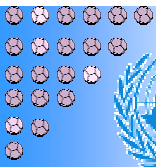


Genetische Spuren der Polioviren und die Hoffnung auf eine Welt ohne Poliomyelitis

ETH Zürich
Dept. Umweltnaturwissenschaften
WS05/06
Umwelthygienische Mikrobiologie



Polio bis 2000 weltweit ausgerottet

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick

Die Pocken waren im Jahre 1977 nach nur elf Jahre dauernder Impfkampagne weltweit ausgerottet.

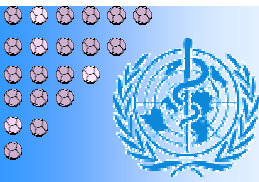
Dies ermutigte die Weltgemeinschaft im Jahre 1988 zum Entschluss, die Kinderlähmung bis zum Jahre 2000 ebenfalls auszurotten (WHA/WHO).

Zur Eindämmung der Poliomyelitis verfügt man über zwei unterschiedliche Impfstoffe:

- IPV (Salk): inaktivierter Impfstoff
- OPV (Sabin): abgeschwächter Lebendimpfstoff

Weshalb wurde das Ziel bis heute (noch) nicht erreicht?

Der Vortrag erläutert die Problematik im Kontext mit genetischen Spuren der Polioviren.



Polio historisch und im 20. Jhdt.

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

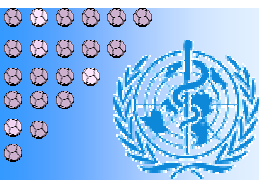
Folgerungen

Ausblick



- Manifestation <1%;
d.h. Verlauf zumeist
ohne Symptome
- Erkennen Infizierter
schwierig
- Lebendimpfstoff
mutiert und zirkuliert

Pocken: Manifestation 100%, Virusausscheidung erst wenn krank, Lebendimpfstoff genetisch stabil.



Poliomyelitis

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



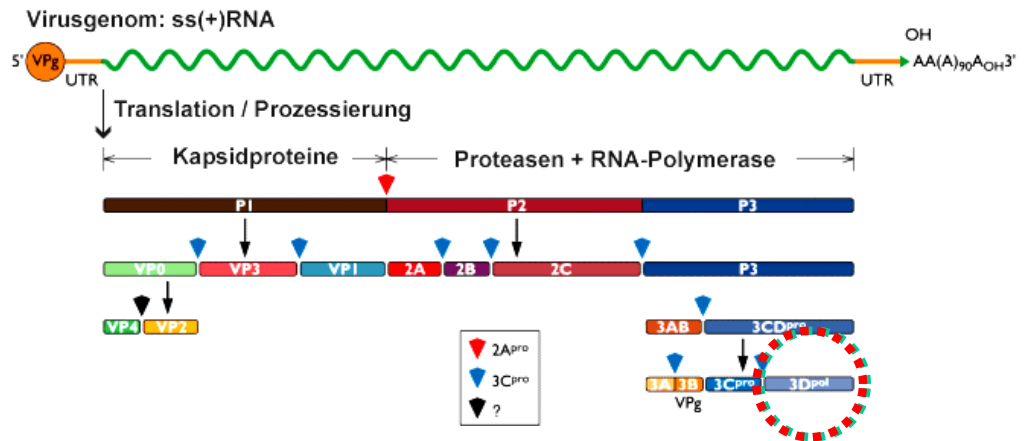
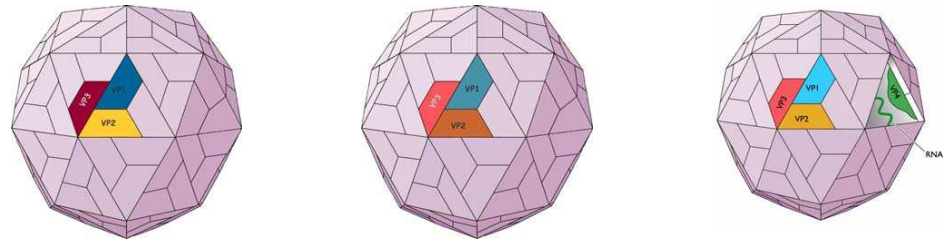
Eiserne Lunge



