



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Fakultät für Chemie und Mineralogie
Institut für Analytische Chemie
Prof. Dr. Jörg Matysik, Direktor
E-mail: joerg.matysik@uni-leipzig.de
Linnéstraße 3, 04103 Leipzig

An das
Paul-Ehrlich-Institut
Herrn Präsident Prof. Stefan Vieths
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom

Meine Zeichen, meine Nachricht vom

Telefon (0341)
97 36112

Telefax (0341)
97 36115

Leipzig,
4. Sept. 2025

Frage zur Stereochemie von ALC-0315:

“The Overlooked Stereoisomers of the Ionizable Lipid ALC315”

Sehr geehrter Herr Präsident, sehr geehrter Herr Vieths,
sehr geehrte Damen und Herren,

seit dem Contergan-Skandal muss es der Pharmabranche und den Überwachungsinstitutionen klar sein, von welcher entscheidenden Bedeutung stereochemische Details für die Arzneimittelsicherheit sind. Das in den Lipidnanopartikeln für genetische modRNA-Impfungen verwendete künstliche Lipid ALC-0315 ist eine Chemikalie mit zwei stereogenen Zentren. In diesem speziellen Fall ergibt sich aus Symmetriegründen, dass es sich bei ALC-0315 um ein Gemisch aus drei Stereoisomeren handelt, somit um drei chemische Verbindungen, die sich in chiraler Umgebung, die in biologischen Systemen immer vorliegt, unterschiedlich verhalten und somit unterschiedliche Wirkung entfalten können. In der Tat hat eine kürzlich erschienene Publikation einer deutsch-japanischen Kooperation mit dem Titel *„The Overlooked Stereoisomers of the Ionizable Lipid ALC315“* (Journal of the American Chemical Society 2025, 147, 28595) Unterschiede in der Zelltoxizität der drei ähnlichen, aber eben nicht identischen Verbindungen festgestellt. Einer der Korrespondenz-Autoren ist der Chemie-Nobelpreisträger Benjamin List vom Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr.

Aus der Publikation geht hervor, dass zwei der drei Stereoisomere eine höhere Zelltoxizität aufweisen. Die äußerst renommierten Wissenschaftler gelangen deshalb zu der Empfehlung „künftig ausschließlich das sicherere und effizientere (S,S)-ALC315 ionisierbare Lipid für Wirkstoffverabreichungen zu verwenden“. Daraus ergeben sich für die modRNA/LNP Präparate die ALC315 verwenden dringende Fragen:

- (1) Wurde bei den Zulassungsstudien die Stereoproblematik von ALC-0315 beachtet?
- (2) Wenn nicht: Wie konnte es zu einer Vernachlässigung eines elementaren Aspektes der Arzneimittelsicherheit kommen?

- (3) Verwendet der Hersteller von Comirnaty ein Gemisch der Stereoisomeren und wenn ja welches genau?
- (4) Gab es Untersuchungen an Lipid-Nanopartikeln, ob die Stereoisomere selektiv clustern, d.h. entmischen sich die Stereoisomere bei der Herstellung der Nanopartikel?
- (5) Da auch die mRNA chiral ist, sind unterschiedliche Wechselwirkungen zu erwarten: Könnte die stereochemische Zusammensetzung in den verschiedenen Chargen unterschiedlich sein und so für die verschiedenen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile verantwortlich sein?

Da bei dem neuen modRNA/LNP-Präparat *Comirnaty* eine Vielzahl an Nebenwirkungen berichtet werden, sind solche neu entdeckten Aspekte von großer Dringlichkeit, weshalb wir uns über eine zeitnahe Antwort Ihrerseits freuen würden.

Mit freundlichen Grüßen
Im Namen der Unterzeichner

Unterzeichner:

Prof. Dr. Jörg Matysik, Analytische Chemie, Universität Leipzig (Kontakt);

Prof. Dr. Gerald Dyker, Organische Chemie, Ruhr-Universität Bochum;

Prof. Dr. Andreas Schnepf, Anorganische Chemie, Universität Tübingen;

Prof. Dr. Tobias Unruh, Physik, FAU Erlangen-Nürnberg;

Prof. Dr. Martin Winkler, Materials and Process Engineering, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften