomen bezeichnet, die Proteine eigentlich herstellten. Aber sie wussten nicht, wie die genetischen Schablonen ihren Weg in die zellulären Fabriken fanden.

Am 15. April 1960, bei einer fieberhaften und euphorischen Konferenz in einem Büro an der Cambridge Universität, hatten ein halbes dutzend Stars in dem neugeborenen Feld der Molekularbiologie, darunter die späteren Nobelpreisgewinner Francis Crick und Sydney Benner, eine Eingebung. Ein flüchtiges Molekül, bekannt als X (die Bezeichnung kam von französischen Forschern), war der Überträger.

Die Wissenschaftler fanden heraus, dass X Kopien des kodierten DNA-Segments zu den Ribosomen übertrug, zelluläre Maschinen, die den Code lesen konnten und die korrespondierenden Proteine ausschieden. Die Wissenschaftler nannten das Molekül Messenger-RNA oder mRNA.

Aber bei all der anfänglichen Aufregung hatten die wissenschaftlichen Schwergewichte nichts vor mit mRNA. Das Molekül war fast unmöglich von Zellen zu isolieren, weil es dabei sofort zerfiel.

„Molekularbiologen waren viel interessierter an DNA und Proteinen“, sagte Doug Melton, ein Harvard-Biologe, der 1984 herausfand wie mRNA im Labor hergestellt werden kann. „mRNA war deshalb so verdrießlich weil es so leicht abgebaut wurde.“

Über Jahrzehnte beschäftigten sich nur wenige Wissenschaftler mit diesen heiklen Molekülen. Sie hätten es vielleicht nie in mRNA-

Impfstoffe geschafft, wenn sich nicht zwei Akademiker zufällig an einer Kopiermaschine getroffen hätten.

Dr. Drew Weissmann, ein Arzt und Virologe, der so schweigsam war, dass seine Familie witzelte, er hätte eine tägliche Obergrenze an Wörtern, suchte händierend nach neuen Ansätzen für einen HIV-Impfstoff. Zuvor in seiner Karriere hatte er Jahre im Labor von Dr. Fauci am NIH verbracht, wo er eine Therapie für AIDS testete, die sich als schädigend erwies.

Eines Tages 1998 stand er an der Kopiermaschine in Penns Abteilung für Medizin als eine Frau sich ihm näherte. Katalin Kariko, eine 44jährige Wissenschaftlerin aus Ungarn war so überschwänglich wie er verschlossen war. Sie war vor zwei Jahrzehnten in die USA gekommen als ihrem Forschungsprogramm an der Universität das Geld ausging. Aber in amerikanischen Forschungslaboren wurde sie übergangen, ohne Dauerstellung, ohne Finanzierung und ohne Publikationen. Sie suchte eine Stellung am Penn in dem Bewusstsein, dass sie nur in USA bleiben kann wenn ein anderer Wissenschaftler sie einstellte.

Ihre Besessenheit galt der mRNA. Trotz der orthodoxen Lehre, dass sie klinisch unbrauchbar war, glaubte sie an die Möglichkeit vieler medizinischer Innovationen. Theoretisch konnten Wissenschaftler Zellen dazu bringen, beliebige Proteine zu erzeugen, sei es der Spike eines Virus oder ein Medikament wie Insulin, sofern sie seinen genetischen Kode kannten.

„Ich sagte ich sei eine RNA-Wissenschaftlerin. Ich kann mit RNA alles machen“, erzählte sie Dr. Weissmann erinnerungsgemäß. Er fragte sie: könnten Sie einen HIV-Impfstoff herstellen?

„Oh ja, oh ja, das kann ich“, sagte Dr. Kariko.

Bis zu dieser Zeit übertrugen kommerzielle Impfstoffe modifizierte Viren oder Teile von ihnen in den Körper, um das Immunsystem für den Kampf gegen eindringende Mikroben zu trainieren. Ein mRNA-Impfstoff dagegen würde stattdessen in mRNA kodierte Anweisungen übertragen, die es den Körperzellen erlauben würden, ihre eigenen viralen Proteine auszuschleiden. Dieser Ansatz, glaubte Dr. Weissmann, würde eine reale Infektion besser imitieren und eine stärkere Immunantwort hervorrufen als traditionelle Impfstoffe.