Poliomyelitis in Nigeria und Tansania, 2004



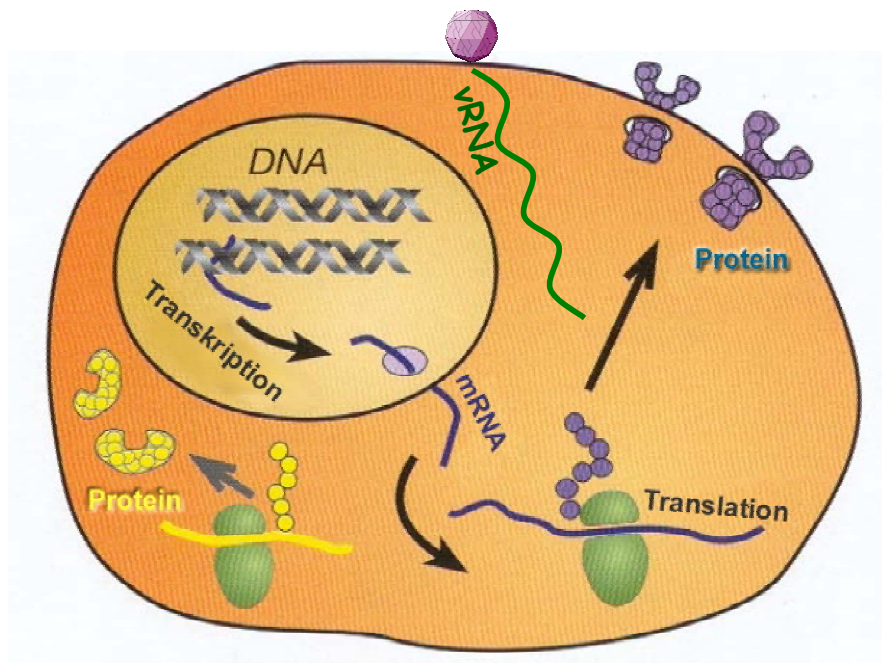
Drei Typen von Poliovirus



- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus**
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick



Virusvermehrung



- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus**
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick



Virusvermehrung

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

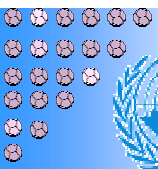
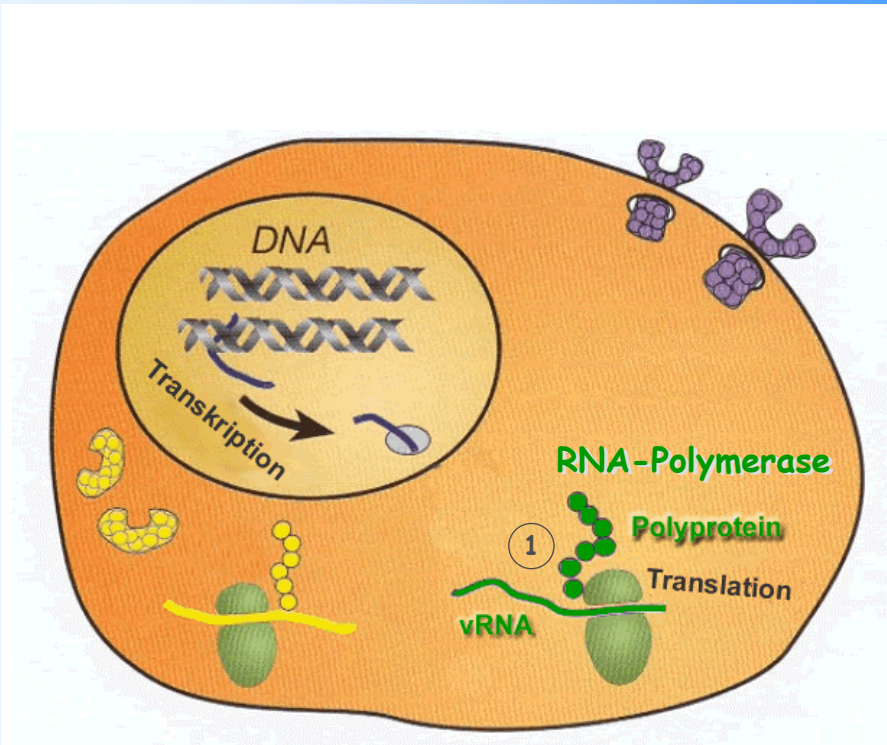
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



