

Öffentliche Anhörung Biosicherheit des Deutschen Ethikrates

Berlin, 25.04.2013

Dual-Use-Gefahrenpotentiale in der aktuellen biowissenschaftlichen Forschung - Influenzaviren

**Hans Dieter Klenk
Institut für Virologie
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Str. 2
35043 Marburg**

Die Frage, mit der wir uns hier befassen, lautet: Wie gehen wir mit Experimenten um, von denen wir uns einerseits wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und darüber hinaus auch praktischen anwendbaren Nutzen versprechen, bei denen wir aber auf der anderen Seite Missbrauch für bioterroristische oder andere nicht zu billigende Zwecke nicht ausschließen können?

Es gibt kaum einen Bereich, der naturwissenschaftlichen Forschung und der technischen Entwicklung, der von dieser Dual-Use-Problematik nicht tangiert wird. In besonderer Weise trifft dies naturgemäß aber auf die Forschung an Infektionserregern und Toxinen zu. In den USA wurde deswegen in den letzten Jahren für derartige Forschungsarbeiten der Begriff Dual Use Research of Concern (DURC) geprägt.

In dem Bestreben, den Konflikt zwischen der ungehinderten Verfolgung sinnvoller Forschungsansätze und einem berechtigten Sicherheitsbedürfnis möglichst zu entschärfen, ist ein ganzer Katalog von Vorschlägen und Forderungen entstanden, auf den ich hier nicht im Detail eingehen will. Von besonderer Bedeutung sind aber sicher Richtlinien für eine realitätsnahe Risiko-Nutzen-Abschätzung sowie Kontrollmaßnahmen, die das Gefahrenrisiko minimieren, ohne die Forschung in unangemessener Weise zu behindern.

Ganz offensichtlich gehören in die DURC-Kategorie Arbeiten mit klassischen waffenfähigen Erregern und Giftstoffen, bei denen der Missbrauch naheliegt. Komplizierter wird es, wenn der DURC-Begriff auch auf Arbeiten angewendet werden muss, bei denen der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn ganz im Vordergrund steht. Dies gilt im besonderen Maß für die Experimente zur aerogenen Übertragung von Vogelgrippeviren beim Säuger, die vor gut 1 ½ Jahren eine noch immer nicht abgeschlossene Debatte angestoßen haben und so auch zum Anlass dieser Tagung geworden sind. Auf sie will ich mich hier beschränken. Ich möchte Ihnen über Inhalt, Veröffentlichungsgeschichte und Auswirkungen dieser Untersuchungen sowie über ihren wissenschaftlichen Hintergrund berichten. Anfangen will ich mit dem wissenschaftlichen Hintergrund.

Influenza-A-Viren gehören zu den wichtigsten Krankheitserregern des Menschen. Aufgrund ihrer hohen genetischen Flexibilität verändern sie sich ständig, sodass es zu keinem dauerhaften Immunschutz und damit zu den jährlichen Epidemien kommt. Darüber hinaus imponieren diese Viren durch ein breites Wirtsspektrum. Man geht heute davon aus, 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.

Als Hauptkandidat, der eine zukünftige Pandemie auslösen könnte, gilt das H5N1-Virus, das sogenannte Vogelgrippevirus. 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 Studien im Frettchen geliefert, das wegen der Ähnlichkeit der Krankheitssymptome als besonders gutes Tiermodell für die Influenza beim Menschen gilt. Dabei wurden H5N1-Viren so verändert, dass sie auf dem Luftweg von einem Tier zum anderen übertragen wurden. Es zeigte sich, dass diese Eigenschaft auf ganz wenigen Mutationen beruhte, die das Andocken des Virus an die Zelloberfläche, sein Eindringen in die Zelle sowie die Replikation des Virusgenoms veränderten [1,2]. Dies deutet darauf hin, dass der Wirtswechsel vermutlich ein weniger komplexer Prozess ist, als bislang gemeinhin angenommen, und dass die entscheidende Konstellation genetischer Veränderungen durchaus auch in der Natur auftreten könnte. In der Tat wird in einer dritten Publikation darauf hingewiesen, dass ein Teil der Mutationen bereits recht häufig in H5N1-Feldisolaten beobachtet wird, sodass es u. U. nur noch ein kleiner Schritt bis zum Auftauchen eines für den Menschen gefährlichen Virus sein könnte[3]. Insgesamt zeigen diese Untersuchungen, dass H5N1-Viren, die nach der durch das humanpathogene H1N1-Virus verursachten Pandemie im Jahre 2009 vielleicht etwas an Interesse verloren hatten, nach wie vor eine Bedrohung für den Menschen darstellen, dass somit die weltweite Überwachung notwendig ist und dass wir nun

ganz bestimmte Merkmale kennen, auf die wir bei der Überwachung besondere Aufmerksamkeit richten müssen.