Es war eine verrückte Idee, von der nur wenige Wissenschaftler glaubten, sie würde funktionieren. Ein so zerbrechliches Molekül wie mRNA erschien als unwahrscheinlicher Kandidat für einen Impfstoff. Auch Gutachter für Förderung waren nicht beeindruckt. Sein Labor musste mit Geld auskommen, das die Universität neuen Mitarbeitern als Startkapital gewährte.

Zu der Zeit war es im Labor nicht schwierig, mRNA zur Kodierung von Proteinen herzustellen. Dr. Weissmann und Dr. Kariko injizierten

mRNA-Moleküle in menschliche Zellen in Petrischalen und wie erwartet gab die mRNA den Zellen die Anweisung zur Produktion spezifischer Proteine. Aber als sie mRNA in Mäuse injizierten, wurden die Mäuse krank.

„Das Fell wurde zerzaust, sie machten einen Buckel, sie hörten auf zu fressen, sie hörten auf zu laufen“, sagte Dr. Weissmann. „Niemand wusste warum“.

Über sieben Jahre studierte das Paar die Funktionen von mRNA. Zahllose Experimente blieben erfolglos. Sie liefen in eine Sackgasse nach der andern. Ihr Problem war, dass das Immunsystem die mRNA als Fremdkörper deutete und bekämpfte, so dass die Tiere krank und die mRNA-Moleküle zerstört wurden.

Schließlich lösteten sie das Geheimnis. Die Forscher entdeckten, dass Zellen ihre eigene mRNA mit einer spezifischen chemischen Veränderung schützten. Deshalb versuchten die Forscher im Labor dieselben Veränderungen an der mRNA vor der Injektion in die Zellen. Es funktionierte. Die mRNA wurde von den Zellen aufgenommen, ohne mit einer Immunantwort zu reagieren.

Ihre Studie, veröffentlicht 2005, wurde von den Journalen Nature und Science pauschal zurückgewiesen, sagte Dr. Weissmann. Sie wurde endlich von einer Randpublikation namens Immunity angenommen. Genau wie die mRNA selber ignoriert worden war, kümmerte sich niemand darum, dass sie Zellen dazu bringen konnten mRNA aufzunehmen.

Fettige Umhänge.

Trotz der Neinsager glaubten Dr. Kariko und Dr. Weissmann, dass ihre Entdeckung die Welt verändern könnte. Sie wussten nun wie mRNA in der Zelle geschützt werden konnte. Aber um als Impfstoff oder Medikament wirksam zu sein, mussten die zerbrechlichen Moleküle im Blutstrom auf dem Weg zu den Zellen vor Zerstörung noch geschützt werden.

Wie sich zeigte, hatte ein Team von Biochemikern in Vancouver Jahre damit verbracht, die Verfrachtung genetischen Materials in Zellen ohne Aufhebens zu revolutionieren. Es wurde eine Partnerschaft so unwahrscheinlich wie sonst keine, die auf den zielführenden Weg zu mRNA-Impfstoffen verhalf.

Der Teamleiter war ein schlaksiger Mann namens Pieter Cullis, der experimenteller Physiker werden wollte, kein Biochemiker. Aber er hatte das Gefühl, dass die größten Entdeckungen in Physik schon hinter ihm lagen und ging auf die Suche nach offenen Forschungsgebieten.

Er fand eines bei biologischen Membranen: die äußeren Schichten von Fetten, Lipide genannt, die billionen von Zellen im Körper einschließen und die wässrige Außenseite von der Innenseite trennen. Dr. Cullis dachte darüber nach ob er seine eigenen Lipidmembranen entwickeln könnte um Medikamente oder genetisches Material einzuschließen und in Zellen zu transportieren.