Virusvermehrung

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

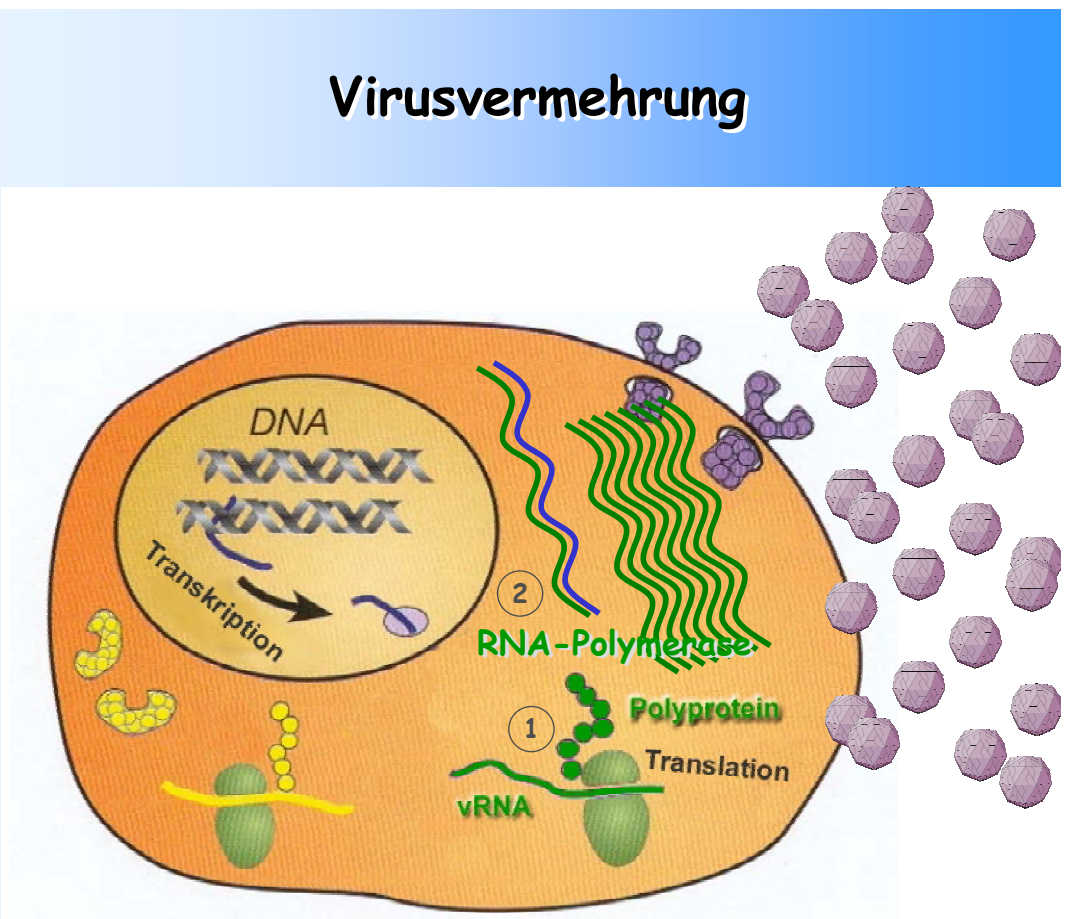
Spuren lesen

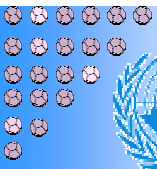
Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



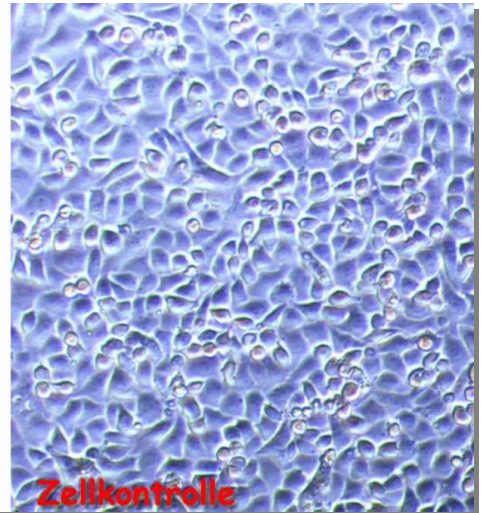


Poliovirus zerstört infizierte Zellen

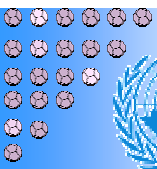
- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus**
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick



Poliovirus, 12 hpi



Zellkontrolle



Impfstoffe: IPV und OPV

- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe**
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick



Jonas Salk



IPV
 inaktivierter
 Impfstoff

keine
 Virusausscheidung

keine Schleimhaut-
 Immunität

sicher

teuer ... **for the rich**



Albert Sabin



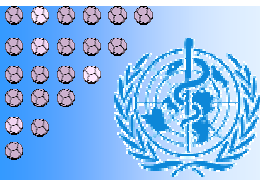
OPV
 lebend-attenuierter
 (oral) Impfstoff

Virusausscheidung
 und Zirkulation

Schleimhaut-
 Immunität

Impfpolio (VAPP)
 Rückmutation zur
 Virulenz (iVDPV, cVDPV)

