

# FEATURE-SERVICE

Juni 2020

## Impfstoffe: Training für das Immunsystem

**Ob Polio, Cholera oder COVID-19: Bakterien und Viren können zum Teil lebensbedrohliche Krankheiten auslösen. Impfstoffe helfen dem Körper, sich gegen Infektionen zur Wehr zu setzen. Sie machen das Immunsystem fit für den Kampf gegen gefährliche Erreger. Die Experten von Wacker Biotech haben 20 Jahre Erfahrung in der Herstellung von Impfstoffen.**

Auf der Haut, im Darm, in der Luft und auf dem Meeresboden: Milliarden von Bakterien und Viren umgeben uns. Sie leben auf uns und in uns. Für das bloße Auge unsichtbar, sind die meisten dieser Winzlinge ungefährlich, manche sogar lebensnotwendig. Einige aber machen krank. Sie können schwere, zum Teil lebensbedrohliche Erkrankungen hervorrufen.

Schutz vor einer Reihe von Infektionskrankheiten bieten Impfungen. Kinderlähmung, auch Polio genannt, Typhus, Cholera, Hepatitis A und B, HPV und die Pocken, die seit 1980 dank einer weltweiten Impfkampagne als ausgerottet gelten. Dennoch tauchen immer wieder neue Erreger oder Varianten bekannter Erreger auf. Die Liste ist lang. Und sie macht deutlich: Neben der Entwicklung des Antibiotikums sind Impfungen die Eckpfeiler der modernen Medizin. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht davon aus, dass durch Impfungen jährlich zwei bis drei

Millionen Leben gerettet und unzählige Erkrankungen verhindert werden.

**Immunsystem  
bildet Gedächtniszellen**

Dabei bedient sich ein Impfstoff eines medizinischen Tricks. Er gaukelt dem Körper vor, sich mit einem Erreger infiziert zu haben. Dafür wird der Körper gezielt mit abgeschwächten oder abgetöteten Krankheitserregern oder Bruchstücken davon in Kontakt gebracht. Zu wenig, um eine Krankheit auszulösen. Aber genug, um das Immunsystem in Alarmbereitschaft zu versetzen. Es reagiert mit der Bildung von Antikörpern, die das Virus oder das krankmachende Bakterium bekämpfen. Man spricht von einer Immunreaktion. Gleichzeitig entstehen Gedächtniszellen. Sie bewirken, dass sich der Körper an den Erreger erinnert, auch wenn die akute Gefahr gebannt ist. Kommt es zu einem späteren Zeitpunkt zu einer erneuten Infektion, ist das Immunsystem gerüstet.

Momentan wird unter Hochdruck ein Impfstoff gegen das Virus SARS-CoV-2 gesucht, das die Atemwegserkrankung COVID-19 auslösen kann. Diese Erkrankung war erstmals im Dezember 2019 in der Millionenstadt Wuhan in der chinesischen Provinz Hubei auffällig geworden. Im Januar 2020 entwickelte sie sich zu einer Epidemie in China, die sich schließlich weltweit ausbreitete und so zur Pandemie wurde. Das Coronavirus SARS-CoV-2 war bis dahin unbekannt, weshalb oft vom „neuartigen Coronavirus“ gesprochen wird. Laut Weltgesundheitsorganisation laufen derzeit über 100 Projekte, die die Entwicklung eines Impfstoffes zum Ziel haben (Stand: Mai 2020).

**Impfstoff ist nicht  
gleich Impfstoff**

Dabei arbeiten Pharmafirmen weltweit an ganz unterschiedlichen Impfstoff-Arten. „Impfstoff ist nicht gleich Impfstoff“, erklärt Dr. Philippe Cronet, der bei Wacker Biotech für die Entwicklung von biotechnologischen Produktionsprozessen zuständig ist, auch für die Herstellung von Impfstoffen. Wacker Biotech produziert im Auftrag von Pharmafirmen und Forschungsinstituten seit mittlerweile 20 Jahren Impfstoffe. Dabei reicht die Palette von klassischen Lebend- und Totimpfstoffen über proteinbasierte Impfstoffe bis hin zu Polysaccharid- und Glykokonjugatimpfstoffen. Ein weites Feld, das sich stetig weiterentwickelt.