In den 1990ern waren mRNA-basierte Medikamente kaum auf dem Radarschirm, aber Gentherapie war aufstrebend als Methode zur Veränderung bestimmter Gene bei der Behandlung und Heilung von Krankheiten. Damit diese Medikamente ein neues Gen erfolgreich an einen Patienten übertragen konnten, brauchten sie einen Paketservice wie FedEx. Und Inex, eine Firma, die von Dr. Cullis mitgegründet wurde, fing an, einen zu finden.

Das Projekt war aufreibend schwierig. Er arbeitete mit Fettkügelchen mit einer hundertstel Größe von Zellen. Menschliche Zellen haben ein System ausgeklügelter Verteidigung um alles außer Nahrung am Eindringen zu hindern. Und einige Versionen seiner Lipide waren extrem schädlich und hatten elektrische Ladungen, die Zellmembranen zerreißen konnten.

Weil Dr. Kariko diese Fortschritte als entscheidend ansah für die Herstellung mRNA-basierter Medikamente, versuchte sie mehrmals in den folgenden Jahren, Dr. MacLachlan zur Zusammenarbeit zu überzeugen.

Aber geschäftliche Konflikte kamen dazwischen. Das erste Mal bedrängte sie ihn bei einer Konferenz und bat ihn um seine Lipide. Er sagte nein weil ihre Universität darauf bestand, die Rechte an Protivas geistigem Eigentum zu bekommen, sagte Dr. MacLachlan. Das zweite Mal, als Dr. Kariko für BioNTech zu arbeiten begann, flog Dr. MacLachlan zu ihrem Büro in Mainz, um ein Abkommen zu schließen. Dr. Kariko ihrerseits besuchte Vancouver. Aber Dr. MacLachlan sagte, das Angebot der Firma war nicht ernsthaft. „Unsere Investoren hätten uns gekreuzigt“, sagte er.

Protiva war ebenso in einen Kampf um geistiges Eigentum mit einer von Dr. Cullis mitbegründeten Firma verwickelt. Enttäuscht verließ Dr. MacLachlan die Firma und kaufte sich ein Wohnmobil für Reisen mit der Familie.

Schließlich war es das Team von Dr. Cullis, das mit Herstellern von Impfstoffen kooperierte, um einen mRNA-Wirkstoff in Lipide einzupacken – eine wesentliche Abweichung von den ursprünglichen Zielen der Wissenschaftler. „Wir wollten keinesfalls in diese Richtung“, sagte Dr. Cullis.

Wackelige Spikes.

Die Arbeiten an mRNA und den Lipid-Ummantelungen waren zwei Teile des Rätsels, die 2020 in den Covid-Impfstoffen zusammentrafen. Der dritte Teil jedoch war die Entdeckung des genauen mRNA-Kodes zur zellulären Herstellung des Proteins für die Corona-Spikes.

Und dieses entscheidende Stück Information entstand aus der langjährigen Kooperation zwischen Dr. McLellan und Dr. Graham, die zusammenarbeiteten seit den Tagen als sie am Forschungszentrum für Impfstoffe Büronachbarn waren.

Als Dr. McLellan die Eröffnung seines eigenen Labors 2013 in Dartmouth vorbereitete, diskutierten er und Dr. Graham worauf sich sein Labor konzentrieren sollte. Sein Mentor hatte eine überraschende Antwort: Coronaviren. Es war eine Klasse von Viren, die gewöhnlich nichts Schlimmeres als eine Erkältung verursachten und kaum auf Interesse bei Förderinstitutionen stießen. Dafür ein Labor zu widmen wäre ein Lotteriespiel.

Aber im Mittleren Osten begann MERS sich in Kamelställen und Schlachthöfen zu verbreiten. Nur 11 Jahre später tauchte ein anderes tödliches Virus, SARS, in Südchina auf. Und für einen jungen Forscher, der sich seine Sporen verdienen wollte, bedeutete ein Mangel an Interesse für Coronaviren weniger direkte Konkurrenz für Fördergelder und Zitierungen in Publikationen.

