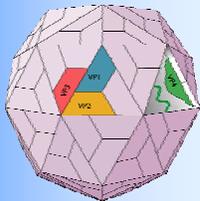
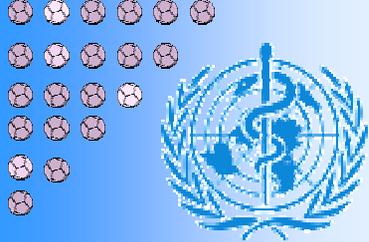




# Genetische Spuren der Polioviren und die Hoffnung auf eine Welt ohne Poliomyelitis



**ETH Zürich**  
**Dept. Umweltnaturwissenschaften**  
**WS05/06**  
**Umwelthygienische Mikrobiologie**



# Polio bis 2000 weltweit ausgerottet

## Versprechen

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

## Poliomyelitis

## Poliovirus

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

## Impfstoffe

Zur Eindämmung der Poliomyelitis verfügt man über zwei unterschiedliche Impfstoffe:

## Impferfolge

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

## Spuren lesen

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

## Spuren wtPV

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

## Spuren OPV

## Folgerungen

## Ausblick



# Polio historisch und im 20. Jhdt.



- 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.

Versprechen

**Poliomyelitis**

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

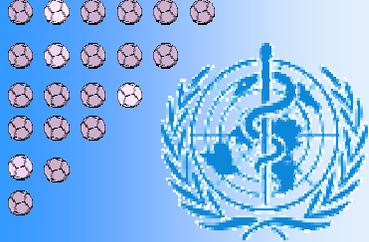
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



# Poliomyelitis

Versprechen

**Poliomyelitis**

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

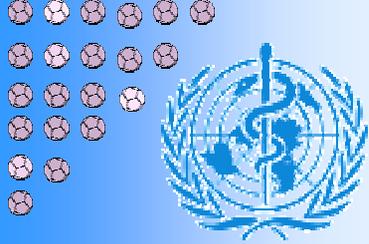
Ausblick



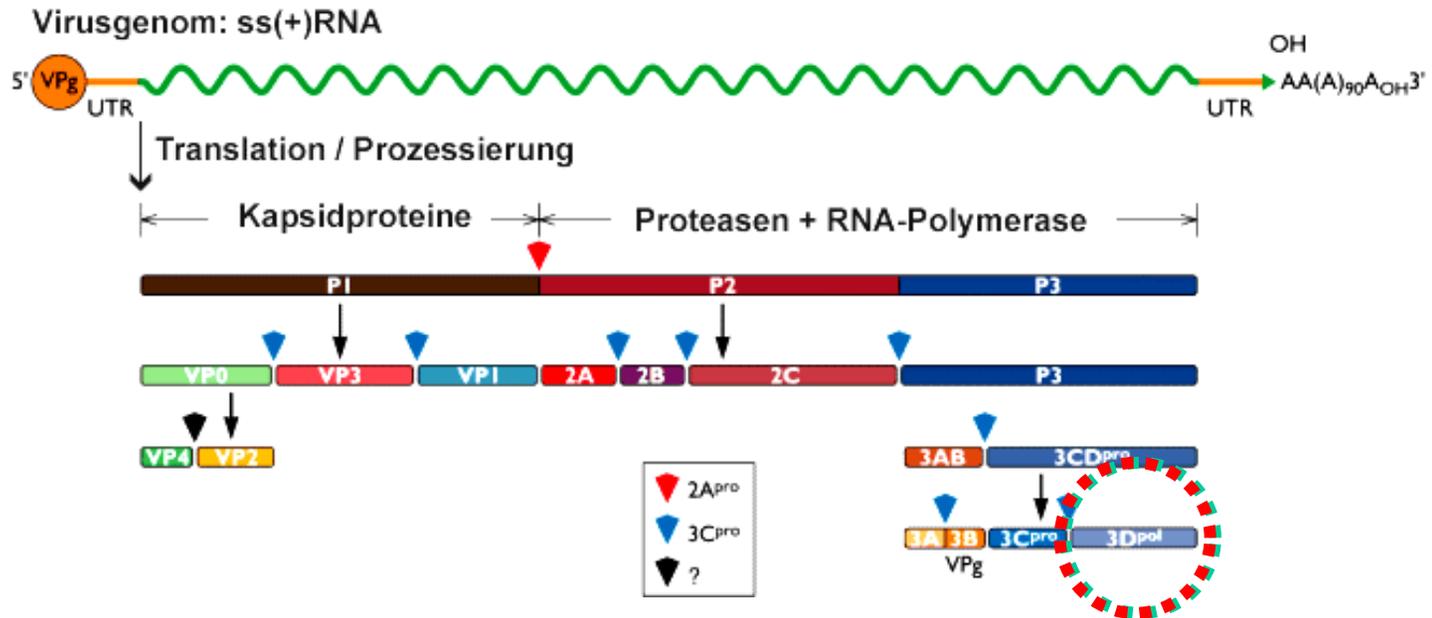
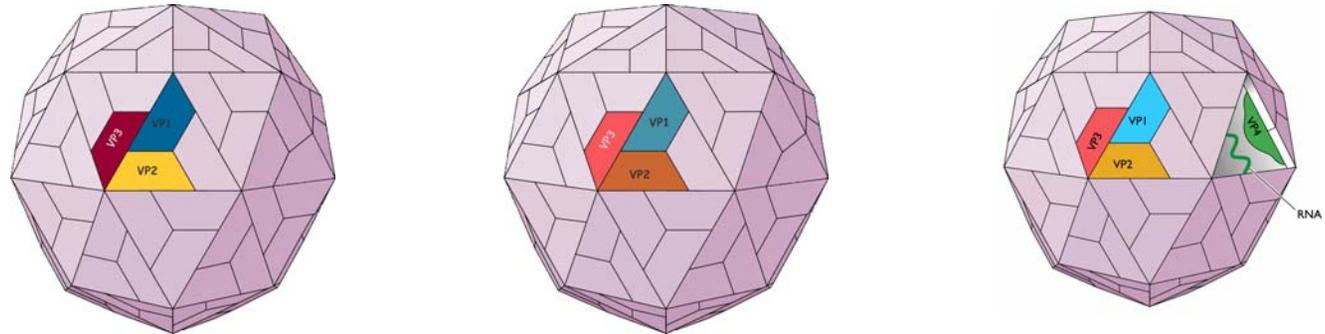
**Eiserne Lunge**



