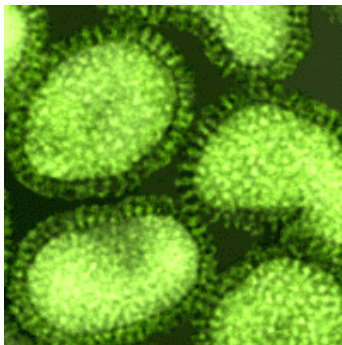


the sunshine project

9. Oktober 2003

Spanische Grippe gentechnisch wiederbelebt

Grippeviren bringt man gewöhnlich nicht mit biologischen Waffen in Verbindung – Grippe wird im Allgemeinen als ärgerlich, aber nicht wirklich bedrohlich wahrgenommen. Nur für jeden tausendsten Infizierten werden die Viren lebensgefährlich, alle anderen haben die Grippe nach ein paar Tagen Husten-Schnupfen-Heiserkeit überwunden. Aber Grippeviren können auch anders. 1918 und 1919 starben weltweit zwischen 20 und 40 Millionen Menschen an der so genannten Spanischen Grippe, die außerordentlich aggressiv war und – im Gegensatz zu den heutigen Grippestämmen – über 2,5% aller Infizierten tötete (Taubenberger et al. 1997). Betroffen waren seinerzeit besonders jüngere Menschen, die oft innerhalb von wenigen Tagen an der Grippe starben. Die Ansteckungsgefahr und Mortalitätsrate war so dramatisch hoch, dass seinerzeit allein durch die Spanische Grippe die durchschnittliche Lebenserwartung in den USA um fast 10 Jahre sank (Tumpey et al. 2002). Eine künstliche Wiederbelebung dieses außergewöhnlich gefährlichen Virusstammes – wie es derzeit in den USA versucht wird – ist mit hohen Risiken verbunden, die nicht durch einen entsprechenden Nutzen für die biomedizinische Forschung oder die Behandlung heutiger Grippeepidemien aufgewogen werden.



Grippeviren im Mikroskop

Kürzlich wurde in einem Kommentar im *Journal of the Royal Society of Medicine* (Madjid et al. 2003) erneut betont, dass das Grippevirus aufgrund seiner sehr leichten Übertragbarkeit und Infektiosität eine ideale biologische Waffe sein könnte: *“...the possibility for genetic engineering and aerosol transmission [of influenza] suggests an enormous potential for bioterrorism”* Der mögliche militärische Einsatz von Grippeviren wird in den USA als reale Gefahr wahrgenommen. Vor zwei Wochen erst erhielt beispielsweise die Stanford Universität 15 Millionen Dollar von den US National Institutes of Health, um einen Schutz speziell gegen bioterroristische Angriffe mit Grippeviren zu entwickeln.¹

Trotzdem wird intensiv an einer künstlichen Wiederbelebung des gefährlichsten aller Grippestämme gearbeitet. Amerikanische Wissenschaftler unter der Leitung eines Armee-Pathologen begannen vor kurzem, das Spanische Grippevirus genetisch zu rekonstruieren. Ein gentechnisch erzeugtes Virus, das mit zwei Genen der Spanischen Grippe ausgestattet worden war, hat in einem Experiment erfolgreich die damit infizierten Mäuse getötet, während in einem Kontrollexperiment mit Genen aus heutigen Viren den Mäusen gar nichts passierte (Tumpey et al. 2002).

Bereits in den 1950er Jahren gab es erste Versuche, das Virus der Spanischen Grippe zu isolieren. Seinerzeit versuchten Wissenschaftler vergeblich, das Virus aus Leichen von Grippeopfern zu gewinnen, die in den Permafrostböden Alaskas beerdigt sind.² Mitte der 1990er Jahre begann dann Dr. Jeffery Taubenberger vom US Armed Forces Institute of Pathology, Gewebeproben von Opfern der Grippeepidemie 1918 zu untersuchen. In einem Zeitungsinterview nannte Taubenberger als Motivation für diese Arbeiten, dass er und sein Team gerade eine entsprechende Technik zur Entschlüsselung von DNA-Sequenzen in konservierten Gewebeproben entwickelt hatten und auf der Suche nach einem interessanten Forschungsobjekt waren, um diese neue Technik anzuwenden: *“The 1918 flu was by far and away the most interesting thing we could think of”*³.

