

Hans Dieter Klenk

Die Influenzaforschung und das Dual-Use-Problem

Dass Infektionserreger und Toxine für die biologische Kriegsführung und ähnliche Zwecke missbraucht werden können, ist seit langem bekannt (Tabelle 1). Mit den 2002 in den USA verübten Milzbrandanschlägen trat das Problem in das Bewusstsein einer breiteren Öffentlichkeit und schuf sehr schnell eine Atmosphäre allgemeiner Beunruhigung. In der Folge erfuhren wissenschaftliche Arbeiten besondere Aufmerksamkeit, bei denen nicht auszuschließen war, dass von ihnen ein Gesundheitsrisiko für die Bevölkerung ausgehen könnte. Dazu gehörten u.a. die Herstellung des Poliomyelitisvirus durch chemische Synthese¹ sowie gentechnische Modifikationen an einem Mäusevirus, die nicht, wie beabsichtigt, zu einer Steigerung, sondern zu einer Blockade des Immunschutzes führten.² Aus dieser Situation heraus wurde 2005 das National Science Advisory Board für Biosecurity (NSABB)³ als Beratungsorgan für die US-Regierung gegründet. Das NSABB war sich dabei von Anfang an der Dual-Use-Problematik bewusst, d. h. der Tatsache, dass wissenschaftliche Forschung häufig zu Ergebnissen führt, die nicht nur für nützliche, sondern auch für schädliche Zwecke angewendet werden können. Es galt deswegen, klare Kriterien für die Abgrenzung besonders risikobehafteter Projekte von allen anderen Forschungsvorhaben zu finden und dabei den wissenschaftlichen Fortschritt nie aus den Augen zu verlieren. Besonders risikoreiche Forschung wird jetzt als Dual Use Research of Concern (DURC) bezeichnet, bei der durch das NSABB sieben Kategorien unterschieden werden (Tabelle 2). In den meisten dieser Fälle zielen die experimentellen Maßnahmen darauf ab, einen Erreger mit Eigenschaften zu versehen, die er ursprünglich nicht hatte (sog. Gain of Function-Experimente /GOF-Experimente).

Dies gilt in besonderem Maße für einige Arbeiten auf dem Gebiet der Influenzaforschung, die in den letzten Jahren erhebliches Aufsehen erregt haben.⁴ Diese Untersuchungen hatten die Erhöhung der Übertragbarkeit und der Ausbreitungsfähigkeit sowie die Veränderung des Wirtsbereichs dieser Erreger zum Ziel und sind damit den DURC-Kategorien 4 und 5 des NSABB zuzuordnen.

Influenza-A-Viren gehören zu den wichtigsten Krankheitserregern des Menschen. Aufgrund ihrer hohen genetischen Flexibilität verändern sie sich ständig, so dass es zu keinem dauerhaften Immunschutz und damit zu den jährlichen Epidemien kommt. Darüber hinaus imponieren diese Viren durch ein breites Wirtsspektrum, wobei man heute davon ausgeht, dass Vögel das Reservoir darstellen, aus dem die Erreger gelegentlich auf andere Spezies übertragen werden und sich dann an den neuen Wirt anpassen. Wenn auf diese Weise ein bislang unbekanntes Virus beim Menschen auftaucht, kann es zur Pandemie kommen, wie dies 1918, 1957, 1968, 1977 und 2009 der Fall war. Dabei handelt es sich in der Regel um ein dramatisches Ereignis, auch wenn die Folgen nicht immer so verheerend sind wie 1918 bei der Spanischen Grippe. Die Faktoren, die Pathogenität, Wirtsspezifität und andere biologische Eigenschaften der Erreger bestimmen, verstehen wir bislang nur in Ansätzen. Ihre genaue Kenntnis ist jedoch für die Kontrolle und Bekämpfung der Influenza, insbesondere für die Früherkennung von Pandemien, unerlässlich. Die auf dem Gebiet der Influenzaforschung tätigen Virologen messen dabei in ihrer überwiegenden Mehrheit GOF-Experimenten größte Bedeutung bei.⁵

1 Cello/Paul/Wimmer, Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template, *Science*, 297 (2002), Nr. 5583, 1016.

