

# Kein Halt vor Grenzen: Influenzaforschung bereitet sich auf globale Grippe-Epidemie vor

Unter dem Motto „Getting prepared for the next outbreak“ („Sich wappnen für den nächsten Ausbruch“) präsentierten Wissenschaftler aus aller Welt die neuesten Forschungsergebnisse aus verschiedenen Bereichen der Influenzaforschung. Ein Schwerpunktthema war das Organsystem Lunge. Des Weiteren wurde über neue Strategien für Therapie und Prophylaxe der Influenza diskutiert.



**Abbildung 1**

Prof. Dr. Stephan Ludwig, Koordinator des Influenza-Meetings freute sich, auch Prof. Dr. Reinhard Burger, Präsident des Robert Koch-Instituts und Prof. Dr. Ron Fouchier vom Erasmus Medical Center Rotterdam in Münster begrüßen zu dürfen (Foto: P. Grewer).

Mehr als 270 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 24 Ländern trafen sich vom 2. bis 4. September 2012 beim dritten internationalen Influenza-Kongress in Münster, um sich auf den Ernstfall einer globalen Grippe-Epidemie vorzubereiten. Ihr Fazit: Gefahr besteht jederzeit, Impfung ist daher die beste Prophylaxe.

## **Influenza: Gefahr nicht gebannt**

Auch wenn die jüngste Influenzapandemie im Jahre 2010 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für beendet erklärt wurde, zirkuliert das verantwortliche H1N1 Influenzavirus weiterhin im Menschen. Auch können im-

mer wieder neue Erreger auftreten, so dass die Influenza eine permanente Bedrohung für die Bevölkerung darstellt. Bund und Länder haben zur Vorbereitung auf eine Influenza-Pandemie einen Nationalen Pandemie-Plan entwickelt, der Maßnahmen zur Eindämmung beschreibt. Zu den wirksamsten präventiven Maßnahmen gegen Influenzakerkrankungen zählen nach wie vor Hygienemaßnahmen und Impfungen. Um für zukünftige Krankheitsausbrüche noch besser vorbereitet zu sein, ist der intensive Austausch zwischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern verschiedener Fachdisziplinen wichtig. Dieser interdisziplinäre Diskurs ist vor allem essenziell für die Entwicklung nachhaltiger Präventions- und Interventionsstrategien, wie universelle Impfstoffe und breit wirksame Medikamente.

Die dritte internationale Influenztagung in Münster, die vom Forschungsverbund FluResearchNet und der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen veranstaltet wurde, bot die Möglichkeit zum Austausch aktueller Forschungsergebnisse zwischen internationalen Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der Influenza-Forschung.

Dr. Reinhard Burger, Präsident des Robert-Koch Instituts, wies in seinem Grußwort zur Eröffnung der Tagung nochmals ausdrücklich auf die ständige Bedrohung durch Influenza-Viren hin, da jederzeit neue und für den Menschen unbekannte Grippeerreger auftauchen können. Da jede Grippe Saison besonders für die Risikogruppen gefährlich sei, sollten sich Senioren, Kinder oder chronisch Kranke impfen lassen.

### Übertragbarkeit von Grippeviren und Dual-use Debatte

Auch die brisante und hoch aktuelle Debatte zwischen Forschern und Verantwortlichen des Gesundheitssystems zur Forschung an der Übertragbarkeit von Grippeviren wurde thematisiert. In dieser in der Fachwelt als „Dual-use Debatte“ geführten Diskussion ging es zunächst um die Veröffentlichung zweier wissenschaftlicher Studien, bei denen in Tierversuchen mit Frettchen herausgefunden wurde, welche Änderungen im Erbgut von Vogelgrippeviren des Subtyps H5N1 mit einer leichteren Übertragbarkeit zwischen diesen Säugetieren einhergehen. Terrorexperten in den USA befürchteten, dass die Erkenntnisse zur Herstellung von Biowaffen missbraucht werden könnten. Durch die Diskussion über die Vorgehensweise war es zu einer monatelangen Verzögerung gekommen, bevor die Publikationen schließlich in den Fachzeitschriften Science und Nature erscheinen konnten. Die Autoren Yoshihiro Kawaoka, Madison, USA (Abb. 2) und Ron Fouchier, Rotterdam, Niederlande, zwei international führende Grippeforscher, nahmen als Keynote-Sprecher an der Tagung teil und berichteten über ihre Ergebnisse. Sie konnten zeigen, dass bereits fünf spezifische Mutationen im Erbgut der Viren ausreichen, um die Übertragung zwischen Säugetieren zu ermöglichen. Sie unterstrichen in ihren Hauptvorträgen die Wichtigkeit dieser Untersuchungen für das Verständnis zur Übertragbarkeit und Veränderbarkeit von Grippeviren, um zukünftigen Krankheitsausbrüchen besser begegnen zu können. Denn nur die genaue Kenntnis von Virusveränderungen kann die gezielte Überwachung von Viren und ein schnelles Handeln ermöglichen.