Billig ... **for the poor**



Impferfolge und Rückschläge

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

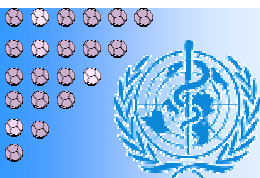
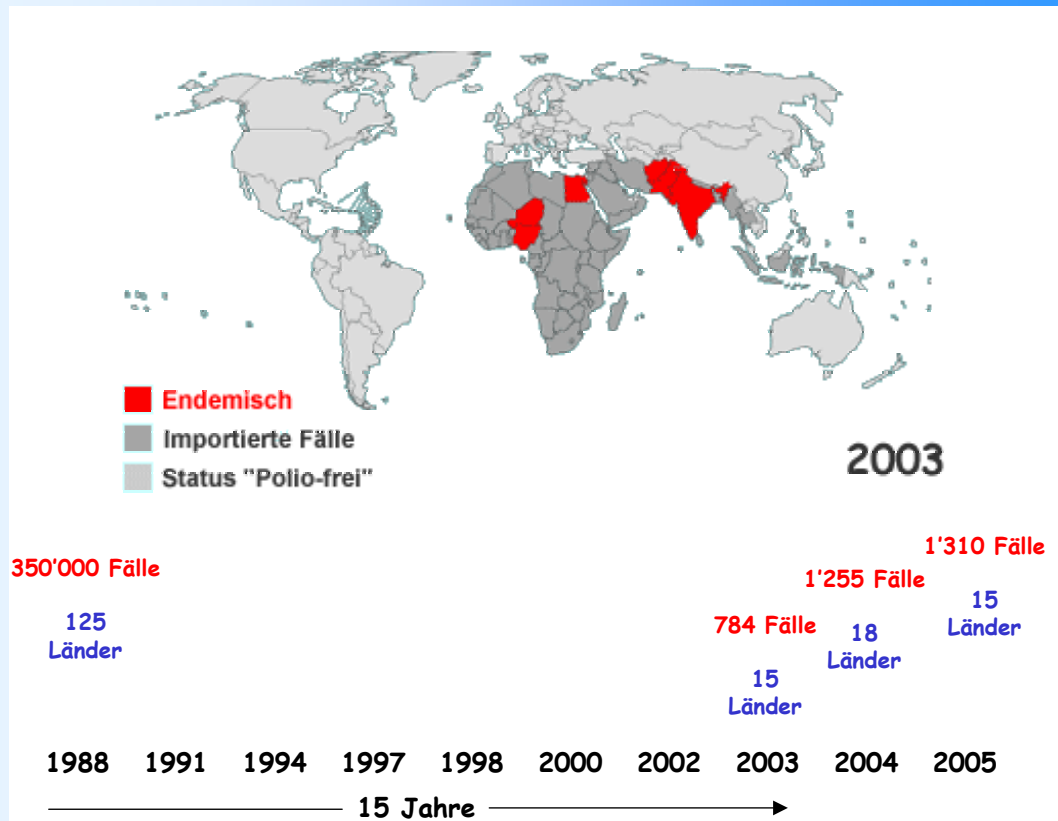
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



Polioviren hinterlassen Spuren

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

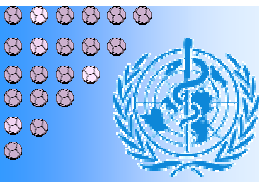
Folgerungen

Ausblick

Genetische Analysen ermöglichen

- **Molekulare Wegbeschreibung**
woher?
- **Molekulare Zeitmessung**
wie lange unterwegs?
- **Viruscharakterisierung:**
Wildtyp oder Impfvirus

Die von einem Poliovirus kodierte RNA-Polymerase-Moleküle arbeiten fehlerhaft und zeigen keine Korrekturfunktion (Proof reading): → **Mutationen**

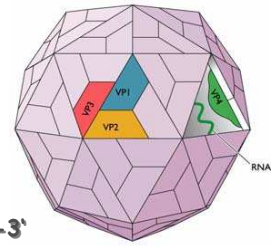


Das molekularbiologische Dogma

- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick

DNA → RNA → Protein

↳ Semikonservative Replikation



5'-UUUACGAUCCGACGACU-3'
 5'-UGUACGAUCCGACGACU-3'
 5'-UGUACGAUCCGACGACU-3'
 5'-UGUACGAUACCGACGACU-3'
 5'-UGUACGAUCCGACGACU-3'

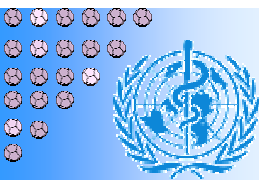
3'-ACAUGCUAAGGCUGCUGA-5'