„Eine Möglichkeit ist es, bei der Entwicklung eines Impfstoffs den Erreger zu verwenden – in abgeschwächter oder inaktiver Form“, erklärt Cronet. Dabei enthalten Lebendimpfstoffe vermehrungsfähige Erreger, die keine Krankheit mehr verursachen können. Man spricht von abgeschwächten, bzw. attenuierten Lebendimpfstoffen. Viele solcher Impfstoffe – etwa gegen die Kinderkrankheiten Mumps, Masern und Röteln – bewirken lebenslangen Impfschutz. Inaktivierte Impfstoffe, die man auch als Totimpfstoffe bezeichnet, enthalten dagegen entweder abgetötete Erreger oder nur noch Teile eines inaktiven Virus, auf die das Immunsystem reagiert. Bei Totimpfstoffen hält der Immunschutz meist nur einige Jahre und muss dann erneut stimuliert werden.

**Trendwende in den  
1990-er Jahren**

Die meisten Impfstoffe sind heute inaktivierte Impfstoffe, bei deren Entwicklung nur ausgewählte Moleküle eines Erregers verwendet werden. Hergestellt werden sie verstärkt seit den 1990er-Jahren mit Hilfe von Gentechnik. Solche Impfstoffe auf

Proteinbasis enthalten einzelne, charakteristische Eiweiße eines Erregers, die eine Immunreaktion im Körper hervorrufen sollen. Damit das funktioniert, müssen oft Wirkstoffverstärker, sogenannte Adjuvantien, hinzugefügt werden. Das gilt auch für sogenannte Polysaccharid-Impfstoffe, bei denen die Polysaccharide aus der Hülle eines Bakteriums oder eines Virus verwendet werden, um eine Immunreaktion hervorzurufen. Um ihre Wirksamkeit zu erhöhen, wurden ebenfalls in den 1990-er Jahren konjugierte Polysaccharid-Impfstoffe (Konjugatimpfstoffe) entwickelt. Dabei werden Polysaccharide an Proteine gebunden. „Diese Konjugate erzielen eine stärkere Immunreaktion und einen länger anhaltenden Schutz als das Antigen allein“, erklärt Cronet.

**Vielversprechende  
neue Impfstoffklasse**

Eine vergleichsweise neue Klasse stellen Nukleinsäure-basierte Impfstoffe dar. Sie beruhen auf der DNA oder der Messenger-RNA (mRNA) eines Virus und ermöglichen eine raffinierte Impfstrategie: Der Impfstoff enthält lediglich den Bauplan der DNA oder mRNA eines Virus. Anhand dieses Plans produziert der Körper Antigene, die das Immunsystem als fremd erkennt und bekämpft. So wird das Immunsystem – ohne mit dem Erreger in Kontakt zu kommen – für den Fall einer Infektion trainiert.

„Nukleinsäure-basierte Impfstoffe sind eine vielversprechende Alternative zu konventionellen Impfstoffen“, sagt Cronet. „Sie haben eine ganze Reihe von Vorteilen. Ins Gewicht fällt vor allem ihr minimalistischer Aufbau, der die Entwicklungs- und Produktionszeit verkürzt. Lediglich genetisches Material wird hergestellt. Der Krankheitserreger selbst muss nicht gezüchtet werden. So

fällt ein sehr zeitintensiver Schritt weg.“ Allerdings gibt es bisher noch keinen Nukleinsäure-basierten Impfstoff, der für die Behandlung von Menschen zugelassen ist. Alle Wirkstoffkandidaten sind noch in der Entwicklung. Erste zugelassene Impfstoffe gibt es dagegen in einer weiteren, vergleichsweise neuen Impfstoffklasse: virale Vektoren: Hier basiert der Impfstoff auf einem harmlosen Virus, das gentechnisch so modifiziert wird, dass es charakteristische, aber harmlose Bestandteile des gefährlichen Erregers enthält. Ein Impfstoff gegen Ebola auf Basis eines viralen Vektors wurde erst kürzlich zugelassen.