**Abbildung 2**

Prof. Dr. Yoshihiro Kawaoka von der Universität Wisconsin, Madison, USA beim Eröffnungsvortrag des dritten Internationalen Influenza-Meetings (Foto: P. Grewer).

Insofern wurde das immer noch bestehende Moratorium für einen Forschungsstopp an diesen Fragestellungen unter den in Münster versammelten Experten unisono als nicht zielführend verurteilt. Dieses Moratorium kam Anfang Februar 2012 auf Drängen des US National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) zustande und wurde von Wissenschaftlern weltweit auf freiwilliger Basis zunächst für 60 Tage vereinbart. Die Wissenschaftler in Münster waren sich einig dass der Wert der Untersuchungen für Überwachung und Gegenmaßnahmen die Risiken bei weitem übersteigt. Dieser Nutzen der Arbeiten und die sehr hohen Sicherheitsstandards, unter denen die Erreger bereits jetzt untersucht werden, sollten besser in der Öffentlichkeit kommuniziert werden.

### Neue Strategien für Therapie und Prophylaxe der Influenza

Ein weiterer inhaltlicher Schwerpunkt der grundlagenorientierten Konferenz waren nachhaltig wirksame Prophylaxe- und Interventionsstrategien. Hierzu gehört beispielsweise die Entwicklung universeller Impfstoffe, die gegen alle Influenza-Virus Subtypen, also auch gegen zukünftig neu auftretende Grippeviren, wirksam sind und somit die jährliche Neuimpfung obsolet machen. Wissenschaftler um Xavier Saelens, Gent, Belgien, präsentierten Daten, die zeigen, dass ein Impfstoff, der die hochkonservierte Ektodomäne des M2-Proteins von Influenza Viren enthält, zu einer heterotypischen Immunität gegen verschiedene Influenza-Virus Subtypen führt. In ähnlichen Untersuchungen werden neben dem M2-Protein von anderen Labors auch konservierte Bereiche des Hemagglutinin-Oberflächenproteins zur Entwicklung eines universellen Impfstoffs genutzt. Die Ansätze sind bislang viel versprechend, obgleich die Verfahren natürlich noch alle klinischen Prüfungen bestehen müssen.

Für die medikamentöse Behandlung der Influenza stehen zur Zeit nur wenige Wirkstoffe zur Verfügung, die, wie beispielsweise der Neuraminidase-Inhibitor Oseltamivir, direkt gegen das Viruspartikel gerichtet sind. Das vermehrte Auftreten von Resistenzen gegen diese Wirkstoffe zeigt, dass dringend neue Medikamente gegen die Grippe benö-

tigt werden. Diese sollten idealerweise gegen alle Grippeerreger, auch gegen zukünftig neu auftretende Pathogene, wirksam sein und keine Resistenzen erzeugen. Innerhalb des nationalen Forschungsnetzwerks FluResearchNet sind solche neuen antiviralen Ansätze ein Schwerpunktthema. Die Arbeitsgruppe um Martin Schwemmler in Freiburg befasst sich beispielsweise mit neuen Wirkstoffen gegen die virale Polymerase, während andere Wissenschaftler des Netzwerks (Peter Staeheli und Otto Haller, Freiburg; Oliver Planz, Tübingen) die therapeutische und prophylaktische Wirkung von Interferonen untersucht haben. Ein weiterer Zielpunkt neuer antiviraler Strategien sind zelluläre Faktoren, z. B. intrazelluläre Signalwege, die das Virus für seine Vermehrung benötigt. Hierzu wurden auf der Konferenz Arbeiten des Instituts für Molekulare Virologie in Münster präsentiert, die zeigen, dass Inhibitoren des so genannten p38 MAP Kinase Signalwegs die überschießende Immunantwort nach Infektion mit hochpathogenen H5N1-Viren auf mehreren Ebenen hemmen und somit Mäuse vor einer letalen Infektion mit diesen Viren schützen können. Diese Daten komplettieren weitere Kooperationsarbeiten des Instituts mit Stephan Pleschka, Giessen, und Oliver Planz, Tübingen, die zeigen, dass auch Hemmstoffe anderer MAP Kinasen in Zellkultur und Versuchstieren antiviral gegen Influenza Viren wirken.

