

Interview mit Prof. Dr. A. Summerfield vom 10. März 2021

mit Frau N. Rochat als Moderatorin und Christoph Thalmann, Redaktor Naturforschende Gesellschaft Bern (NGB)

Autor
Christoph Thalmann

Das Institut Virologie und Immunologie (IVI) ist das Schweizer Referenzlabor für Diagnose, Kontrolle und Erforschung hochansteckender viraler Tierseuchen, einschliesslich viraler Zoonosen (zwischen Tier und Mensch übertragbare Infektionskrankheiten). Das IVI ist zudem zuständig für die Zulassung und Kontrolle von veterinärmedizinischen Impfstoffen und Immunseren. Im Rahmen einer Kooperation mit der Vetsuisse Fakultät der Universität Bern ist das IVI für Lehre und Forschung auf den Gebieten Virologie und Immunologie verantwortlich. Die Forschungsaktivitäten beinhalten Grundlagenforschung sowie angewandte Forschung und sind eine wichtige Grundlage für die Bekämpfung von Tierseuchen und Zoonosen. Das IVI ist dem Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) angegliedert.

Ziel des Interviews: Als Redaktor möchte ich naturwissenschaftliche Forschung im Kanton Bern in Form eines Beitrags/Berichts in den «Mitteilungen» der NGB im Sommer 2021 präsentieren; als ein mögliches Beispiel habe ich das Institut für Virologie und Immunologie in Mittelhäusern ausgewählt.

Die Sars-CoV-2 Pandemie hat das Interesse und die Aufmerksamkeit in Bezug auf Virologie/Immunologie naheliegenderweise stark gefördert; deshalb scheint mir

ein solcher Beitrag in unserem Mitteilungsblatt sinnvoll.

Zielpublikum: Bei den Lesern der «Mitteilungen» der NGB handelt es sich um akademisch gebildete, interessierte Leser*innen, die «mehr» erwarten, als einfach nur «08:15-Informationen», die man auch in einer Zeitung/online Medien lesen kann, jedoch handelt es sich bei den Lesern (von einigen Ausnahmen abgesehen) auch nicht um Experten/Spezialisten im Fachgebiet Virologie/Immunologie.

FRAGEN

1) Themen: Ich würde mich freuen, wenn Prof. Summerfield einen kurzen, summarischen Überblick über die aktuelle Forschung am IVI geben könnte. In einem zweiten Teil würde ich ihm gerne einige Fragen zu Sars-CoV-2 (allgemein, Impfungen, Ansteckungsrisiken, ...) stellen.

Das Institut Virologie und Immunologie IVI ist zunächst das nationale Referenzlabor für zahlreiche Tierseuchen und hat damit eine zentrale Rolle bei der Sicherstellung der Diagnostik im Ausbruchfall. Damit ist diagnostische Forschungs- und Entwicklungsarbeit verbunden. Beispiele für Seuchen, die uns momentan bedrohen, sind die Afrikanische und klassische Schweinepest, die Aviäre Influenza, die Blauzungkrankheit bei Rindern und kleinen Wiederkäuern, die Maul- und Klauenseuche bei den Paarhufern und die für Pferde häufig tödliche Afrikanische Pferdepest.

Zusätzlich zu diesen «klassischen Tierseuchen» hat das IVI einen Schwerpunkt auf virale Zoonose, also auf Virusinfektionen, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden. Dabei untersuchen wir insbesondere *Coronaviren* (schon vor der Pandemie), *Influenzaviren* (aviäre und porcine) und *Flaviviren* wie das Virus der Japanischen Enzephalitis, das Westnilvirus oder das Zikavirus. Der Grund für diese Auswahl liegt in der besonderen Bedrohung durch diese drei Virusfamilien, wie die letzten Jahre gezeigt haben.

Zu einzelnen dieser Virusinfektionen führen wir Grundlagenforschung durch, um sowohl das Virus mit seinen Genen und Proteinen, als auch die Immunantwort zu verstehen. Unsere Immunologie erforscht zu diesem Zweck das Immunsystem von landwirtschaftlichen Nutztieren einschliesslich Pferden.

Die gewonnenen Informationen sind wichtig für die Diagnostik, indem wir zum Beispiel Wissen zur Verfügung stellen, welches Material für die Diagnostik sich eignet, wie lange Virus ausgeschieden wird und wie die Immunantwort verläuft.

Für einzelne Virusinfektionen untersuchen wir auch die Transmission zwischen

Tieren, um Informationen zu gewinnen, die essenziell sind für die Epidemiologie.

