

Naturverbundenheit. Dabei kann schon ein Spaziergang in einem Park oder der Besuch in einem Zoo als Naturkontakt gewertet werden. Gerade besondere Erlebnisse in der Natur zeigen hier einen verstärkenden positiven Effekt. So führen intensivere Erlebnisse in der Regel auch zu einer höheren und nachhaltigeren Steigerung der Naturverbundenheit [3]. Neben dem reinen Naturkontakt können auch Umweltbildungsprogramme einen positiven Einfluss auf die persönliche Beziehung zur Natur erzielen (Abbildung 2). Vor allem die Kombination aus Naturkontakt und Umweltbildung ist daher ein vielversprechender Ansatz, um die Naturverbundenheit von Lernenden zu verbessern. Schulen können beispielsweise die Natur in der Nähe des Schulgebäudes nutzen und aktiv in thematisch passende Unterrichtskonzepte einbinden. Schon der Besuch in einem nahegelegenen Waldstück, eines benachbarten

Gewässers, einer Wildblumenwiese oder im Schulgarten können als einige Beispiele dafür genannt werden. Aber auch didaktisch gestaltete außerschulische Lernorte können zu ganz besonderen Naturerfahrungen beitragen. Botanische oder zoologische Gärten bringen Lernende mit Lebewesen aus anderen Regionen in Kontakt und sensibilisieren so für einen globalen Umwelt- und Naturschutz.

Einfluss des Alters auf die Naturverbundenheit

Besonders aufschlussreich ist auch der Zusammenhang zwischen Alter und Naturverbundenheit. Jüngere Schüler/-innen haben in der Regel eine hohe Naturverbundenheit, die im Laufe der Pubertät allerdings stark nachlässt. Zwar erholt sich die Naturverbundenheit nach der Pubertät wieder, erreicht aber im Normalfall nicht mehr das Ausgangsniveau der Kindheit. Ein möglicher Ansatzpunkt, diesem Knick der Naturver-

bundenheit entgegenzuwirken und die anschließende Erholung zu unterstützen, wäre die stärkere Fokussierung von Umweltbildung auf den schwierigen Altersbereich zwischen 13 und 16 Jahren. Wird hierbei neben der Vermittlung von Fachwissen auch das Erleben von Natur gefördert, so kann gezielt ein Beitrag zur Verbesserung der Mensch-Natur-Beziehung und zum Schutz der Umwelt geleistet werden.

Literatur

- [1] P. W. Schultz (2002). In P. Schmuck & P. W. Schultz (Eds.), *Psychology of sustainable development*, S. 61–78. Boston: Kluwer.
- [2] M. W. Kleespies et al. (2021). *Sustainability*, 13(4), 1761, <https://doi.org/10.3390/su13041761>
- [3] T. Braun, P.-W. Dierkes (2017). *Environmental Education Research* 23, 937–949, <https://doi.org/10.1080/13504622.2016.1214866>

*Matthias Kleespies, Paul Dierkes,
Volker Wenzel,
Goethe-Universität Frankfurt*

BUCHBESPRECHUNG

Schnelle Impfstoffentwicklung gegen Covid-19 – Bedeutung der biotechnologischen Plattform-Technologien

Ende 2019 trat in China ein neues Erkältungsvirus auf, das sich als SARS-CoV-2 ab 2020 weltweit ausbreitete und zur Corona-Pandemie führte. Bereits wenige Wochen nach Bekanntwerden des neuen Virus haben Biotechnologen in Großbritannien, Deutschland, Kalifornien, in China und in Russland begonnen, Impfstoffe dagegen zu entwickeln. Während Wissenschaftlerinnen in Oxford auf eine etablierte Adenovirus-Plattform aufbauen konnten, setzte man in Mainz bei BioNTech und bei Moderna in Kalifornien auf die mRNA-Technologie. Dank der bestehenden Technologie-Plattformen konnten schon nach wenigen Monaten Impfstoffkandidaten getestet werden. Ende 2020 lagen dann drei Impfstoffe vor, mit denen bislang über 4 Milliarden Menschen weltweit geimpft wurden.