**Schneller auf neuartige  
Viren reagieren**

Auch gegen das SARS-CoV-2-Virus setzen einige Forschungsinstitute auf die neuen Impfstoffklassen. Laut dem Magazin „Nature“ laufen aktuell weltweit 20 Projekte, die zum Ziel haben, einen RNA- oder DNA-basierten Impfstoff gegen das neuartige Coronavirus auf den Markt zu bringen. Dazu kommen 25 Projekte, die virale Vektoren entwickeln (Stand: April 2020). Die Anstrengungen, die im Rahmen der Bekämpfung der Corona-Pandemie derzeit unternommen werden, könnten den neuen Impfstoff-Klassen den Weg bereiten.

„Die schnelle Ausbreitung von schweren Infektionen wie SARS, Ebola oder aktuell dem SARS-CoV-2-Virus verdeutlichen einmal mehr die Notwendigkeit, neue Impfstofftechnologien zu entwickeln, um schneller und effektiver auf neuartige Viren reagieren zu können“, sagt Cronet. Auch Wacker Biotech erwägt, künftig an Nukleinsäure-basierten Impfstoffen zu arbeiten.

**Wacker Biotech  
als CDMO**

Als sogenannter CDMO (Contract and Development Manufacturing Organisation) ist Wacker Biotech hinter den Kulissen aktiv. „Wir entwickeln Produktionsprozesse und stellen Impfstoffe für unsere Kunden aus der Pharmaindustrie her, konzipieren und vermarkten aber nicht selbst Wirkstoffe“, sagt Cronet. Dabei bringen die Experten von Wacker Biotech mehr als 20 Jahre Erfahrung bei der Entwicklung und Herstellung von lebenden Mikroorganismen, Proteinen und Polysacchariden mit. Die Wirkstoffe werden sowohl in (prä-)klinischen Studien als auch in kommerziellen Produkten verwendet.

Drei Standorte unterhält Wacker Biotech, an denen Impfstoffe hergestellt werden: Die beiden deutschen Standorte liegen in Jena und Halle (Wacker Biotech GmbH). Dazu kommt ein Standort im niederländischen Amsterdam (Wacker Biotech B.V.). Wacker Biotech GmbH wie auch Wacker Biotech B.V. sind 100-prozentige Tochtergesellschaften der Wacker Chemie AG.

„Die Idee hinter einer Impfung ist einfach“, sagt Cronet. „Die Entwicklung und Herstellung ist dagegen alles andere als einfach.“ Im Schnitt kann man von der Erforschung bis zur Zulassung mit einem Zeitraum von zehn bis zwölf Jahren rechnen. Im Fall eines Impfstoffes gegen SARS-CoV-2 hofft man über ein beschleunigtes Verfahren bereits innerhalb von 12 bis 18 Monaten zum Ziel zu kommen. Das ist aber nur möglich, weil die meisten Impfstoffkandidaten auf hocheffiziente Plattformen zur Entwicklung und klinischen Erprobung zurückgreifen, die für andere Krankheitserreger entwickelt wurden. Es wurden also bereits bestehende

Impfstoffe durch den Austausch genetischer Sequenzen umgepolt, so dass sie auf SARS-CoV-2 reagieren.

Von der Präklinik über die klinische Entwicklung bis zur Herstellung des Impfstoffes für die Marktversorgung: Beim kompletten Prozess begleitet Wacker Biotech seine Kunden. Es wird für jeden Impfstoff(kandidaten) ein eigener Produktionsprozess entwickelt und den jeweiligen Entwicklungsstufen angepasst, in denen sich der Impfstoff befindet. „Je nach Impfstofftyp dauert das zehn bis 15 Monate“, sagt Cronet. Steht der Prozess, können innerhalb von ein bis zwei Wochen Millionen von Impfstoff-Dosen produziert werden.

### **Breites Impfstoff-Portfolio**

Bei Wacker Biotech wurden bereits Impfstoffe gegen ganz unterschiedliche Infektionskrankheiten wie etwa Cholera, Meningitis A und C oder Haemophilus influenzae Typ b (kurz:Hib), hergestellt. „Bis heute haben wir mehr als 650 Impfstoff-Chargen für klinische und kommerzielle Anwendungen bereitgestellt“, so Cronet. Während in Jena und Halle bei der Impfstoffherstellung der Fokus auf proteinbasierten Wirkstoffen liegt, bei deren Produktion das Bakterium *Escherichia coli* zum Einsatz kommt, werden in Amsterdam auch abgeschwächte Lebendimpfstoffe, Polysaccharid- und Konjugatimpfstoffe hergestellt. Hier kommen eine Reihe weiterer Mikroorganismen zur Anwendung, so etwa *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella typhi* oder *Vibrio cholerae*.