Die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung fliessen auch in die Impfstoffentwicklung. Nur wenn man die Funktionen der verschiedenen Proteinen des Virus kennt und weiss, welche Immunantwort schützend ist, kann man Strategien für einen Impfstoff entwickeln. Am IVI arbeiten wir momentan an Impfstoffen gegen Covid-19, gegen Afrikanische Schweinepest und gegen Influenza. Ein Teil unserer Forschung hat auch das Ziel, Impfstoffplattformen zu entwickeln, die schnell gegen neuartigen, Seuchen zur Verfügung stehen würden.

Um diese Forschung durchzuführen, hat das IVI einen Hochsicherheitstrakt, der sowohl die Umwelt als auch unsere Mitarbeiter sicher schützt. Es ist das einzige Labor in der Schweiz, das mit diesem Spektrum an Viren arbeiten kann und darf.

Wir arbeiten mit modernsten Methoden der Virologie, Immunologie und Zellkulturtechnologie.

Ein guter Teil der Forschung wird über Drittmittel finanziert, wobei die Finanzierung durch den Schweizerischen Nationalfonds, das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) und die Europäische Kommission die grösste Bedeutung hat.

Einige Fragen im Zusammenhang mit Sars-CoV-2

2) Bekanntlich gibt es verschiedene Ansätze der Impfstoffentwicklung, die auf folgenden unterschiedlichen Strategien beruhen:

- A) Genbasierte Impfstoffe (RNA- und DNA-Impfstoffe; mRNA??)
- B) Vektorimpfstoffe
- C) Protein-Untereinheiten-Impfstoffe (Subunit-Impfstoffe)
- D) Abgeschwächte Lebendimpfstoffe und inaktivierte Impfstoffe

• Welche Impf-Strategie (Technologie) ist unter dem Gesichtspunkt/Aspekt der immer zahlreicher werdenden Mutationen die «beste» Strategie und weshalb?

Am einfachsten lassen sich mRNA Impfstoffe anpassen, denn man muss mit gros-

ser Wahrscheinlichkeit nur die kodierende Sequenz der Mutante anpassen und die Produktion neu starten. Bei den Vektorimpfstoffen macht man eigentlich das Gleiche, muss aber den Vektor neu herstellen, was ein wenig aufwändiger ist. Bei Subunit-Impfstoffen muss man das ganze Protein neu klonieren und produzieren, und das braucht etwas mehr Zeit. Bei den Lebendimpfstoffen ist der Aufwand am höchsten und eigentlich nur machbar, wenn man einen «synthetischen Klon» des Virus herstellen kann. Der Grund dafür ist, dass dies die notwendigen genetischen Manipulationen in kurzer Zeit erlaubt. Am IVI haben wir Methoden entwickelt, mit denen dies sehr schnell gelingt. Der Mechanismus der Abschwächung muss allerdings klar sein und auf die Mutante übertragbar sein.

- **Ist eine höhere Wirksamkeit eines Impfstoffs eventuell mit gravierenderen Nebenwirkungen verbunden? Muss man da einen «Kompromiss» eingehen?**

Eine starke Immunantwort geht mit einer lokalen Entzündung einher und ermüdet den Organismus. Allerdings würde ich diese Nebenwirkungen nicht als gravierend einschätzen, denn sie sollen nach 1–2 Tagen sich stark abschwächen, keine bleibenden Schäden verursachen und nicht gefährlich sein. Deshalb sind umfangreiche klinische Studien und die Vaccinovigilance, also die Meldung von schweren Impfnebenwirkungen durch die Ärzteschaft an Swissmedic, sehr wichtig.

- **Was genau bedeutet eine z. B. 90%-ige Wirksamkeit eines Impfstoffs: heisst das, dass von 2 Gruppen (die einen geimpft, die anderen nicht) bei den geimpften Personen nur 10% – verglichen mit der ungeimpften Vergleichsgruppe – an Sars-CoV-2 erkranken?**

Da muss man bei den Studien genauer hinschauen, wie die Wirksamkeit definiert ist. Sie kann definiert sein als Vermeidung einer Infektion, einer Erkrankung, einer Hospitalisierung oder gar von COVID-19-Todesfällen. Bei den meisten klinischen Studien bezog sich diese Zahl auf die Vermeidung einer Erkrankung.