2 Jackson/Ramsay/Christensen/Beaton/Hall/Ramshaw, Expression of Mouse Interleukin-4 by a Recombinant Ectromelia Virus Suppresses Cytolytic Lymphocyte Responses and Overcomes Genetic Resistance to Mousepox, *J. Virol.* 75 (2001), Nr. 3, 1205.

3 Siehe dazu <http://oas.od.nih.gov/office-biotechnology-activities/biosecurity/nsabb> (21.1.2014).

4 Herfst/Schrauwen/Linster/Chutinimitkul/de Wit/Munster/Sorrell/Bestebroer/Burke/Smith/Rimmelzwaan/Osterhaus/Fouchier, Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets, *Science*, 336 (2012), Nr. 6088, 1534; Imai/Watanabe/Hatta/Das/Ozawa/Shinya/Zhong/Hanson/Katsura/Watanabe/Li/Kawakami/Yamada/Kiso/Suzuki/Maher/Neumann/Kawaoka, Experimental

adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets, *Nature*, 486 (2012), Nr. 7403, 420; Linster/van Boheemen/de Graaf/Schrauwen/Lexmond/Manz/Bestebroer/Baumann/van Riel/Rimmelzwaan/Osterhaus/Matrosovich/Fouchier/Herfst, Identification, characterization, and natural selection of mutations driving airborne transmission of A/H5N1 virus, *Cell*, 157 (2014), Nr. 2, 329.

5 Schultz-Cherry/Webby/Webster/Kelso/Barr/McCauley/Daniels/Wang/Shu/Nobusawa/Hamure/Tashiro/Harada/Watanabe/Odagiri/Ye/Grohmann/Harvey/Engelhardt/Smith/Hamilton/Claes/Dauphin, Influenza gain-of-function experiments: their role in vaccine virus recommendation and pandemic preparedness. *mBio* 5 (6): e02430-14, <http://mbio.asm.org/content/5/6/e02430-14.full> (6.2.2015).

Als Hauptkandidat, der eine zukünftige Pandemie auslösen könnte, galt lange Zeit das H5N1-Virus, eines der sogenannten Vogelgrippeviren. Dieses Virus hat sich im letzten Jahrzehnt über weite Teile der Erde ausgebreitet, wobei ihm Millionen von Vögeln zum Opfer gefallen sind. Beim Menschen wurden bislang nur wenige Infektionen beobachtet, die allerdings in der Regel einen sehr schweren Verlauf hatten. Dass das Virus bislang nicht zu einer Pandemie führte, beruht in erster Linie darauf, dass es im Gegensatz zu humanen Influenzaviren nicht auf dem Luftweg von Mensch zu Mensch übertragen wird. Von zentraler Bedeutung für die Influenzavirusforschung der letzten Jahre war deswegen die Frage, ob und auf welche Weise H5N1-Viren diese Eigenschaft erwerben können.

Wichtige Antworten darauf haben in ihren bereits erwähnten Studien die Arbeitsgruppen von Y. Kawaoka in den U.S.A. und R. Fouchier in den Niederlanden geliefert.⁶ Diese Studien wurden an Frettchen (*Mustela putorius furo*) durchgeführt, das wegen der Ähnlichkeit der Krankheitssymptome als besonders gutes Tiermodell für die Influenza beim Menschen gilt. Durch Kombination gentechnischer und klassisch-virologischer Methoden konnten H5N1-Viren so verändert werden, dass sie auf dem Luftweg von einem Tier zum anderen übertragen wurden. Obwohl beide Gruppen bei ihrem Vorgehen unterschiedliche Wege einschlugen, kamen sie zu erstaunlich ähnlichen Ergebnissen. Es zeigte sich nämlich, dass die Adaption an das Frettchen auf ganz wenigen Mutationen beruhte, die das Andocken des Virus an die Zelloberfläche, sein Eindringen in die Zelle sowie die Replikation des Virusgenoms veränderten. Auch wenn aus anderen Untersuchungen bereits bekannt war, dass diese Mutationen wichtige Eigenschaften der Influenzaviren, z. B. Wirtsspektrum und Pathogenität, beeinflussen, und wenn es offen bleiben muss, wie weit die am Frettchen gemachten Beobachtungen auf den Menschen übertragen werden können, so haben die Arbeiten doch sehr große Bedeutung. Sie zeigen nämlich, dass der Wirtswechsel ein bei weitem nicht so komplexer Prozess sein muss, wie bislang gemeinhin angenommen, und dass die entscheidende Konstellation genetischer Verän-