Bei der Suche nach neuen antiviralen Strategien gegen Grippe rücken auch Pflanzenprodukte aus der traditionellen Medizin mehr und mehr in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Befördert wird diese Entwicklung auch durch die aktuelle Public Health Research Agenda for Influenza der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die in ihren Forschungsempfehlungen zu neuen Interventionsstrategien ausdrücklich die Erforschung von Naturprodukten gegen Influenza mit einschließt. Obwohl es viele Berichte zur antiviralen Aktivität von Pflanzenprodukten gibt, sind Arbeiten zur systematischen Untersuchung der Wirkmechanismen leider noch begrenzt. Entsprechende mechanistische Analysen mit zwei Pflanzenextrakten, Ladanin067 und Cystus052 wurden von Emanuel Haasbach, Tübingen, präsentiert. Seine Arbeiten zeigten, dass die starke anti-Influenza Aktivität dieser Extrakte in Zellkultur und Tiermodell auf eine antiadhäsive Wirkung der Extraktbestandteile zurückzuführen ist, die dazu führt, dass das Virus umhüllt wird und nicht mehr an Zellen binden kann. Damit hemmen die Extrakte die Infektion zum frühest möglichen Zeitpunkt, also noch bevor die Erreger an die Zellen binden können. Wissenschaftler um Claude Müller, Luxemburg, zeigten mit einem weiteren Pflanzenextrakt, EPs7630, eine ähnlich frühe Hemmung der Grippevirusvermehrung. Auch dieser Extrakt war nach Inhalation im Tiermodell antiviral wirksam. Da viele solcher Pflanzenprodukte aus der traditionellen Medizin bekannt und ohne berichtete Nebenwirkungen sind, könnten diese Agenzien auch eine Option für die sichere Prophylaxe gegen Influenza sein.

### Influenza: Auswirkung auf die Lunge

Da Influenza-Viren die Atemwege befallen, ist das Wissen um die physiologischen und pathophysiologischen

Abläufe in der Lunge, auch hinsichtlich der beteiligten Zelltypen von besonderer Wichtigkeit. Aus diesem Grunde wurde eine gesamte Session der Konferenz dem Thema „Influenza und die Lunge“ gewidmet. Mit Joseph Mizgerd, Boston, USA konnte ein ausgewiesener Experte auf diesem Gebiet für einen Übersichtsvortrag zur schweren Infektion der unteren Atemwege und dem acute respiratory distress syndrome (ARDS) gewonnen werden. Er präsentierte eindrucksvoll die Beteiligung verschiedener Immunzelltypen, wie Neutrophile und Makrophagen an der Ausprägung der Infektion und der hiermit verbundenen Gewebsschädigung. Ein weiterer Vortrag von Susanne Herold, Giessen, befasste sich ebenfalls mit der Rolle verschiedener Zelltypen während der Infektion der Lunge. Sie zeigte am Mausmodell, dass während einer viralen Pneumonie ein von Lungenepithelzellen ausgeschüttetes Chemokin, GM-CSF, die Abwehrfunktion von dendritischen Immunzellen reguliert. Die Arbeiten deuten erstmals darauf hin, dass GM-CSF medikamentös gegen die Lungenschädigung während einer Pneumonie eingesetzt werden könnte, ein neuer Ansatz der in naher Zukunft auch in klinischen Studien überprüft werden soll.

### Molekulare Pathomechanismen der Influenza-Infektion

Neben den wichtigen Erkenntnissen zur Influenza-Erkrankung der Lunge und zu neuen Prophylaxe- und Interventionsstrategien wurde auf der Konferenz eine Vielzahl an neuen Grundlagenerkenntnissen zu den Replikationsst-

Enjoy the time you save  
while your projects are  
safe in our hands



Full service CRO for clinical trials  
and non-interventional studies

Since 1981

Lessingstrasse 14 • 80336 München • Germany  
Tel.: +49 (89) 20 91 20 0 • Fax: +49 (89) 20 91 20 30  
mail@gkm-therapieforschung.de • www.gkm-therapieforschung.de



**Abbildung 3**

Neben vieler exzellenter Fachvorträge bot das dritte Internationale Influenza-Meeting auch Freiraum für angeregte Diskussionen.