Anfang Januar 2020 tauchten in China die ersten Meldungen über eine neue Infektionskrankheit auf. Bald wurde klar, dass ihr Auslöser

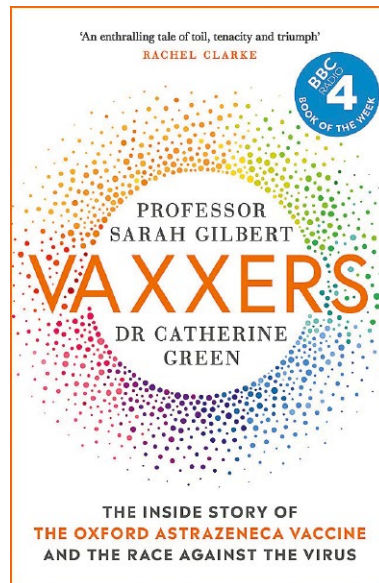
ein neuartiges SARS-Virus (SARS-CoV-2) war, das Covid-19 verursacht. Aufgrund des intensiven globalen Reiseverkehrs verbreitete sich

SARS-CoV-2 in Windeseile über die ganze Welt und ab März 2020 war klar, dass wir es mit einer gefährlichen Corona-Pandemie zu tun hatten. Bis heute sind über 450 Millionen Menschen an Covid-19 erkrankt und über 6 Millionen verstorben (zum Vergleich: im Durchschnitt sterben jährlich ca. 60 Millionen Menschen). Es folgte bekanntlich ein weltweiter Lockdown, der bis heute alle Länder im Griff hält und zu erheblichen Beeinträchtigungen führt. Da es nur wenige wirksame Therapeutika gegen Covid-19 gibt, können uns langfristig nur Impfstoffe vor SARS-CoV-2 schützen. Da die Entwicklung eines neuen Impfstoffs normalerweise mindestens fünf und mehr Jahre dauert, waren viele von uns skeptisch, als schon im Frühjahr 2020 in den Medien die Meldungen auftauchten, dass neue Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 in der Entwicklung und vielleicht schon 2021 verfügbar wären.

Zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Rezension (März 2022) sind diese Vorhersagen nicht nur eingetreten, sondern übertroffen worden. Aktuell wurden in Deutschland schon über 75 Prozent der Erwachsenen vollständig gegen SARS-CoV-2 geimpft, weltweit liegt die Impfquote bei 57 Prozent. Hauptsächlich wurden zwei Typen von Impfstoffen entwickelt: Vektorimpfstoffe (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik) und neuartige mRNA-Impfstoffe (BioNTech, Moderna). 2022 kam auch noch ein Peptidimpfstoff hinzu und viele weitere sind in der Entwicklung. Diese Impfstoffe wurden in einer Rekordzeit entwickelt, und bereits Ende 2020 lagen Zulassungen für BioNTech/Pfizer, Moderna und AstraZeneca vor. Dies ist ein beachtlicher Erfolg der Wissenschaft, insbesondere der Biotechnologie. Wie war diese schnelle Entwicklung möglich?

Vaxxers: Vektorimpfstoffe

Von den Entwicklerinnen des Oxford-AstraZeneca-Impfstoffs, Sarah Gilbert und Catherine Green liegt nun ein informatives und gut zu lesendes Buch vor: „Vaxxers“. Sarah Gilbert ist Professorin für Vakzinologie an der Oxford University; ihr Forschungsgebiet ist die Entwicklung neuer Impfstoffe, z. B. gegen Influenza, Ebola und MERS. An der *Oxford University* gibt es ein biotechnologisches Produktionslabor (*Clinical Biomanufacturing Facility*), das von Catherine Green geleitet wird und in dem es möglich ist, Impfstoffe unter GLP-Bedingungen für erste klinische Studien herzustellen. Sarah Gilbert hatte schon im Januar 2020 die Brisanz von Corona erkannt, sofort Pläne gemacht, einen Impfstoff zu entwickeln und Kollegen für die notwendige Zusammenarbeit aktiviert. Dazu musste sie aber nicht bei Null anfangen: Ihr Labor hatte eine Plattform-Technologie entwickelt, nämlich ein replikationsdefizientes, rekombinantes Adenovirus, das schon für die Entwicklung anderer Impfstoffe erfolgreich eingesetzt wurde.