- **Wenn eine Person geimpft wurde und die Impfung erweist sich als «wirksam», d. h. die Person erkrankt nicht an Sars-CoV-2, ist es dann möglich, dass diese Person trotzdem noch andere anstecken kann? Falls ja, gibt es da Unterschiede zwischen den verschiedenen Impfungen (Impf-Technologien/Strategien)?**

Daten zum Beispiel aus Israel deuten darauf hin, dass geimpfte Personen das Virus deutlich weniger weitergeben. Das kann im Einzelfall daran liegen, dass eine Infektion komplett verhindert wird oder aber die Viruslast nach Infektion so tief bleibt, dass keine weitere Übertragung stattfinden kann. Im Allgemeinen können Impfstoffe, die parenteral, also intramuskulär oder in die Haut gespritzt werden, keine Schleimhautimmunität induzieren. Darunter versteht man, dass in den Schleimhäuten insbesondere Antikörper gebildet werden, die an die Körperoberfläche transportiert werden. Diese Antikörper können dann Viren abfangen, bevor sie Zellen des Atmungstrakts infizieren können. Bisher gelingt es nur diese Schleimhautantikörper mit Hilfe von Impfstoffen, die auf die Schleimhäute appliziert werden, zu induzieren. Es ist allerdings nicht leicht, eine Immunantwort auf den Schleimhäuten zu verursachen, da unser Immunsystem ja eigentlich nicht auf Umweltantigene (wie Pollen) oder Lebensmittel reagieren sollte. Aus diesem Grund sind bis jetzt nur Lebendimpfstoffe für diesen Immunschutz effizient. Es wird allerdings intensiv daran geforscht, auch am IVI andere Impfstoffplattformen für diesen Zweck zu entwickeln.

- 3) **Die Übertragungswege des Sars-CoV-2: Offenbar können die Viren sowohl durch (virenbelastete) Aerosole als auch durch den Kontakt mit virenverseuchten Oberflächen übertragen werden: Welcher Übertragungsweg ist «bedeutender» / wichtiger: Aerosole oder virenbelastete Oberflächen?**

Aerosole sind klar bedeutender. Aus diesem Grund arbeiten wir am IVI an einem Gerät, das Viren aus der Luft für diagnostische Zwecke einfangen kann. Das Virus kann aber

recht lange auf glatten Oberflächen infektiös bleiben. Daher ist Hygiene mit regelmässiger Reinigung von Oberflächen sinnvoll.

4) Von welcher «Gruppe» geht das grössere Ansteckungsrisiko bezüglich Sars-CoV-2 aus: von Kindern, die sich mit Sars-CoV-2 infiziert haben oder von infizierten Erwachsenen ohne Symptome?

Am Anfang der Epidemie ging man noch davon aus, dass von Kindern ein geringeres Risiko ausgeht. Es gibt allerdings inzwischen viele Daten, dass auch Kinder infiziert werden und das Virus an Erwachsene weitergeben. Ich würde zum jetzigen Zeitpunkt da kein Ranking machen.

5) Sind Virusmutationen nur rein zufällige Reproduktionsfehler, welche mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit bei jeder Reproduktion auftreten können, oder gibt es Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit von Mutationen erhöhen oder vermindern können? Wenn ja: Hat dies Einfluss auf die Pandemiebekämpfung?

Die Enzyme, die das Genom von Viren vermehren (Polymerasen), können mit jedem Vermehrungszyklus pro Nukleotidbaustein einen Fehler machen. Bei RNA-Viren (im Gegensatz zu DNA-Viren) ist die Mutationsfrequenz ziemlich hoch (10^{-3} bis 10^{-6}). Das sind zufällige Fehler, wo meist eine falsche der vier möglichen Base eingebaut wird. Die Mutationshäufigkeit ist abhängig vom Virus, wobei Coronaviren zu den stabilsten RNA-Viren gehören, da sie ein «Korrekturzym» haben. Da das SARS-CoV2 aber Millionen von Menschen infiziert hat, sind trotz dieser relativen Stabilität viele Mutanten entstanden, denn es gab in dieser grossen Population eine unvorstellbar grosse Zahl von Vermehrungszyklen. Nun sind Mutationen für ein Virus auf der einen Seite eine Gefahr für eine Reduktion der «Fitness» des Virus, insbesondere eine Abnahme seiner Vermehrungsgeschwindigkeit. Auf der anderen Seite geben sie dem Virus die Möglichkeit sich an einen neuen Wirt anzupassen oder der Immunantwort, insbesondere der durch neutralisierenden Antikörper auszuweichen. Am IVI untersuchen wir die Eigenschaften

solcher Virusmutanten um die Bedeutung dieser Anpassungen für die besser Pandemie zu verstehen.

Für die Pandemiebekämpfung will man diese Mutanten möglichst vermeiden. Der einzige Weg, dies zu tun, ist die massive Ausbreitung des Virus wie zum Beispiel in Brasilien und Indien zu verhindern.

6) Betreffend Impfung. Bei der Impfung wird bekanntlich jede Person «absichtlich» angesteckt, damit das Immunsystem reagiert und eine «Abwehr» aufgebaut wird. Ist man sich dabei (ganz) sicher, dass frisch geimpfte Personen nicht plötzlich andere Menschen anstecken können. Diese Frage dürfte konkret bei der Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen von Interesse sein.