5' --- UGUACGAUCCG AUGACU ----- 3' vRNA

codon codon codon codon codon codon

Translation

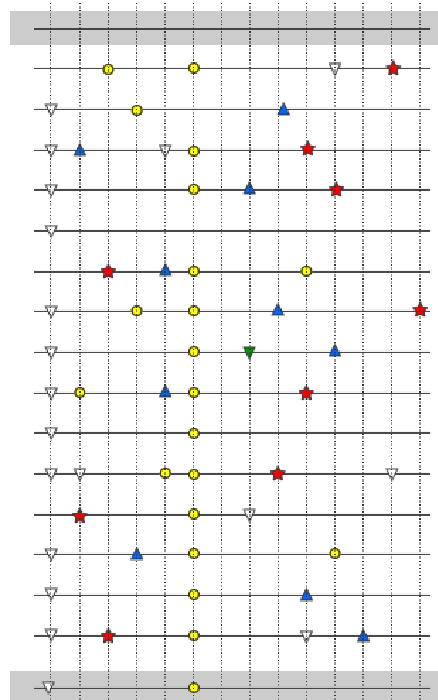
A1 --- A2 --- A3 --- A4 --- A5 --- A6 --- Aminosäurekette (Protein)



Virusstamm = Schwarm von Mutanten

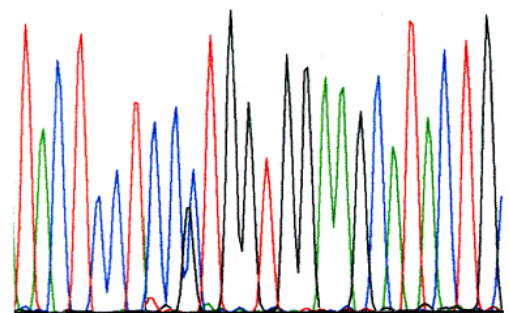
- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick

Generation 1 (G1)

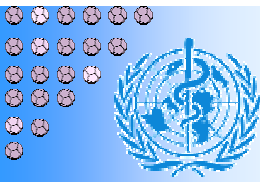


Konsensus-Sequenz

T A C T C C T C C N T G G T G G A A G C A T A C T G C
 110 120

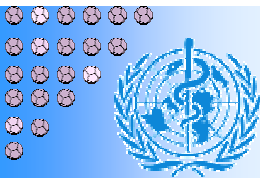
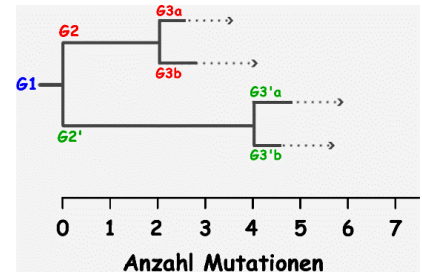
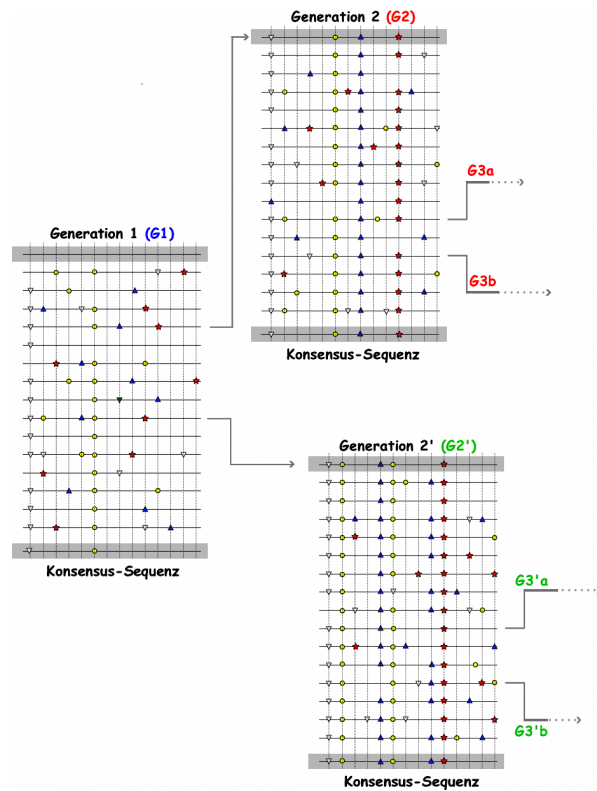


...CTC CTC CCT GGT GGA AGC ATA...
 ...Leu Leu Pro Gly Gly Ser Ile...