Vaxxers.

The inside story of the Oxford AstraZeneca vaccine and the race against the virus. S. Gilbert und C. Green, Hodder & Stoughton, London, 2021, 352 S., 15,39 €, ISBN 9781529369854.

Das Genom dieses Adenovirus (ChAdOx1), das ursprünglich aus Schimpansen stammt, umfasst 28.000 Basenpaare. Damit sich dieses Virus nicht im Menschen vermehren kann, wurde das E1-Gen eliminiert, das für die virale Replikation verantwortlich ist. Anstelle des E1-Gens kann aber ein virales Gen eingeschleust werden, das für Proteine auf der Virushülle von SARS-CoV-2 kodiert. Rekombinante Adenoviren können in Zellkulturen leicht vermehrt werden. Sarah Gilbert und Kolleginnen erhielten schon im Januar 2020 Information über das Genom von SARS-CoV-2. Die Bioinformatiker konnten das Gen für ein Oberflächenprotein, das wir heute als Spike-Protein kennen, ermitteln. Dieses Spike-Protein wird vom SARS-Virus benötigt, um an ACE-Rezeptoren von menschlichen Wirtszellen anzudocken und in die Zellen einzudringen. Alle Impfstoffentwickler haben Impfstoffe gegen dieses Antigen entwickelt, so auch die Gruppe von S. Gilbert.

Im nächsten Schritt haben Bioinformatiker diese virale DNA-Sequenz verändert, um die Codons für die humane Translationsmaschinerie zu optimieren. Zusätzlich haben sie einen kurzen Genabschnitt von 96 Basenpaaren vom für den gewebespezifischen Plasminogenaktivator kodierenden TPA-Gen eingebaut, um die Immunogenität des Antigens zu erhöhen. Dieses Konstrukt wurde dann an eine Servicefirma übermittelt, die daraus einige hundert Mikrogramm DNA synthetisch herstellte. Diese DNA wurde in kurzer Zeit geliefert und konnte umgehend in das Adenovirus-Genom kloniert werden. Mit diesem rekombinanten Adenovirus-Genom (ChAdOx1 nCoV-19) wurden nun humane HEK293-Zellen transfiziert. Da diese Zellen zusätzlich das E1-Gen enthalten, können in ihnen die rekombinanten Adenoviren, denen das E1-Gen fehlt, erfolgreich vermehrt werden. Das Labor stellte viele Zellklone her, um sicherzustellen, dass die Konstrukte das Gen für das Spike-Protein ohne Fehler und im richtigen Leserahmen enthielten. Ein Zellklon wurde als optimal ermittelt und diente als Ausgang für die Entwicklung des AstraZeneca-Impfstoffs. Catherine Green und Mitarbeiter setzten diesen Zellklon ein, um daraus den Impfstoff für erste Phase-I-Studien zu produzieren. Dazu werden die Adenoviren in den Wirtszellen vermehrt und aus ihnen durch Lyse freigesetzt. Durch aufwändige Zentrifugationsverfahren wurden im nächsten Schritt alle Bestandteile der Wirtszellen entfernt. Der DNA-Gehalt der so gereinigten Adenoviren wurde ermittelt und die Viren so portioniert, dass eine Impfdosis etwa 50 Milliarden Viruspartikel enthält. Mit diesen Präparaten wurden alle klinischen Studien (Phase I bis Phase II/III) durchgeführt; auch der weltweit eingesetzte Impfstoff von AstraZeneca wird nach diesem Verfahren hergestellt. Schon im April 2020 wurde den Wissenschaftlerinnen in Oxford klar, dass sie für die weiteren klinischen Studien und