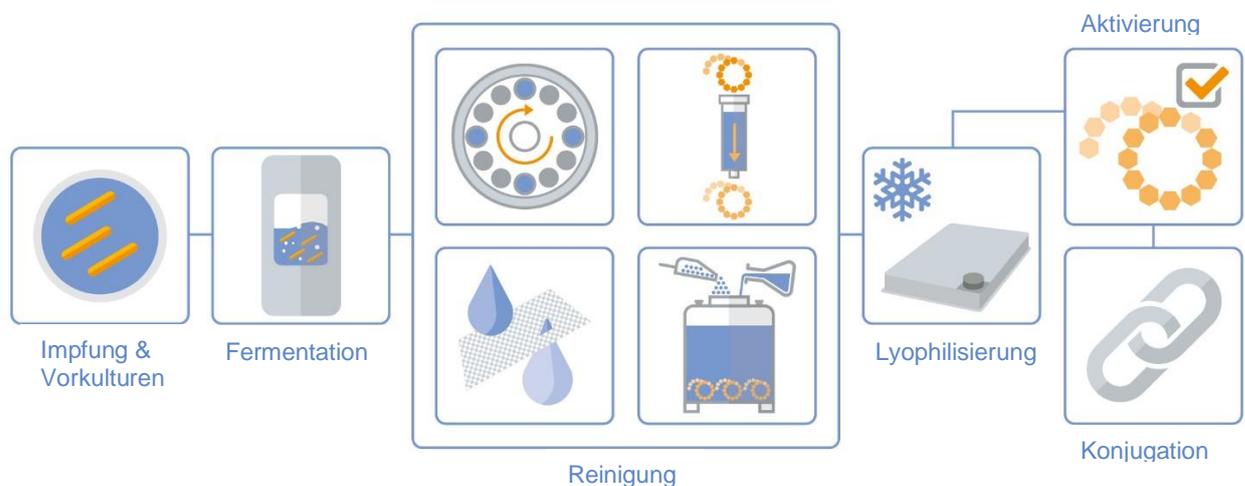
Dabei läuft die Impfstoffherstellung in mehreren Schritten ab, die je nach Impfstofftyp variieren. Zunächst werden im Labor

sogenannte Vorkulturen des Impfstoffkandidaten hergestellt, den der Kunde geliefert hat. Danach beginnt die Produktion in größerem Maßstab in Edelstahltanks, sogenannten Fermentern, oder in Einwegreaktoren. Hier produzieren Bakterien den gewünschten Wirkstoff – im Falle eines Konjugatimpfstoffes werden die gewünschten Polysaccharide gebaut (siehe Grafik). Diese werden im Anschluss in mehreren Schritten gereinigt und gefriergetrocknet. Es folgt die chemische Aktivierung und im letzten Schritt die Bindung an das Trägerprotein zum fertigen Konjugatimpfstoff.

Die Wacker-Biotech-Standorte verfügen für diesen Prozess über Anlagen der Biosicherheitsstufe 1 (Halle und Jena) und die höhere Klasse 2 (Amsterdam) auf einer Skala von 1 bis 4. Es stehen verschiedenen Edelstahltanks mit einem Fassungsvermögen von 270 bis 1500 Litern für die Impfstoffherstellung zur Verfügung. Dazu kommt ein 250-Liter-Einwegreaktor. So kann je nach Bedarf die Produktionsmenge angepasst werden – kleine Impfstoff-Mengen für klinische Studien, größere für die spätere Markversorgung. In Amsterdam können Wirkstoffe nach der Herstellung zudem in bis zu 20.000 Fläschchen pro Charge abgefüllt werden. Auch eine Gefriertrocknung (Lyophilisierung) am Ende des Produktionsprozesses ist möglich. „Alle Anlagen entsprechen höchsten Qualitätsstandards. Sie sind von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) wie auch von der europäischen EMA (European Medicine Agency) zugelassen, so dass wir den globalen Markt versorgen können“, so Cronet. Impfstoffe gehen von Wacker Biotech in die ganze Welt.