¹ Stanford University News Release 17 September 2003, online unter http://mednews.stanford.edu/news_releases_html/2003/septrelease/bioterror%20flu.htm

² Spanish flu keeps its secrets. Nature science update, online unter www.nature.com/nsu/990304/990304-5.html

³ Profile: Jeffery Taubenberger, online unter www.microbeworld.org/html/aboutmicro/what_m_do/profiles/taubenberger.htm



Dr. J. Taubenberger

In einem Stück Lungengewebe eines 21-jährigen Soldaten, der 1918 in Fort Jackson, South Carolina,⁴ starb, wurden die Forscher fündig: sie konnten intakte Stücke viraler RNA⁵ isolieren, analysieren und sequenzieren. In einer ersten Publikation veröffentlichten sie 1997 neun kurze Fragmente der Spanischen Grippe (Taubenberger et al. 1997). Aufgrund der wenig schonenden Gewebebehandlung im Jahre 1918 konnten keine lebensfähigen Viren oder kompletten Gensequenzen identifiziert werden, sondern nur einzelne kurze Bruchstücke.

In den folgenden Jahren konnten mehr und mehr RNA-Bruchstücke der Spanischen Grippe aus einer Reihe verschiedener Quellen isoliert werden. Mittlerweile sind vier der acht viralen RNA-Segmente komplett durchsequenziert, darunter auch die zwei Segmente, die als entscheidend für die Virulenz des Virus gelten: Die Gene für das Hämagglutinin (HA) und für die Neuraminidase (NA). In der Ausgabe vom Oktober 2003 des Fachjournals *Emerging Infectious Diseases* wird ein weiterer Artikel von Taubenbergers Team über die RNA-Sequenz der Spanischen Grippe erscheinen (Reid et al. 2003).

Aber mit der Sequenzierung des genetischen Codes der Spanischen Grippe gaben die Forscher sich nicht zufrieden. Die Armee-Wissenschaftler taten sich mit Mikrobiologen der renommierten Mount Sinai School of Medicine in New York zusammen. Gemeinsam begannen sie die gentechnische Wiederbelebung der Spanischen Grippe. In einem ersten Versuch kombinierten sie Genfragmente eines normalen Laborstammes der Grippe mit einem Gen⁶ des Stammes von 1918. Sie infizierten Mäuse mit dieser Chimäre, mussten aber feststellen, dass das Gen der Spanischen Grippe das Virus im Tierversuch weniger gefährlich gemacht hat (Basler et al. 2001).⁷

In einem zweiten Experiment, das im Oktober 2002 publiziert wurde (Tumpey et al. 2002), haben die Wissenschaftler ein Virus mit zwei Genen des Stammes von 1918 hergestellt. Für Mäuse war dieses Virus tödlich, während die Viren in den Kontrollversuchen, die Gene von heutigen Virenstämmen enthielten, den Mäusen gar nichts anhaben konnten.⁸ Mit diesem Experiment ist es erstmals gelungen, die tödlichen Eigenschaften der Spanischen Grippe zumindest teilweise wieder zu beleben.



Southeastern Poultry Research Station in Athens, Georgia. Hier wurden die Versuche durchgeführt.

Die beteiligten Wissenschaftler sind sich der damit verbundenen Gefahren sehr wohl bewusst. Die Versuche wurden unter hohen Sicherheitsbedingungen in einem Speziallabor der US Landwirtschaftsbehörde in Athens, Georgia, durchgeführt. Auch einen möglichen militärischen Missbrauch ihrer Arbeiten mochten die Forscher nicht ausschließen: “...*the available molecular techniques could be used for the*

purpose of bioterrorism” (Tumpey et al. 2002:13849).

Aus unserer Sicht gibt es kaum einen vernünftigen wissenschaftlichen Grund für diese Experimente. Nach Aussage der Autorinnen und Autoren der jüngsten Veröffentlichung des Taubenberger-Teams (Tumpey et al. 2002) war es Ziel der Versuche, die Effektivität heutiger Grippemedikamente gegenüber dem Stamm von 1918 zu testen. Ohne die vorherige Sequenzierung und teilweise Rekonstruktion der

⁴ AFIP scientists discover clues to 1918 Spanish flu, www.dcmilitary.com/army/stripe/archives/mar28/str_flu032897.html

⁵ Grippeviren enthalten als genetischen Informationsträger nicht DNA, sondern die sehr ähnliche RNA.

⁶ Das so genannte ‘nonstructural’ Gen (NS)

⁷ Für diese Versuche wurde ein Grippestamm verwendet, der speziell an Mäuse adaptiert und für diese tödlich ist. Als Erklärung für das Versuchsergebnis boten die beteiligten Wissenschaftler an, dass das Gen des Stammes von 1918 die Tödlichkeit des Virus für Mäuse wahrscheinlich deshalb minderte, weil es von einem an Menschen angepassten Grippestamm kommt.

⁸ In diesem Versuch wurden die Gene für Hämagglutinin (HA), Neuraminidase (NA) und Matrix (M) – einzeln und in Kombination – eingesetzt. Nur die Kombination der HA- und NA-Gene des Stammes von 1918 verursachte den dramatischen Anstieg der Mäusesterblichkeit im Vergleich mit Konstrukten, die heutige Gene enthielten. Die Wissenschaftler schlossen: “*These data suggest that the 1918 HA and NA genes might possess intrinsic high-virulence properties.*” (Tumpey et al. 2002:13853)

Spanischen Grippe würde sich diese Frage jedoch gar nicht stellen – wenn die Spanische Grippe nicht wieder belebt wird, brauchen wir auch keine Medikamente dagegen.