für die eigentliche Impfstoffproduktion einen industriellen Partner benötigten, der über entsprechende Finanzmittel, Knowhow und Produktionsstätten verfügt. Die *Oxford-University* konnte Ende April 2020 den britisch-schwedischen Pharmakonzern AstraZeneca als Partner gewinnen. Da die klinischen Studien die Wirksamkeit des AstraZeneca-Impfstoffs bestätigten, konnte Ende Dezember 2020, also weniger als ein Jahr nach Bekanntwerden der Erkrankung, eine Zulassung erteilt werden. Die Konkurrenten BioNTech und Moderna verfügten ebenfalls über Technologie-Plattformen, mit denen sie ihre mRNA-Impfstoffe noch schneller entwickelten; sie erhielten schon im Dezember 2020 die Zulassung in den USA. In Europa wurden die Impfstoffe im Januar 2021 zugelassen. Dank dieser schnellen Entwicklung, die wir hochmotivierten und erfahrenen Biotechnologen und Biotechnologinnen verdanken, standen ab Januar 2021 Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zur Verfügung, die hoffentlich mit-helfen, diese Pandemie in den Griff zu bekommen.

S. Gilbert und C. Green beschreiben in diesem Buch sehr nachvollziehbar, wie Wissenschaftler ticken, was sie antreibt, wie sie mit Frustrationen umgeben und beharrlich ihre Ziele verfolgen. Das Buch liest sich wie ein Wissenschaftskrimi. Er beschreibt die Schwierigkeiten und Rückschläge im Labor, die Herausforderung, ausreichende Finanzmittel für Forschung und Entwicklung einzuwerben, aber auch die Problematik, wie man privates Leben und Spitzenbelastung erfolgreich meistern kann. Gemein ist diesen Pionierleistungen, dass sie primär nicht von großen Pharmakonzernen stammen, sondern von akademischen Forschern und/oder kleinen Startup-Firmen.

Projekt Lightspeed: mRNA-Impfstoffe

In meiner ersten Besprechung zu den „Vaxxers“ schrieb ich im



Projekt Lightspeed.

Der Weg zum BioNTech-Impfstoff und zu einer Medizin von morgen. J. Miller mit Ö. Türeci und U. Sahin, 2021, 352 S., 22,00 €, Rowohlt, Hamburg, ISBN 978-3-498-00277-0.

August 2021: „Vermutlich erging es den Mitbewerbern von BioNTech, Moderna und Janssen sehr ähnlich – man kann nur hoffen, dass auch diese Wissenschaftler ihre Erfahrungen zu Papier bringen werden.“ Über BioNTech ist inzwischen tatsächlich ein solches Buch erschienen: Der in Frankfurt lebende Journalist Joe Miller von der *Financial Times* hat 2021 mit dem Buch „The Vaccine“ (in der deutschen Übersetzung „Projekt Lightspeed“) die Entstehungsgeschichte des mRNA-Impfstoffs der Firma BioNTech aus Mainz aufgeschrieben. Es entstand in intensiven Diskussionen mit dem türkischen Wissenschaftler-Ehepaar und BioNTech-Gründern Prof. Dr. Ugur Sahin und Dr. Özlem Türeci. Beide Wissenschaftler sind Mediziner, die sich auf einer Onkologie-Station in Homburg kennengelernt und 2008 gemeinsam die Biotechnologie-Firma BioNTech aufgebaut haben. Ziel von BioNTech ist die Verwendung der mRNA-Technologie, um Impfstoffe gegen Krebserkrankungen herzustellen. Als die Informationen über