**Markt für Impfstoffe  
wächst stetig**

Die Anlagen von Wacker Biotech sind an allen drei Standorten aktuell gut ausgelastet. Auch weil der Markt für Impfstoffe stetig wächst – nicht nur aufgrund der Suche nach einem Impfstoff gegen SARS-CoV-2. Die Wissenschaft entdeckt immer neue Erreger, darunter viele, für die es bisher keinen Impfstoff gibt. Da einige Erreger außerdem die Fähigkeit besitzen, sich ihrer Umwelt anzupassen, müssen immer neue Impfstoffe gegen mutierte Erreger gefunden werden. Jedes Jahr wird aus diesem Grund ein neuer Grippe-Impfstoff entwickelt. In Zahlen bedeutet das: Der Impfstoffmarkt wächst im Schnitt um sieben Prozent pro Jahr. Studien zufolge soll sich daran in den kommenden Jahren auch nichts ändern. Krankheitserreger in Schach zu halten, bleibt eine Daueraufgabe – auch für Wacker Biotech.

**Grafik: Herstellung eines konjugierten Polysaccharid-Impfstoffs**

**Kasten: Wie Bakterien und Viren krank machen**

Infektionskrankheiten können durch ganz unterschiedliche Erreger verursacht werden. Die wichtigsten sind Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten. Am häufigsten treten Infektionen auf, die durch Bakterien und Viren ausgelöst werden. Dabei machen Bakterien und Viren auf ganz unterschiedliche Weise krank.

**Wie Viren Infektionskrankheiten auslösen**

Viren sind mit dem bloßen Auge nicht zu erkennen. Nur unter dem Elektronenmikroskop werden sie sichtbar: Manche sehen aus wie Kaulquappen mit Schwanz, andere sind stäbchenförmig oder ähneln einer Kugel. Im Inneren sind sie relativ einfach gestrickt. Anders als Bakterien haben sie keinen eigenen Stoffwechsel. Sie bestehen lediglich aus ihrem Erbgut. Streng genommen sind Viren nicht einmal Lebewesen. Und doch können sie dem Menschen gefährlich werden. Dabei geht gerade von der Schlichtheit der Winzlinge die Gefahr aus. Viren besitzen weder Zytoplasma noch Ribosomen, können weder ihr Erbgut selbst kopieren noch ihre Hülle herstellen. Deshalb befallen sie fremde Zellen, in die sie ihr Erbgut einschleusen, um sich zu vermehren. In der Wirtszelle angekommen, programmiert das Virus die Erbinformation der Zelle um, so dass diese fortan Viruspartikel produziert, die wiederum neue Zellen befallen. Ein Prozess, der – einmal in Gang gesetzt – die Zellen im Körper zerstört. Zu den von Viren ausgelösten Erkrankungen zählen etwa Grippe oder Herpes, aber auch AIDS, Hepatitis oder die Atemwegserkrankung COVID-19.

**Wie Bakterien Infektionskrankheiten auslösen**

Bakterien sind um ein Vielfaches größer als Viren: 0,1 bis 700 Mikrometer. Und anders als bei Viren handelt es sich bei Bakterien um Lebewesen. Um genau zu sein um einzellige Lebewesen, die sich selbst versorgen. In ihrer Zelle produzieren die Winzlinge alles, was sie zum Leben brauchen. Sie haben ihr eigenes Erbgut und ihren eigenen Stoffwechsel und vermehren sich durch Zellteilung. Man könnte sagen: Sie klonen sich. Dabei sind die meisten Bakterien für den Menschen ungefährlich, viele sind sogar äußerst nützlich. So tragen manche etwa zur