Wenn ein Mikroorganismus durch experimentelle Manipulation eine Funktion erwirbt, die er bislang noch nicht besaß, dann bezeichnet man dies im amerikanischen Wirtschaftsjargon als Gain of Function Experiment. Die Legitimität solcher Experimente, zu denen natürlich auch die hier diskutierten Frettchenversuche gehören, wird von einigen Wissenschaftlern in Frage gestellt, weil dann etwas Neues, potentiell Gefährliches geschaffen werde. Ich teile diese Ansicht nicht. Man kann ein Virus oder ein Bakterium auf vielerlei Art schädigen. Die meisten dieser Schädigungen werden auch zum Verlust oder zur Beeinträchtigung seiner Übertragbarkeit führen. Die allermeisten dieser Schädigungen werden aber nicht in ursächlichen Zusammenhang mit dem Verlust dieser Funktion stehen. Die bei H5N1 verfolgte Strategie war deswegen notwendig und sie wird vermutlich auch in der Zukunft wieder angewendet werden.

Diese H5N1-Untersuchungen am Frettchen haben in der Fachwelt und in der Öffentlichkeit zu einer intensiven Auseinandersetzung über ihren unbestrittenen wissenschaftlichen Nutzen auf der einen Seite und das Risiko der unbeabsichtigten oder missbräuchlichen Freisetzung eines möglicherweise gefährlichen menschlichen Krankheitserregers auf der anderen Seite geführt. Eine Gruppe von Influenzavirologen empfahl deswegen im Januar 2012, Forschungsarbeiten zur aerogenen Transmission dieser Viren vorübergehend auszusetzen. Mit diesem Moratorium wurde nicht nur eine erschöpfende Risiko-Nutzen-Abschätzung ermöglicht, sondern auch Zeit zur Überprüfung der bestehenden Sicherheitsmaßnahmen und evtl. zu deren Anpassung an neue Erfordernisse geboten. Diesem Umstand Rechnung tragend, sollen Untersuchungen zur aerogenen Übertragung hoch pathogener aviärer Influenzaviren in der Bundesrepublik nur noch unter BSL4-Bedingungen durchgeführt werden [4]. Die beobachteten Veränderungen in der Rezeptorspezifität und der Stabilität des Hämagglutinins waren sicher essentiell für die aerogene Übertragung beim Säuger. Es wäre aber vermessen zu glauben, dass allein diese Mutationen ein H5N1-Virus dazu bringen, effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden. Wir sind noch immer weit davon entfernt, das pandemische Potential dieser Viren in seiner Komplexität zu verstehen. Dieser Standpunkt wird auch von der Gesellschaft für Virologie (GfV) geteilt [5]. Es war deswegen folgerichtig, dass das Moratorium aufgehoben wurde, damit die davon betroffenen Forschungsarbeiten wieder aufgenommen und weitergeführt werden können. Auch wird das H5N1-Virus nicht die einzige Herausforderung bleiben. Mit dem neuen H7N9-Virus ist bereits ein neuer Kandidat aufgetaucht. Grundsätzlich ist jedoch immer darauf zu achten, dass der wissenschaftliche

Erkenntnisgewinn und der gesellschaftliche Nutzen solcher Untersuchungen das von ihnen ausgehende Gefahrenrisiko überwiegen. Dies nach bestem Wissen und Gewissen abzuschätzen, liegt in der besonderen Verantwortung der auf diesem Gebiet tätigen Wissenschaftler.

[1] M. Imai et al., Nature 486, 420 (2012). – [2] S. Herfst et al., Science 336, 1534 (2012). – [3] C. A. Russell et al., Science 336, 1541 (2012). - [4] Empfehlung der ZKBS zur Einstufung von Influenza A-Viren (HPAIV), die das Potential einer effizienten Luftübertragbarkeit zwischenn Säugetieren nutzen (März 2013). - [5] Stellungnahme der GfV <http://www.g-f-v.org/>