SARS-CoV-2 bekannt wurden, verfügten Ugur Sahin und Özlem Türeci bereits über eine Technologie-Plattform, mit der sie mRNA für ein beliebiges Antigen, wie z. B. das Spike-Protein herstellen konnten. Da mRNA ein instabiles Molekül ist und im Körper sofort abgebaut würde, muss die mRNA durch Lipid-Nanopartikel eingekapselt und geschützt werden. Auch eine effiziente Nanopartikel-Technologie war bei BioNTech etabliert. Der Impfstoff wird in die Oberarmmuskulatur gespritzt. Dort werden die Nanopartikel von Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) aufgenommen. Die mRNA wird in diesen Zellen translatiert. Das entstehende Antigen (also das Spike-Protein) wird auf der Oberfläche der APZ präsentiert, das von T-Zellen erkannt wird und letztlich zur Produktion spezifischer neutralisierender Antikörper gegen das Spike-Protein in B-Zellen führt.

Als Ugur Sahin die Bedeutung der Corona-Pandemie Anfang 2020 begriff, sah er sofort die Chance für BioNTech, einen mRNA-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 zu entwickeln. Es gelang ihm in kurzer Zeit, nicht nur seine Mitarbeiter, sondern auch das Vorstandsteam und den Aufsichtsrat von BioNTech von der Chance zu überzeugen. Ausgehend von der publizierten Nucleotidsequenz von SARS-CoV-2 entwickelten die BioNTech-Wissenschaftler 20 unterschiedlich optimierte mRNA-Varianten des Spike-Proteins, die sie in Zellkulturen und Tiermodellen auf Wirksamkeit und Toxizität prüften. Unter diesen Kandidaten war auch BNT162b2, der fast aus dem Rennen gefallen wäre. Aus BNT162b2 wurde Comirnaty, ein Impfstoff, mit dem bislang viele hundert Millionen Menschen geimpft wurden. Zur Herstellung der mRNA wird die korrespondierende DNA zunächst in *E. coli* vermehrt. Sie dient als Matrize zur in vitro-Transkription der mRNA.

Ähnlich wie den Kolleginnen in Oxford wurde auch den Mainzern schnell klar, dass sie einen operativen Pharmapartner benötigen würden,

um die klinischen Studien erfolgreich durchzuführen. Sie fanden ihn im Pharmariesen Pfizer, der eine große klinische Studie mit über 44000 Probanden mit Comirnaty auf den Weg brachte. Am 08.11.2020 konnten die Ergebnisse der Phase-II/III-Studie bekanntgegeben werden: Der BioNTech-Impfstoff kann eine Covid-19-Erkrankung zu über 95 Prozent reduzieren. Seit Dezember 2020 ist der BioNTech-Impfstoff erfolgreich im Einsatz und wird es wohl noch länger bleiben.

Es ist jedoch abzusehen, dass es eine Weiterentwicklung der Impfstoffe geben wird, um die inzwischen bekannten Virusmutanten besser angreifen zu können. Schon heute werden eine und weitere Booster-Impfungen drei bis sechs Monate nach der Zweitimpfung empfohlen, da die Menge an Antikörpern im Körper von Geimpften kontinuierlich zurückgeht. Vermutlich wird die Welt mit SARS-CoV-2 leben müssen und sich durch regelmäßige Auffrischungsimpfungen

dagegen schützen müssen, ähnlich wie dies bei der Influenza-Grippe der Fall ist.

„Vaxxers“ und „Projekt Lightspeed“ sind auch für den Laien gut zu lesende Wissenschaftskrimis und Lehrstücke für Biologen und Biotechnologen, wie man Grundlagenforschung und Anwendung erfolgreich vereinen kann.