„Als wir darüber sprachen, schien es als hätte ein Wecker für zehnjährige Ereignisse für uns geklingelt“, sagte Dr. McLellan.

MERS hatte wie alle Coronaviren eine seltsame Eigenschaft, die an die formverändernden Proteine von HIV erinnerte: zappelige Spikes auf seiner Oberfläche, die an menschliche Zellen andocken. Sie hatten alle Versuche zur Herstellung eines Impfstoffes verhindert. Das MERS-Spike war besonders furchterregend, so sehr dass die Forscher damit kämpften, es im Labor zu reproduzieren und zu isolieren. Es war groß, bedeckt mit einer Schicht Zucker und hoch instabil.

„Es war ein Alptraum“, sagte Dr. McLellan.

Was die Sache noch schwieriger machte, war, dass Dr. Graham versäumt hatte, Proben zu nehmen von MERS-Infizierten im Mittleren Osten.

Jahre nachdem westliche Forscher in Entwicklungsländer einfielen für Studien, unter Ausschluss lokaler Forscher, besonders während der AIDS-Krise, wurden Regierungen sehr vorsichtig gegenüber ihren Proben.

Wie andere Coronaviren hatte HKU1 gewundene Spikes – und mit wenigen Modifikationen hielt es stabiler als diejenigen des MERS-Virus. Im Verlauf weniger Jahre hatte das Team – nun einschließlich Andrew Ward, einem Experten am Scripps Forschungsinstitut zum Einfrieren von Proteinen zur Beobachtung am Elektronenmikroskop -

aufwändige Ansichten des HKU1-Spikes in Nature veröffentlicht. Es war die erste Visualisierung des Spikeproteins eines menschlichen Coronavirus in der originären Form vor dem Andocken an Zellen.

„Man kann es als Glücksfall bezeichnen“, sagte Dr. Yassine kürzlich über seine lange zurückliegende Erkältung, „oder man kann es als Segen betrachten“.

Nun begann das Team das zu nutzen, was sie über den Spike des gewöhnlichen Erkältungsvirus gelernt hatten, um die Proteine des wirklichen Gegners, MERS, zu stabilisieren. Die Herstellung eines Impfstoffes war davon abhängig.

Das Problem war, dass alle im Labor hergestellten Spikes – durch Hinzufügung genetischer Anweisungen an Säugetierzellen in einem Glaskolben – kaum stabil waren und ihre Form änderten, so dass sie in einem Impfstoff viel weniger wirksam gewesen wären.

Die Forscher mussten den Spike räumlich festzurren. Es war eine komplexe Aufgabe, deshalb kehrte Dr. McLellan für Lösungsideen zu seiner früher gemachten Abbildung eines Erkältungsvirus zurück.

An seiner Seite am Dartmouth Labor arbeitete Nianshuang Wang, ein Postdoc aus China, der überzeugt war, dass SARS und MERS Vorzeichen waren für schlimmere Ausbrüche von Coronaviren.

Dr. Wangs Job war es, wie von vielen jungen Forschern in amerikanischen Labors, die einsamen Stunden im Labor zu verbringen, die für die Realisierung der unwahrscheinlichen Ideen ihres Bosses nötig waren. Die größten Entdeckungen waren oftmals von diesen Forschern abhängig, viele von ihnen ambitionierte Studenten von außerhalb der USA, die für den Start ihrer eigenen Karrieren arbeiteten und dabei eine Nebenrolle in der Karriere anderer Leute spielten.

In diesem Fall arbeitete Dr. Wang an einem Virus, das er gut kannte. Der Sohn von Landarbeitern in einem kleinen Dorf in Ostchina, der als Kind Interesse für wissenschaftliche Gedanken hinter dem Leben von Tieren entwickelt hatte und später einem chinesischen Team geholfen hatte, wesentliche Entdeckungen am MERS zu machen. Als er über die Forschung von Dr. McLellan am RSV gelesen hatte, bewarb sich Dr. Wang am Dartmouth Labor und wurde bald der Aufgabe zugewiesen, die unbeholfenen Spike-Proteine von MERS unbeweglich zu halten.