Ihre Aussage in der Frage bezieht sich ausschliesslich auf Lebendimpfstoffe, bei denen die Gefahr bestehen könnte, dass das Impfvirus von einer Person zur anderen übertragen wird und sich dann verselbständigt. Es wäre ja sogar denkbar, dass so ein Impfvirus dann irgendwann sogar wieder krank macht. Das ist in der Tat einer der Gründe, warum Lebendimpfstoffe als weniger sicher betrachtet werden und schwieriger zu entwickeln sind. Dabei testet man ausgiebig diese Eigenschaft und versucht, diese Möglichkeit soweit wie möglich auszuschliessen. Problematisch bleiben insbesondere immer Personen oder Tiere mit geschwächtem Immunsystem. So kann es bereits kontraindiziert sein, solche Impfstoffe bei Schwangerschaft anzuwenden. Auf der anderen Seite hat man in der Medizin und Tiermedizin mit Lebendimpfstoffen die grössten Erfolge erzielt. So konnten Pocken und die Rinderpest ausgerottet werden, die Kinderlähmung, Masern und andere schwere Erkrankungen lassen sich heute vermeiden. Bei all diesen Virusinfektionen haben nur Lebendimpfstoffe funktioniert. Diese Lebendimpfstoffe haben sich auch nach jahrzehntelanger Anwendung mit Milliarden von Dosen nicht verselbständigt und gelten als sicher. Lebendimpfstoffe haben einen eindeutigen Vorteil darin, dass sie eine langanhaltende Immunität und wie

oben erwähnt eine Schleimhautimmunität auslösen, da sie sich auch in den Schleimhäuten vermehren.

7.) Ganz zum Schluss möchte ich Ihnen, Herr Summerfield, noch eine Idee zur Bekämpfung von Sars-CoV-2 vorstellen, die mir kürzlich durch den Kopf ging:

Ziel: Bestimmte Regionen der Spike-Proteine von Sars-CoV-2 sollen gezielt so geschädigt werden, dass ein Andocken an ACE2-Rezeptoren von menschlichen Zellen stark erschwert bis unmöglich wird.

Offenbar ist es so, dass gewisse Bereiche der Spike-Proteine von Sars-CoV-2 im UV-C Spektralbereich (bei 276 nm und 281 nm) Absorptionslinien aufweisen.

Quelle: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78711-6>

Weiter unten in diesem Artikel steht ...

Conformational characterization of RBD forms by UV absorption

The UV absorption spectra of both recombinant proteins were very similar; they are dominated by a high content of tyrosine residues (16 Tyr, 2 Trp, 15 Phe, 4 disulfide bonds), as indicated by bands at approximately 276.0 and 281.0 nm.

Meine konkrete Frage an Sie, Herr Summerfield:

Wie schätzen Sie die Erfolgchance dieses Ansatzes ein (Spike-Proteine mit UV-Lasern irreversibel thermisch zu denaturieren und so zu schädigen)? Ist da was dran, oder sehen Sie wesentliche Einwände? Es würde mich sehr interessieren, was Sie als Immunologe/Virologe dazu meinen.

UV-Strahlen wirken schon bereits desinfizierend, weil sie das Genom schädigen. Nun könnte man die Frage prüfen ob SARS-CoV2 empfindlicher ist auf diese Strahlen als andere Viren. Bisher ist mir dazu allerdings nichts bekannt geworden (ich habe aber nicht gezielt gesucht). Im Allgemeinen benötigt es eine recht hohe Energie für UV-Aktivierung von Viren. Das erreicht man entweder durch sehr starke Quellen, lange Bestrahlung und/oder kurze Distanzen zur Strahlenquelle. Das und gesundheitsschädliche Wirkungen von UV-Strahlen sind die limitierenden Faktoren einer Anwendung. Zu prüfen wäre also, wie viel Energie es benötigen würde für diese irreversible Schädigung, falls sie denn eintritt.

Artur Summerfield



Artur Summerfield, Jahrgang 1963, ist in USA, Frankreich und Deutschland aufgewachsen und hat in Berlin Veterinärmedizin studiert. Anschliessend hat er in Immunologie und Virologie am Vorgängerinstitut des Friedrich-Löffler-Instituts in Tübingen 1994 promoviert und an der Universität Bern im Jahr 2004 habilitiert. Er ist seit 1998 Forschungsleiter am Institut für Virologie und Immunologie IVI, seit 2014 Professor für Veterinärimmunologie an der Vetsuisse Fakultät der Universität Bern. Im 2019 hat er die Funktion des stellvertretenden Leiters des Instituts für Virologie und Immunologie übernommen. Ein wichtiges Ziel seiner Forschungen ist die schützende von der krankmachenden Immunantwort zu unterscheiden und die Verwendung dieser Erkenntnisse für die Entwicklung von Impfstoffen und Immuntherapien.