Michael Wink, Heidelberg

AUSSERSCHULISCHE LERNORTE

NESSI^{Plus} – ein Lehr-Lern-Labor mit bioorganischem Inhalt

Das NESSI-Lab – Nürnberg-Erlangen-Schüler- und Schülerinnen-Labor – ist seit 2007 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ein fester Bestandteil der Lehramtsausbildung [1]. Dieses Lehr-Lern-Labor fördert die frühkindliche naturwissenschaftliche Bildung bei Schüler/-innen, die sich in der ersten bis zur sechsten Jahrgangsstufe befinden. Zudem profitieren die Studierenden insofern, dass sie erste Erfahrungen bei der Anleitung kleiner Gruppen machen können.

Eigene DNA sichtbar machen – das wäre doch der Hit! So dachten auch wir von der Chemiedidaktik und planten einen interdisziplinären Kurs (Bioorganik) für Schüler/-innen der Jahrgangsstufen 10-12 (Oberstufe/Kollegstufe). Dieser startete im Jahr 2019 als NESSI^{Plus}-Lab [2]. Im Rahmen des Kurses, der ca. sechs Stunden umfasst, wird genomische DNA der Teilnehmenden (Extraktion aus der Mundschleimhaut) isoliert, partiell amplifiziert und mittels Gelelektrophorese im elektrischen Feld aufgetrennt und visualisiert.

Im durchgeführten Kurs wird ein PCR-basierter Screen für eine einzelne Alu-Sequenz innerhalb des PV92-Locus im Chromosom 16 durchgeführt. Der Ursprung und die Funktion solcher zufällig wiederholten Sequenzen ist noch nicht bekannt. Der Name Alu kommt von der Erkennungsstelle des Restrik-

tionsenzym Alu I, das in dieser Sequenz gefunden wurde. Dieses spezielle Alu-Intron ist dimorph; das heißt, das Element ist bei einigen Individuen vorhanden, bei anderen nicht. Einige Menschen tragen das Insert (Alu-Sequenz) im PV92-Locus auf einem ihrer Chromosomen 16, andere auf beiden homologen Chromosomen (zwei Allele), und einige besitzen kein Insert. Das Vorhandensein oder Fehlen dieses Inserts kann durch die Polymerase-Kettenreaktion mit anschließender Agarose-Gelelektrophorese nachgewiesen werden. Die verwendeten Primer, eigenständig designt und bei www.Biomers.com hergestellt, amplifizieren durch PCR den PV92-Locus; dieser hat eine Länge von ca. 600 Basenpaaren. Bei einer Insertion des Alu-Elementes (ca. 300bp) in diesem Locus, wird ein 900 Basenpaarfragment vervielfältigt.

Chancen des Lehr-Lern-Labors

Der Kurstag läuft folgendermaßen ab (Abbildung 1): Durch Spülen des Mundes mit physiologischer Kochsalzlösung werden die Zellen extrahiert; 1 ml dieser Lösung wird in ein Mikroreaktionsgefäß überführt und bei maximaler Geschwindigkeit der Zentrifuge zentrifugiert, so dass die Zellen sedimentieren (Abbildungen 1b, c). Der Überstand wird abgegossen und das Zellpellet durch Schnipsen in Lösung gebracht. Durch Inkubation bei unterschiedlichen Temperaturen (56°C, 10 min; 100°C, 5 min) mit zwischenzeitlichem Vortexen werden Gewebelyse und Zellyse gefördert. Die abschließende Zentrifugation (bei 6000 g) sedimentiert alles – mit Ausnahme der genomischen DNA, die sich im Überstand befindet. Von diesem Überstand werden 20 µl zum PCR-Ansatz (Mastermix) pipettiert und der Thermocycler gestartet.

In der sich anschließenden Theoriephase erhalten die Schüler/-innen Hintergrundinformationen zu den durchgeführten Arbeiten im Labor. So erfahren sie, wozu die einzelnen Inkubationsschritte bei unterschiedlichen Temperaturen notwendig sind, lernen anhand der Wiederholung der Replikation die Vorgänge der PCR (Polymerase-Chain-Reaction) sowie das Prinzip der Gelelektrophorese zur Auftrennung von DNA-Fragmenten und das Sichtbarmachen