derungen durchaus auch in der Natur auftreten könnte. In der Tat wird in einer weiteren Publikation darauf hingewiesen, dass ein Teil der Mutationen bereits recht häufig in H5N1-Feldisolaten beobachtet wird, so dass es u.U. nur noch ein kleiner Schritt bis zur völligen Anpassung an den Menschen sein könnte.⁷ Darüber hinaus findet man bei dem neuen Vogelgrippevirus vom Subtyp H7N9, das im letzten Jahr zum ersten Mal auftrat und bereits zahlreiche schwere Infektionen beim Menschen hervorrief, fast genau dieselben Mutationen.⁸ Insgesamt zeigen diese Untersuchungen, dass Vogelgrippeviren eine erhebliche Bedrohung für den Menschen darstellen, dass somit eine weltweite Überwachung notwendig ist und dass wir nun ganz bestimmte Merkmale kennen, auf die wir bei der Überwachung besondere Aufmerksamkeit richten müssen.

Die Arbeiten über die aerogene Übertragung von aviären Influenzaviren beim Frettchen riefen sofort eine sehr kontrovers geführte Diskussion hervor, in der einerseits die Bedeutung der Ergebnisse für die Früherkennung neu auftretender Influenzaviren und die schnelle Entwicklung spezifischer Impfstoffe und Therapeutika hervorgehoben, auf der anderen Seite aber die Gefahr einer Pandemie beschworen wurde, die von den veränderten Viren ausgehen könnte.⁹ Die Influenzavirologen einigten sich deswegen 2012 darauf, die Weiterführung derartiger Experimente zunächst bis zu einer tiefer gehenden Risiko-Nutzen-Abschätzung auszusetzen. Da die Fachwissenschaftler in ihrer Mehrheit zu dem Schluss kamen, dass der Nutzen dieser Untersuchungen eindeutig überwiegt, wurde das Moratorium nach einem Jahr aufgehoben. Eine ganze Reihe wichtiger Fragen stehen aber immer noch aus Sicht der Naturwissenschaftler ungeklärt im Raum. Dazu gehören Kontrollmaßnahmen: Sollen diese vor Projektaufnahme, z.B. bei der Bewilligung der Fördermittel, oder vor der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse stattfinden? Sollen die Forschungsergebnisse ohne brisante Details, d.h. in zensierter Form, veröffentlicht werden? Sollen die Veröffentlichungen auf eine begrenzte Leserschaft beschränkt werden? Soll die Veröffentlichung derartiger Studien ganz verboten werden? Wichtig ist schließlich die Frage

6 Herfst et al. (Fn. 4); Linster et al. (Fn. 4).

7 Russell/Fonville/Brown/Burke/Smith/James/Herfst/van Boheemen/Linster/Schrauwen/Katzelnick/Moesterin/Kuiken/Maher/Neumann/Osterhaus/Kawaoka/Fouchier/Smith, The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host, *Science*, 336 (2012), Nr. 6088, 1541.

8 R. Gao/ B. Cao/ Y. Hu/ Z. Feng/ D. Wang/ W. Hu/ J. Chen/ Z. Jie/ H. Qiu/ K. Xu/ X. Xu/ H. Lu/ W. Zhu/ Z. Gao/ N. Xiang/ Y. Shen/ Z. He/ Y. Gu/ Z. Zhang/ Y. Yang/ X. Zhao/ L. Zhou/ X. Li/ S. Zou/

Y. Zhang/ X. Li/ L. Yang/ J. Guo/ J. Dong/ Q. Li/ L. Dong/ Y. Zhu/ T. Bai/ S. Wang/ P. Hao/ W. Yang/ Y. Zhang/ J. Han/ H. Yu/ D. Li/ G.F. Gao/ G. Wu/ Y. Wang/ Z. Yuan/ and Y. Shu, Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med*, 368 (2013), Nr. 20, 1888.