Es ist ohne Zweifel richtig, dass sich die biologische Abwehrforschung – und jegliche zivile medizinische Forschung – immer in einem Wettrennen mit der Evolution natürlicher Krankheitserreger bzw. der Entwicklung neuer biologischer Waffen befindet. In diesem Wettrennen sollte es jedoch auf jeden Fall vermieden werden, neue Bedrohungen erst selbst zu entwickeln, um sie dann wieder zur Rechtfertigung der eigenen Forschung heranzuziehen. Hier scheint sich die Defensivforschung gegenwärtig einen eigenen Teufelskreis zu kreieren: „*The technologies are in place with reverse genetics to generate any influenza virus we wish ... studies are envisaged using genes of the 1918 Spanish Influenza virus...*”⁹ Mit diesem Argument wurde erst kürzlich die Einrichtung eines neuen Hochsicherheitslabors für die militärische Abwehrforschung in Texas begründet. Ohne die Grundlagenarbeiten von Taubenberger und seinem Team hätte die Biowaffen-Abwehrforschung ein Problem weniger und könnte die knappen Ressourcen eher in die Bekämpfung natürlicher Krankheiten wie Tuberkulose, Malaria oder AIDS investieren.

In anderen Publikationen wurde argumentiert, dass diese Versuche dazu beitragen könnten, die Mechanismen der Evolution und Virulenz von Grippeviren aufzuklären (Taubenberger et al. 1997, Basler et al. 2001). Auch dieses Argument ist bei genauerer Betrachtung wenig stichhaltig. Seit 1918 wurden weltweit unzählige verschiedene Grippeviren mit unterschiedlicher Virulenz und Pathogenität isoliert und charakterisiert – eine mehr als ausreichende Grundlage für Generationen von Wissenschaftlern, um die Evolution und Virulenzfaktoren von Grippeviren zu studieren. Vor diesem Hintergrund gibt es aus einer medizinischen Perspektive kaum einen Grund, nun ausgerechnet das gefährlichste aller Grippeviren wieder zu beleben.

Es mag für jeden der daran beteiligten Wissenschaftler individuelle Gründe für eine Teilnahme an dem Projekt geben – nicht zuletzt auch wissenschaftliches Prestige, denn die Spanische Grippe war Garant für eine Reihe von wissenschaftlichen Publikationen in hochkarätigen Fachjournalen. Aus der Sicht der Rüstungskontrolle ist es jedoch äußerst sensitiv, wenn sich ausgerechnet Militärforscher daran beteiligen, einen außergewöhnlich gefährlichen Krankheitserreger wieder zum Leben zu erwecken. Wenn Jeffery Taubenberger in einem chinesischen, russischen oder iranischen Labor arbeiten würde, könnte in seinen Arbeiten auch der berühmte rauchende Colt, die „smoking gun“ für ein offensives Biowaffen-Programm gesehen werden.

Literatur

Basler CF, Reid AH, Dybing JK, Janczewski TA, Fanning TG, Zheng HY, Salvatore M, Perdue ML, Swayne DE, García-Sastre A, Palese P, Taubenberger JK (2001) Sequence of the 1918 pandemic influenza virus nonstructural gene (NS) segment and characterization of recombinant viruses bearing the 1918 NS genes. PNAS 98:2746-2751

Madjid M, Lillibridge S, Mirhaji P, Casscells W (2003) Influenza as a bioweapon. J Roy Soc Med 96:345-346

Reid AH, Janczewski TA, Raina M, Lourens RM, Elliot AJ, Rod S, CL Berry, JS Oxford, JK Taubenberger (2003) 1918 Influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants. Emerg Infect Dis [serial online] October 2003, available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no10/02-0789.htm>

Reid A, Fanning TG, Janczewski TA, McCall S, Taubenberger JK (2002) Characterization of the 1918 "Spanish" Influenza Virus Matrix Gene Segment. J Virol 76:10717-10723

Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG (1997) Initial genetic characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus. Science 275:1793-1796

Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, Taubenberger JK, Swayne DE, Palese P, Basler CF (2002) Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. PNAS 99:13849-13854

⁹ Brief (mit Datum vom 4. Februar 2003) von Robert G. Webster, Professor für Virologie am St. Jude Children's Research Hospital, an Stanley Lemon, Dean, School of Medicine, University of Texas Medical Branch (UTMB), in Unterstützung des UTMB-Antrages für ein neues Hochsicherheitslabor.