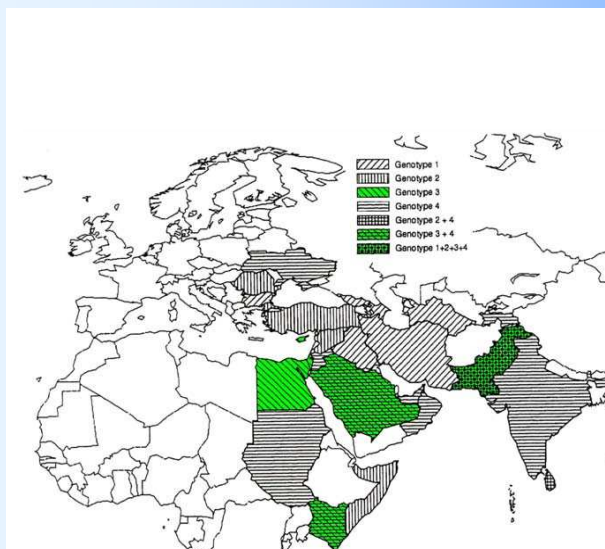
Genetische Fingerabdrücke

- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick

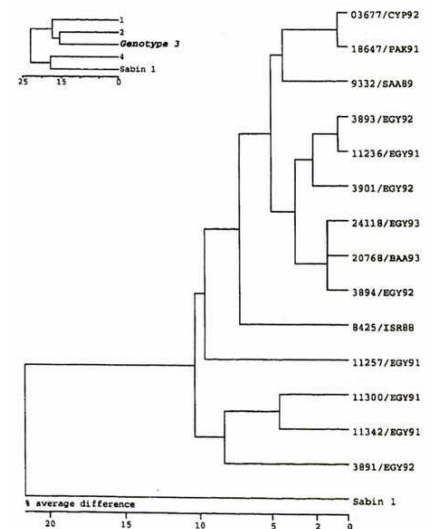


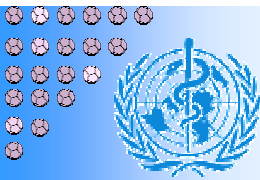
Genetische Karten

- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick



Geografische Verteilung von wtPV1 (nt VP1-2A region) in den Jahren 1982-1994 in ausgewählten Regionen Mulders et al. (1995). JID 171:1399-405.





Nigeria macht zeitweilig nicht mehr mit

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

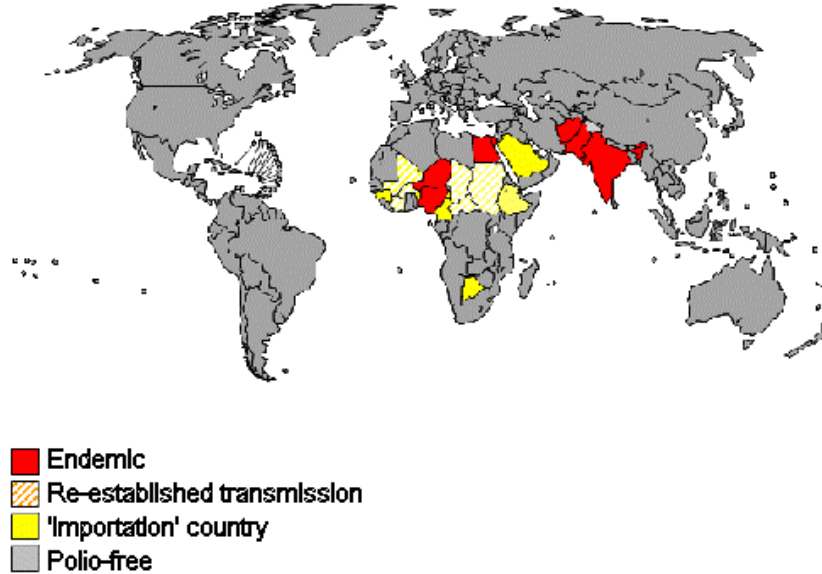
Spuren wtPV

Spuren OPV

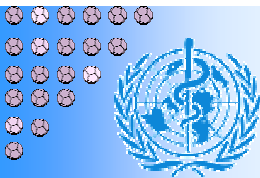
Folgerungen

Ausblick

Globaler Poliostatus 2004



**2004: wtPV breitet sich in West- und Zentralafrika aus.
2005: mehr als 200 Neuerkrankungen in Jemen und
Indonesien; genetische Spuren weisen alle nach Nigeria**



Folgerung

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick

**Ohne konsequente und
flächendeckende Impfung
breitet sich wtPV in
empfänglichen Populationen aus**



Nationale Impfkampagnen

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick

Beispiel: Indien, November 2004



NID, National Immunization Days

Innerhalb von 6 Tagen:

- 167 Mio. geimpfte Kinder
- 2.5 Mio. Helfer
- 200 Mio. Impfdosen
- 191 Mio. besuchte Haushalte