Eine Komponente dessen, was sie so anfällig für Formveränderungen machte, waren Taschen leeren Raumes. Also versuchten Dr. McLellan und Dr. Wang zuerst, sie mit einem molekularen Kleber zu füllen – als „Lückenfüller“ bezeichnet von Dr. McLellan. Dann versuchten sie zwei Moleküle einzufügen, die ein Band bildeten, wenn sie eng genug beieinander waren, das einen beweglichen Teil des Spikes mit einem weniger beweglichen verband.

Ein dritter Ansatz erbrachte exzellente Resultate. Indem sie ihre Abbildung des HKU1 als grobe Anleitung nutzten, zielten sie auf ein besonders lockeres Gelenk des Spikes und fügten zwei Aminosäuren hinzu. Diese Änderungen machten das ganze Ding steifer.

Zu der Zeit als sie die Methode verfeinerten, war die MERS-Epidemie allerdings lange vorbei und das Interesse an Coronaviren war verflogen. Von fünf prestigeträchtigen wissenschaftlichen Journalen abgewiesen, landete die Studie in einer wenig bekannten Publikation und einem Patentantrag im Jahr 2017.

Das war der einzige Journalbeitrag von Dr. Wang als Erstautor in etwa drei Jahren Arbeit – weit weniger als er für den prestigeversprechenden und angestrebten Job in den Vereinigten Staaten brauchte.

Die fehlende Anerkennung war ein Stachel, sagte Dr. Wang. Es war quälende, oft langweilige Arbeit, die ihm Zeit mit Ehefrau und Tochter stahl und die Familie mit wenig Geld hinterließ.

Aber jedes bleibende Ressentiment verschwand, als Anfang 2020, wenige Monate vor seinem Wechsel von Dr. McLellans neuem Labor zu einer Pharmafirma, Dr. Wang half, seine alten Entdeckungen auszugraben, um einen Coronaimpfstoff zu entwickeln.

„Ein kleines unbedeutendes Ding kann den Acker umpflügen und sogar die Welt“, sagte Dr. Wang. „Das war mein erster Gedanke“.

Zurück im Sattel

Um 5:30Uhr morgens am 31. Dezember 2019 arbeitete Dr. Graham, der regelmäßig vor Morgengrauen zu arbeiten begann, in seinem Homeoffice, als er eine Nachricht von ProMed sah, einem Listserver für infektionsexperten in aller Welt. Eine neue Lungenkrankheit verbreitete sich in Wuhan in China. Um 5:54Uhr sandte er eine Nachricht an seine Laborgruppe: „wir sollten ein Auge darauf richten“.

Eine Woche später hörte er, dass die neue furchterregende Krankheit von einem Coronavirus verursacht wurde, die gleiche Klasse von Pathogenen, auf die er Jahre zuvor seine Aufmerksamkeit richtete, als andere Wissenschaftler sie ignorierten.

Er rief seinen früheren Mitarbeiter Dr. McLellan an, dessen Labor die Arbeitszeit zwischen Coronaviren und anderen Pathogenen aufteilte. Als sein Telefon klingelte, war Dr. McLellan in einem Skigeschäft in Park City, Utah, während er darauf wartete, dass seine Snowboard-Schuhe geformt wurden. Als er die Nummer des Anrufers sah, dachte er, Dr. Graham würde ihm frohe Weihnachten wünschen.

Stattdessen erzählte Dr. Graham ihm die düsteren Nachrichten. „Wir müssen wieder in den Sattel kommen“, sagte er, „wir sind dran“.

Dr. McLellan schrieb seinem Labor und teilte ihnen die neuen Nachrichten mit. Mehrere Tage später, als chinesische Forscher die genetische Sequenz des Virus posteten, machten sie sich an die Arbeit.

