

VORTRAG PETER PALESE

Berlin, 3. November 2006

Mount Sinai Medical School, New York

Obwohl seit der Entdeckung der Erreger von Milzbrand, Typhus, Tuberkulose und Cholera durch Robert Koch mehr als 100 Jahre vergangen sind, ist die Tuberkulose noch immer nicht besiegt. Sogar Milzbrand und Cholera stellen nach wie vor eine Bedrohung dar: Milzbrand kann als biologische Waffe eingesetzt werden, und Cholera grassiert inzwischen in Ländern mit mangelnder Trink- und Abwasserversorgung. Eine weitere Geißel und Bedrohung der Menschheit ist nach wie vor die Grippe. Die Erreger der Grippe sind RNA-enthaltende Viren, eine große Gruppe von Viren, zu denen unter anderem Masern, das Ebola-Virus, das Marburg-Virus und Lassa-Fieber gehören. Im Gegensatz zu den letztgenannten Viren durchlaufen Grippeviren innerhalb kurzer Zeiträume dramatische Veränderungen. Ihre Oberflächenproteine – Hämagglutinin und Neuraminidase – verändern sich durch Ansammlung von Mutationen im Rahmen eines Prozesses, der als Antigen drift bezeichnet wird. Das Virus kann außerdem eine noch dramatischere Veränderung (einen so genannten Antigen shift) erfahren, die auf die Übernahme eines völlig neuen Hämagglutinin-Gens von einem tierischen Influenzavirus zurückzuführen ist. Im vergangenen Jahrhundert passierte dies dreimal: 1918 (Spanische Grippe), 1957 (Asiatische Grippe) und 1968 (Hongkong-Grippe). In jedem dieser Fälle verursachte ein Virus mit einem neuen Hämagglutinin eine weltweite Epidemie (Pandemie), weil die Bevölkerung nur wenig oder keine Immunität gegenüber diesem neuen Virus besaß.

Die Influenzapandemie von 1918/1919 war ein einmaliges Ereignis in der bisherigen Geschichte der Menschheit und forderte in weniger als einem Jahr ungefähr 50 Millionen Menschenleben. Das Ausmaß der Epidemie ist daran zu erkennen, dass die Lebenserwartung in den USA um etwa 11 Jahre zurückging. Dieser starke Rückgang war vor allem auf die zahlreichen Todesfälle unter jungen Erwachsenen zurückzuführen, die überproportional von der Pandemie betroffen waren. Mein Labor war an der vor kurzem durchgeführten Rekonstruktion des Influenzavirus von 1918 beteiligt, bei der eine Technik zur Anwendung kam, die als reverse Genetik bezeichnet wird. Mit Hilfe der reversen Genetik konnten wir dieses ausgestorbene Virus im Labor rekonstruieren und nachweisen, dass das Virus von 1918 in der Tat virulenter war als andere menschliche Influenzaviren. Wir stellten jedoch auch fest, dass bestimmte, von der FDA zugelassene Medikamente wie Amantadin und Tamiflu dieses Virus hemmen können. Vor allem aber fanden wir heraus, dass auch Impfstoffe sehr wirksam gegen den Pandemiestamm von 1918 sind. In den Jahren 1918 und 1919 gab es weder Medikamente noch Impfstoffe, so dass wir heute in einer völlig anderen Situation sind als Anfang des 20. Jahrhunderts. Wir stellten ebenfalls fest, dass wir alle heute Antikörper besitzen, die uns teilweise gegen das Virus von 1918 schützen würden, weil wir alle bereits mit Nachkommen dieses Virus in Kontakt gekommen sind. Da alle Menschen eine partielle Immunität gegen diesen sehr virulenten Stamm aufweisen, wäre dieser sicherlich kein besonders geeigneter Erreger für eine Bedrohung mit biologischen Waffen.

Nachdem wir uns mehrere Jahre lang mit der Rekonstruktion des Virus von 1918 beschäftigt haben, wollen meine Kollegen Adolfo Garcia-Sastre und Chris Basler in Mount Sinai und Terry Tumpey von den Centers for Disease Control und ich herausfinden, was wir sonst noch von diesem Virus lernen können. Aufgrund der historischen Erfahrung, dass es in jedem Jahrhundert 3-4 Influenza-Pandemien gibt, ist es wahrscheinlich, dass es auch in Zukunft zu neuen Pandemien kommt. Deshalb können wir unser Wissen über das Virus von 1918 nutzen,

um die Virulenz anderer Influenzaviren zu beurteilen. Insbesondere lassen sich Viren wie das Virus von 1918 (die im Tiermodell leicht übertragbar sind) mit Kandidaten für zukünftige Pandemiestämme vergleichen. Wir sollten in der Lage sein, charakteristische Gensequenzen zu finden, die darauf hinweisen, dass ein bestimmtes Virus sich zu einem Pandemie-Stamm entwickeln könnte.

Seit 1997 beobachten wir, dass H5-Viren (vor allem H5N1-Viren) massive und verheerende Erkrankungsausbrüche bei Geflügel verursachen können. Während es 2004 nur in 8 Ländern zu Ausbrüchen von H5N1-Viren bei Geflügel kam, waren 2006 bereits 60 Länder von schweren Tierseuchen betroffen. Daher sind Ausbrüche von H5N1-Viren bei Tieren durchaus Anlass zur Besorgnis. Obwohl es bereits über 150 bestätigte Todesfälle von Menschen gibt – vor allem in Indonesien, China und Vietnam –, gibt es keine Nachweise dafür, dass diese H5N1-Viren leicht von Mensch zu Mensch übertragen werden oder eine neue Pandemie verursachen können. Diese Viren gibt es ja bereits seit Jahrzehnten (H5-Hühnerviren wurden in den 50er Jahren isoliert und zirkulierten wahrscheinlich bereits früher). Dies wirft mehrere Fragen auf: Wenn H5-Viren schon so lange bei verschiedenen Vogelarten im Umlauf sind, warum konnte das Virus bisher nicht auf den Menschen überspringen? Wie viele Menschen wurden bereits in subklinischer oder klinisch unauffälliger Form infiziert? Warum wird dieses Virus nicht leichter von Mensch zu Mensch übertragen? Dies sind wichtige Forschungsfragen, die beantwortet werden müssen, wenn wir die molekulare Grundlage der Pathogenität und Übertragung (oder Nichtübertragung) von Influenzaviren verstehen wollen. Da in Tierpopulationen 16 Hämagglutinin-Subtypen von Influenzaviren zirkulieren, sind Viren der anderen 13 H-Subtypen ebenfalls potenzielle Kandidaten für menschliche Pandemiestämme, und wir müssen herausfinden, wie hoch das reale Potenzial von Viren dieser anderen Subtypen zur Verursachung von Pandemien beim Menschen ist.

Ich persönlich glaube zwar nicht, dass eine durch das H5-Vogelvirus verursachte Pandemie unmittelbar bevorsteht. Es ist jedoch klar, dass wir auf einen Ausbruch vorbereitet sein müssen. Es ist erforderlich, in Forschung, medizinische Infrastruktur und auch in die effektive Herstellung von Impfstoffen und antiviralen Medikamenten zu investieren. Dies wird uns auch dabei helfen, saisonale (nicht-pandemische) Grippeerkrankungen in den Griff zu bekommen, die jedes Jahr zahlreiche unnötige Opfer fordern.

Nachdruck und Publikation nur mit Genehmigung der Robert-Koch-Stiftung e.V.