Foto: P. Grewer

strategien des Virus und Abwehrmechanismen der Zelle präsentiert. Ein besonderer Fokus lag hier auf verschiedenen Präsentationen zur Struktur und Funktion der viralen Polymerase, die durch einen Übersichtsvortrag von Juan Ortin, Madrid, eingeleitet wurden. Er fasste eindrucksvoll die umfangreichen Ergebnisse seines Labors zur Polymerase-Struktur zusammen und präsentierte neue Erkenntnisse zur Interaktion der viralen RNA mit den Polymeraseuntereinheiten. Als beispielhaftes Highlight zu diesem Themenkomplex kann die Identifizierung des viralen NS2-Proteins als neuer Kofaktor der viralen Polymerase durch den Arbeitskreis Schwemmler, Freiburg, genannt werden.

Ein weiterer Schwerpunkt waren zelluläre Abwehrmechanismen, insbesondere die Aktivierung des IFN-Systems, sowie virale Gegenstrategien, hier speziell die vielfältigen Funktionen des viralen Interferonantagonisten NS1, dem ebenfalls ein ganzer Workshop gewidmet wurde.

### Fazit

Das dritte Internationale Influenza Meeting an der Universität Münster hat einmal mehr die Erkenntnis bestärkt, dass Influenza-Viren nach wie vor eine ständige Bedrohung für die Menschheit darstellen. In krassem Gegensatz hierzu steht die allgemeine Einschätzung in weiten Teilen der Bevölkerung, dass man wegen des angeblich milden Verlaufs der Pandemie von 2009/10 vor einer Influenza-Epidemie oder -Pandemie keine Angst mehr haben muss. Dieser fatalen Entwicklung gilt es auch von Seiten der Wissenschaft massiv entgegen zu wirken. Auch sollte gerade im Hinblick auf die derzeitige „Dual-use Debatte“ die Wichtigkeit der Influenza Forschung und die Erfolge der Arbeiten viel besser in einem positiven Sinne in die Öffentlichkeit kommuniziert werden.

Denn bei allen Bedrohungsszenarien hat die Tagung doch auch gezeigt, dass es etliche viel versprechende Entwicklungen hinsichtlich neuer Optionen für die Prophylaxe und Therapie der Influenza gibt, auch wenn diese noch

in einem Stadium der Grundlagenforschung befindlich sind. Neue universelle Impfstoffe und breit wirkende antivirale Strategien könnten uns in nicht zu ferner Zukunft dauerhaft vor diesen Erregern schützen. Fundamental wichtig für diese Erfolge war die Einsicht, dass die Influenza nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen, wie Virologie, Immunologie, Zellbiologie und Kollaborationen von Humanmedizinern mit Veterinärmedizinern voll erfasst wird. Der dringende Bedarf an übergreifender Netzwerkforschung wurde im nationalen FluResearchNet sehr erfolgreich umgesetzt. Diese Erfolge wurden auch von den ausländischen Teilnehmern wahrgenommen und die Deutsche Influenza Forschung wird um dieses einzigartige Forschungsnetzwerk sehr beneidet. Das Internationale Influenza Meeting in Münster hat sich in seiner nunmehr dritten Auflage als feste Größe im Kalender der virologischen Konferenzen etabliert. Die überraschende Vielzahl an Teilnehmern aus verschiedensten Nationen zeigt die Strahlkraft der Tagung nach Europa und Übersee. Das Meeting wurde als hervorragendes Forum zum Austausch insbesondere in der Influenza-Grundlagenforschung wahrgenommen.



#### DR. FRIEDERIKE JANSEN

Nationale Forschungsplattform für Zoonosen  
Geschäftsstelle, Standort Münster  
Von-Esmarch-Str. 56, D-48149 Münster  
Tel.: 0251 / 8 35 30 11  
E-Mail: [friederike.jansen@ukmuenster.de](mailto:friederike.jansen@ukmuenster.de)  
Homepage: [www.zoonosen.net](http://www.zoonosen.net)



#### PROF. DR. STEPHAN LUDWIG

Institut für Molekulare Virologie  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Von-Esmarch-Str. 56, D-48149 Münster  
Tel.: 0251 / 8 35 77 91  
E-Mail: [ludwigs@uni-muenster.de](mailto:ludwigs@uni-muenster.de)  
Homepage: <http://zmbe.uni-muenster.de/index.htm>