Hispanola 2000

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

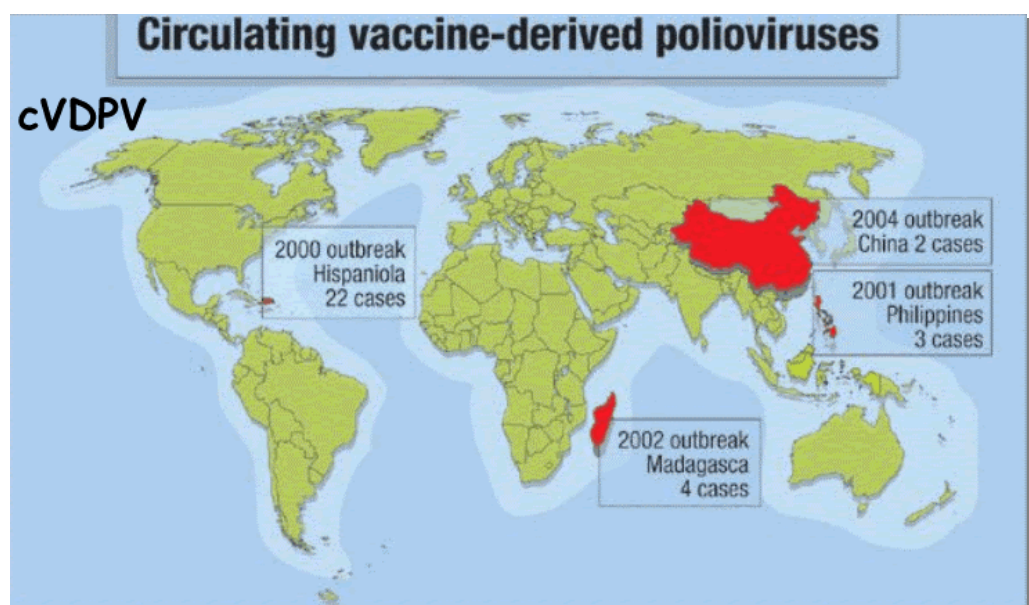
Spuren lesen

Spuren wtPV

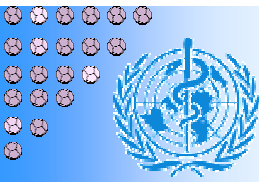
Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



OPV zirkuliert in nicht-immunen Populationen und mutiert dabei zum virulenten Wildtyp.



Folgerung

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

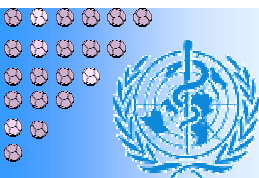
Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick

Ohne konsequente und flächendeckende Impfung breitet sich OPV -wie wtPV- in empfänglichen Populationen aus, mutiert und verursacht früher oder später Poliomyelitis



OPV stoppt wtPV - wer stoppt OPV?

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

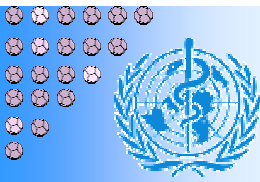
Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick

- Wiederholte Impfung mit OPV bewirkt Schutz vor Krankheit und Infektion
- OPV verdrängt Wildtypvirus
- OPV ist mit Restvirulenz behaftet (VAPP) und mutiert während Langzeit-Infektionen (iVDPV)
- OPV mutiert während unbemerkter Zirkulation in empfänglichen Populationen zum virulenten Wildtyp (cVDPV)
- Globale Impfung muss vorderhand durch-aufrecht erhalten werden: Verdrängung wtPV
- OPV soll mittelfristig abgesetzt werden; wie dies sicher geschehen soll, ist bisher nicht klar.