9 Klenk, Aerogene Übertragung von Vogelgrippeviren beim Frettchen, *Naturwissenschaftliche Rundschau*, 65 (2013), 538; Lipstick/Galvani, Ethical alternatives to experiments with novel potential pandemic pathogens, *PLoS Med*, 11 (2014), Nr. 5.

nach den Kontrollorganen. Reicht die Selbstkontrolle der Wissenschaftler? Sollen Zeitschriftenherausgeber kontrollieren? Brauchen wir neue staatliche Organe, wie sie vom Deutschen Ethikrat gefordert werden,¹⁰ oder können wir ein in Gestalt der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit¹¹ bereits bestehendes Gremium mit der Aufgabe betrauen, wie dies von der Gesellschaft für Virologie vorgeschlagen wurde?¹² Grundsätzlich gilt jedoch, dass auf DURC-Projekte nicht verzichtet

werden kann, wenn wir Fortschritte im Kampf gegen hochpathogene Erreger machen wollen.

Prof. Dr. Hans-Dieter Klenk ist Träger der Robert-Koch-Medaille, Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina und war vor seiner Emeritierung Direktor des Marburger Instituts für Virologie an der Philipps-Universität.

| Erreger | Übertragung von Mensch zu Mensch | Letalität | Gegenmaßnahmen |
|------------------------|----------------------------------|-----------|----------------|
| <i>Milzbrand</i> | Nein | ≤ 80% | Antibiotika |
| <i>Pest</i> | Ja | 90-100% | Antibiotika |
| <i>Tularämie</i> | Nein | ≤ 60% | Antibiotika |
| <i>Enzephalitiden</i> | Ja | ≤ 50% | (Impfung) |
| <i>Pocken</i> | Ja | ≤ 90% | Impfung |
| <i>Hämorrh. Fieber</i> | Ja | ≤ 100% | keine |
| <i>Rizin</i> | Nein | ≤ 100% | keine |
| <i>Botulinum-Toxin</i> | Nein | ≤ 90% | keine |

1. Steigerung der Schädlichkeit eines Infektionserregers oder Toxins
2. Aufhebung der Immunität oder der Wirksamkeit einer Immunisierung ohne medizinische oder veterinärmedizinische Berechtigung
3. Resistenzvermittlung gegen therapeutische oder prophylaktische Maßnahmen sowie Aufhebung der diagnostischen Nachweisbarkeit
4. Steigerung von Stabilität, Übertragbarkeit oder Ausbreitungsfähigkeit eines Erregers oder Toxins
5. Änderung des Wirtsbereichs eines Erregers oder Toxins
6. Steigerung der Empfindlichkeit einer Wirtspopulation
7. Herstellung eines neuartigen Krankheitserregers oder Toxins oder Wiederherstellung eines verschwundenen Erregers oder Toxins

10 Deutscher Ethikrat, Biosicherheit- Freiheit und Verantwortung in der Wissenschaft, 2014, <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-biosicherheit.pdf> (21.1.2014).

11 Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) bewertet bisher Biosafety-Risiken bei gentechnischen Verfahren nach dem Gentechnikgesetz.

12 Die Gesellschaft für Virologie äußert sich zur Stellungnahme des Deutschen Ethikrats, in GFV Newsletter 6/2014, <http://www.g-f-v.org/sites/default/files/newsletter%2006-2014-Ethikrat%20Biosicherheit.pdf> (21.1.2014).

13 National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB), Proposed Framework for the Oversight of Dual Use Life Sciences Research: Strategies for Minimizing the Potential Misuse of Research Information, 2007, 18-22, http://oba.od.nih.gov/biosecurity/pdf/Framework%20for%20transmittal%200807_septo7.pdf (16.1.2013).