Verdauung im menschlichen Darm bei. Nur etwa ein Prozent der Mikroorganismen lösen Krankheiten aus. Wenn diese Bakterien in den menschlichen Körper eindringen, produzieren sie Stoffwechselprodukte, die für den menschlichen Körper toxisch sind. Die Folge ist eine Infektion. Bekannte Bakterien sind zum Beispiel Salmonellen, die die sogenannte Salmonellose auslösen, eine typische Lebensmittelerkrankung. Aber auch Krankheiten wie Tuberkulose oder Keuchhusten werden durch Bakterien verursacht. Es kann auch vorkommen, dass eigentlich harmlose Bakterienarten, die in oder auf dem menschlichen Körper leben, eine Infektion auslösen, sobald das Immunsystem des Körpers geschwächt ist. Ein Beispiel dafür sind Pneumokokken, die verschiedene Erkrankungen wie zum Beispiel eine Hirnhautentzündung auslösen können. Pneumokokken kommen in der Nase und im Rachen von vielen Menschen vor, ohne dass sie eine Erkrankung verursachen. Kommen die Bakterien aber mit älteren Menschen, Kindern oder anderen immunschwachen Personen in Berührung, können gefährliche Entzündungen auftreten. Dabei ist es auch möglich, dass die Infektion lange nach der Besiedlung mit Pneumokokken ausgelöst wird – sobald das Immunsystem geschwächt ist.

**Kasten: Über Wacker Biotech**

Die Wacker Biotech GmbH und die Wacker Biotech B.V. sind Vollservice-Auftragshersteller von therapeutischen Proteinen, LMPs und Impfstoffen auf der Basis mikrobieller Systeme. Das Portfolio des Unternehmens reicht von der Stamm-/Prozessentwicklung über die analytische Prüfung bis hin zur GMP-konformen Produktion für die klinische sowie die kommerzielle Versorgung. Wacker Biotech unterhält drei GMP-gerechte, FDA- und EMA-zertifizierte Produktionsanlagen in Jena und Halle sowie im niederländischen Amsterdam. Die Wacker Biotech GmbH und die Wacker Biotech B.V. sind 100-prozentige Tochtergesellschaften des Münchner Chemie Konzerns WACKER.



Im Labor wird zunächst der Produktionsprozess für einen Impfstoff entwickelt, bevor es an die Produktion im großen Maßstab geht (Foto: WACKER).



In Edelstahlstanks, sogenannten Fermentern, produzieren Bakterien bei Wacker Biotech die gewünschten Wirkstoffe (Foto: WACKER).



Von der Entwicklung bis zur Abfüllung: In Amsterdam können Impfstoffe fertig abgefüllt werden, bevor sie an Kunden geliefert werden. Im letzten Schritt werden die Fläschchen einer Qualitätskontrolle unterzogen (Foto: WACKER).

Hinweis:

Diese Bilder können Sie im Internet unter folgender Adresse abrufen:  
<http://www.wacker.com/featuredienst>

*Die Inhalte dieser Presseinformation sprechen alle Geschlechter gleichermaßen an. Zur besseren Lesbarkeit wird nur die männliche Sprachform (z.B. Kunde, Mitarbeiter) verwendet.*

**Weitere Informationen erhalten Sie von:**

Wacker Chemie AG  
Presse und Information  
Manuela Dollinger  
Tel. +49 89 6279-1629  
[manuela.dollinger@wacker.com](mailto:manuela.dollinger@wacker.com)  
[www.wacker.com](http://www.wacker.com)  
follow us on:   

**Unternehmenskurzprofil:**

WACKER ist ein global operierender Chemiekonzern mit rund 14.700 Beschäftigten und einem Jahresumsatz von rund 4,93 Mrd. € (2019). WACKER verfügt weltweit über 24 Produktionsstätten, 23 technische Kompetenzzentren und 51 Vertriebsbüros

**WACKER SILICONES**

Siliconöle, -emulsionen, -kautschuke und -harze, Silane, Pyrogene Kieselsäuren, Thermoplastische Siliconelastomere

**WACKER POLYMERS**

Polyvinylacetate und Vinylacetat-Co- und Terpolymere in Form von Dispersionspulvern, Dispersionen, Festharzen und Lösungen

**WACKER BIOSOLUTIONS**

Biotechnologische Produkte wie Cyclodextrine, Cystein und Biopharmazeutika, außerdem Feinchemikalien und Polyvinylacetat-Festharze

**WACKER POLYSILICON**

Polysilicium für die Halbleiter- und Photovoltaikindustrie