IPV für reiche, OPV für arme

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

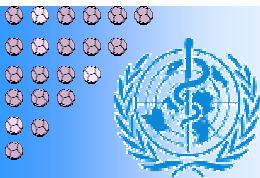
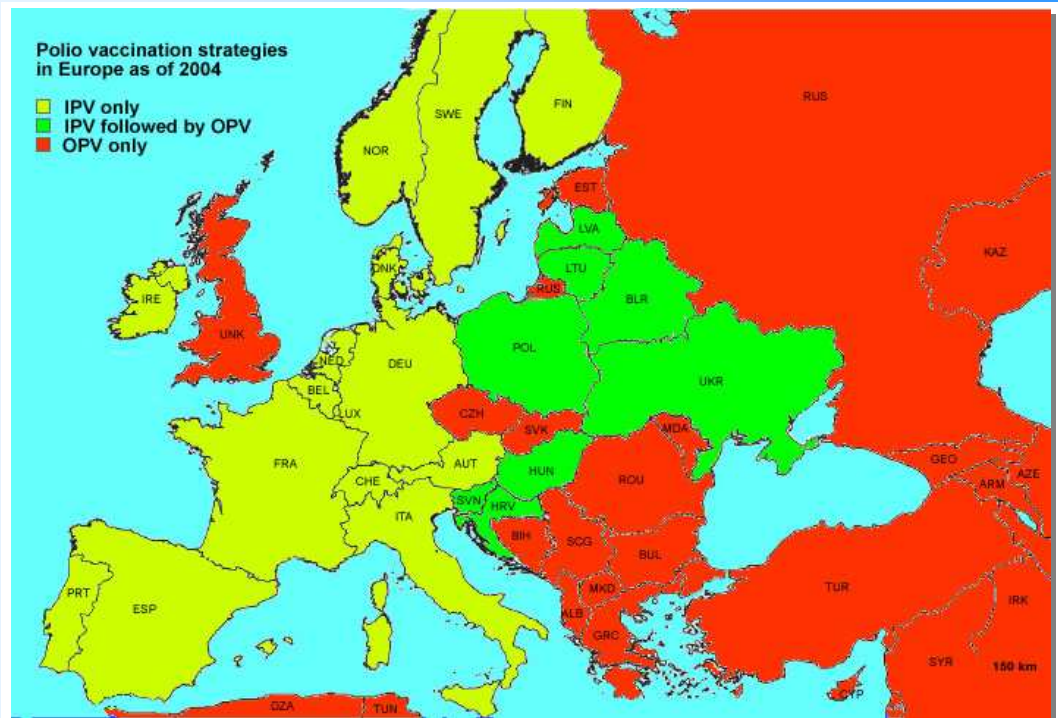
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



Polioviren in der Schweiz?

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



Kloten-Opfikon
30'000 EGW
(Einwohnergleichwerte)

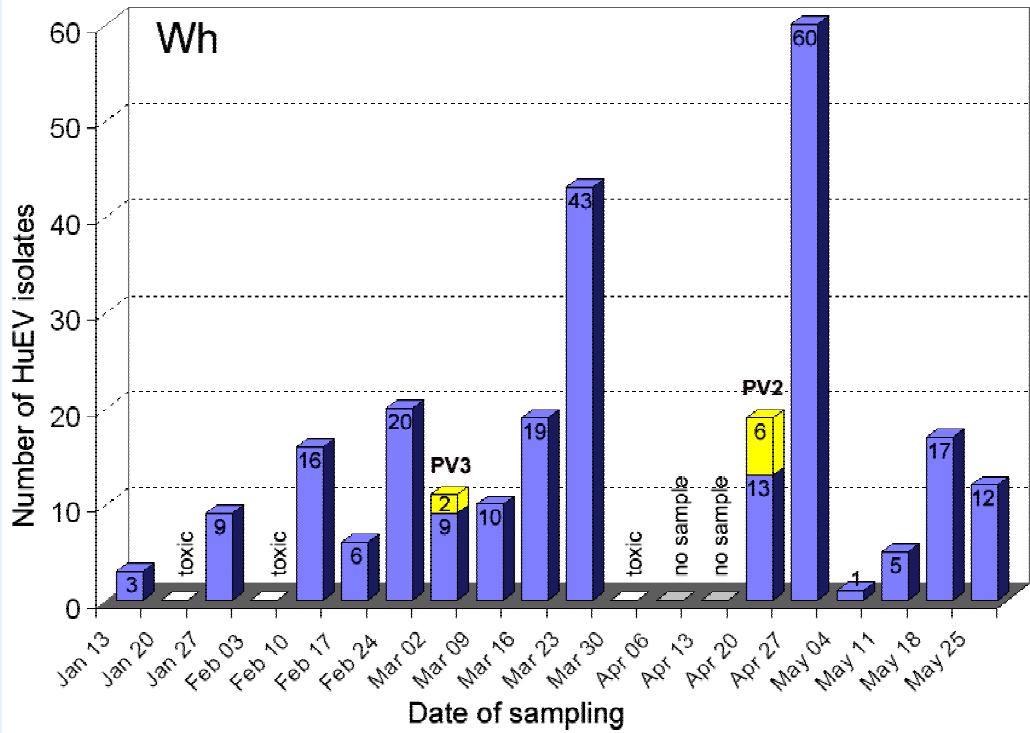


Zürich/Werdhölzli
340'000 EGW
(Einwohnergleichwerte)



Polioviren aus der ARA Werdhölzli

- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick**



Eine Welt ohne Kinderlähmung



in 10 Jahren ?

- Carlos Abril
- Karin Birrer
- Rita Castro
- Mario Schläpfer
- Sebastian Zurbriggen

Mathias Ackermann