Sie nutzten, was sie bei der Arbeit zu Dr. Yassines damaligem Virus und zu MERS gelernt hatten, konzentrierten sich auf die Spikes und hatten innerhalb von Tagen die genetischen Sequenzen, unter Ausnutzung der entscheidenden Verbindungstechniken, die Dr. McLellan und Dr. Wang verfeinert hatten.

Und am 15. Februar veröffentlichten Dr. Graham und Dr. McLellan auf einer Website für wissenschaftliche Manuskripte eine Studie, in der sie die Struktur des Spikes detaillierten. Die Studie wurde später in Science veröffentlicht.

„Das bedeutete eine Menge“, sagte Dr. McLellan. „Weil wir öffentlich machten, wo die stabilisierenden Mutationen anzubringen sind, konnten andere Firmen sie nutzen“.

Die Stabilisierungstechnik des Teams war entscheidend für den mRNA-Impfstoff von BioNTech (das zu dem Zeitpunkt mit Pfizer eine Partnerschaft einging) und Moderna, so wie für bestimmte nicht-mRNA-Impfstoffe.

Als die Wissenschaftler bei Moderna und BioNTech die genetischen Sequenzen für den Spike hatten, synthetisierten sie die mRNA-Moleküle in ihren Labors, indem sie denselben chemischen Trick anwandten, den Dr. Weissmann und Dr. Kariko 15 Jahre zuvor erlernt hatten. Sie wickelten ihre genetische Fracht in schützende Fettmäntel wie die zuerst von den Kanadiern ausgedachten. Die fertige klare Flüssigkeit füllten sie in kleine Glasbehälter und verschickten sie zu den ersten Tests an Menschen.

Für die äußerst wichtigen klinischen Tests vertraute die Regierung einmal mehr auf seine vergangenen Investments in HIV. Am 3. März 2020, als das Coronavirus sich verbreitete, rief Dr. Fauci bei Dr. Larry Corey an, ein Virologe am Fred Hutchinson Krebsforschungszentrum und Direktor des 21 Jahre alten Netzwerks klinischer Testzentren der Regierung für HIV-Impfstofftests. „Es wird Zeit für ein Umschwenken“, sagte Dr. Fauci.

An etwa 100 Einrichtungen sollte das Programm gleichzeitig vier Impfstoffe testen: der mRNA-Impfstoff von Moderna, sowie nicht-mRNA-Proben von Johnson&Johnson, AstraZeneca und Novavax. (Pfizer entschied sich, den BioNTech-Impfstoff selber zu testen).

„Wir wollten, dass alle erfolgreich sind“, sagte Dr. Corey.

Das Team rekrutierte 30.000 Freiwillige, eine gewaltige Aufgabe. Es erforderte die Erfassung von 2000 Personen pro Tag, viel mehr, sagte Dr. Corey, als jemals zuvor für eine Testreihe.

Im November kamen die ersten Ergebnisse von der Testreihe des Pfizer/BioNTech-mRNA-Impfstoffs.

Es war der Höhepunkt von Jahrzehnten grundlegender Entdeckungen, die zuerst als uninteressant abgewiesen worden waren. Bis dahin hatten hunderte Forscher Versuche gemacht, blieben erfolglos, ruderten zurück und machten schrittweise Fortschritte auf verschiedenen Gebieten, ohne sicher sein zu können, dass eine der Mühen sich auszahlen würde.

Wenn diese Covid-Impfstoffe wirken, das wusste Dr. Graham, könnten sie den Weg weisen für andere neue Impfstoffe gegen Krankheiten so unterschiedlich wie gewöhnliche Erkältung, Grippe und Krebs – und sogar gegen das schwierigst fassbare Virus HIV.

Er war in seinem Homeoffice am Nachmittag des 8. November als er einen Anruf bekam mit den Ergebnissen der Studie: 95% Wirksamkeit, viel besser als irgend jemand zu hoffen wagte.

„Es funktioniert!“ erzählte er seiner Frau. Zwei seiner Enkel, 5 und 13, gingen zu seinem Schreibtisch und umarmten ihn von vorn. Seine Frau und sein Sohn umarmten ihn von hinten. Der Virologe begann zu weinen.