**Poliomyelitis in Nigeria und Tansania, 2004**



# Drei Typen von Poliovirus



Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

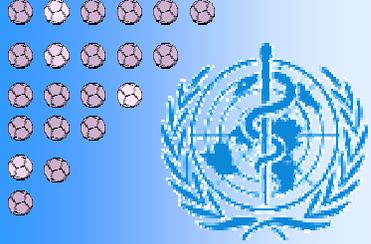
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



# Virusvermehrung

Versprechen

Poliomyelitis

**Poliovirus**

Impfstoffe

Impferfolge

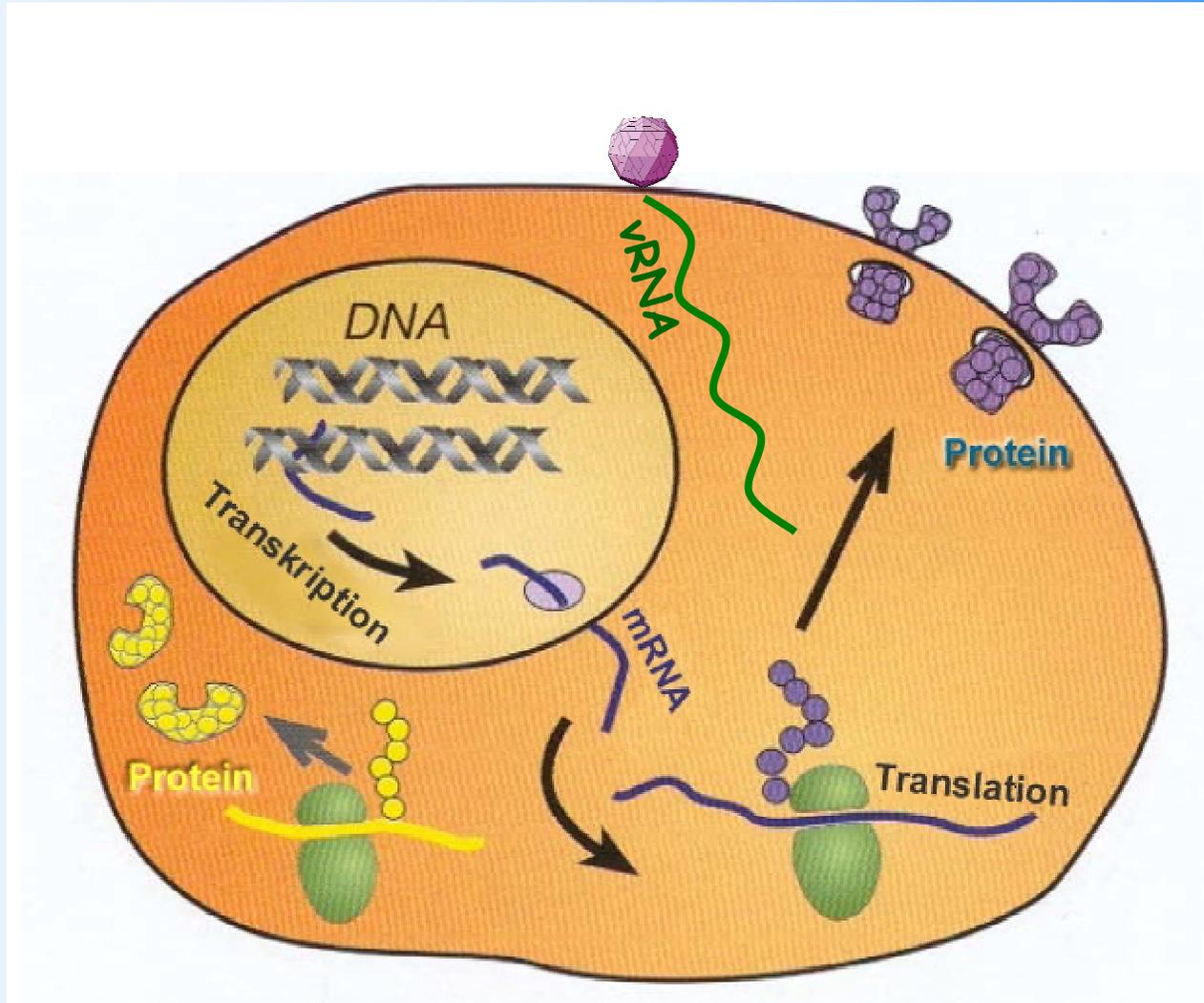
Spuren lesen

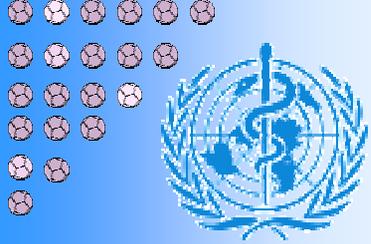
Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

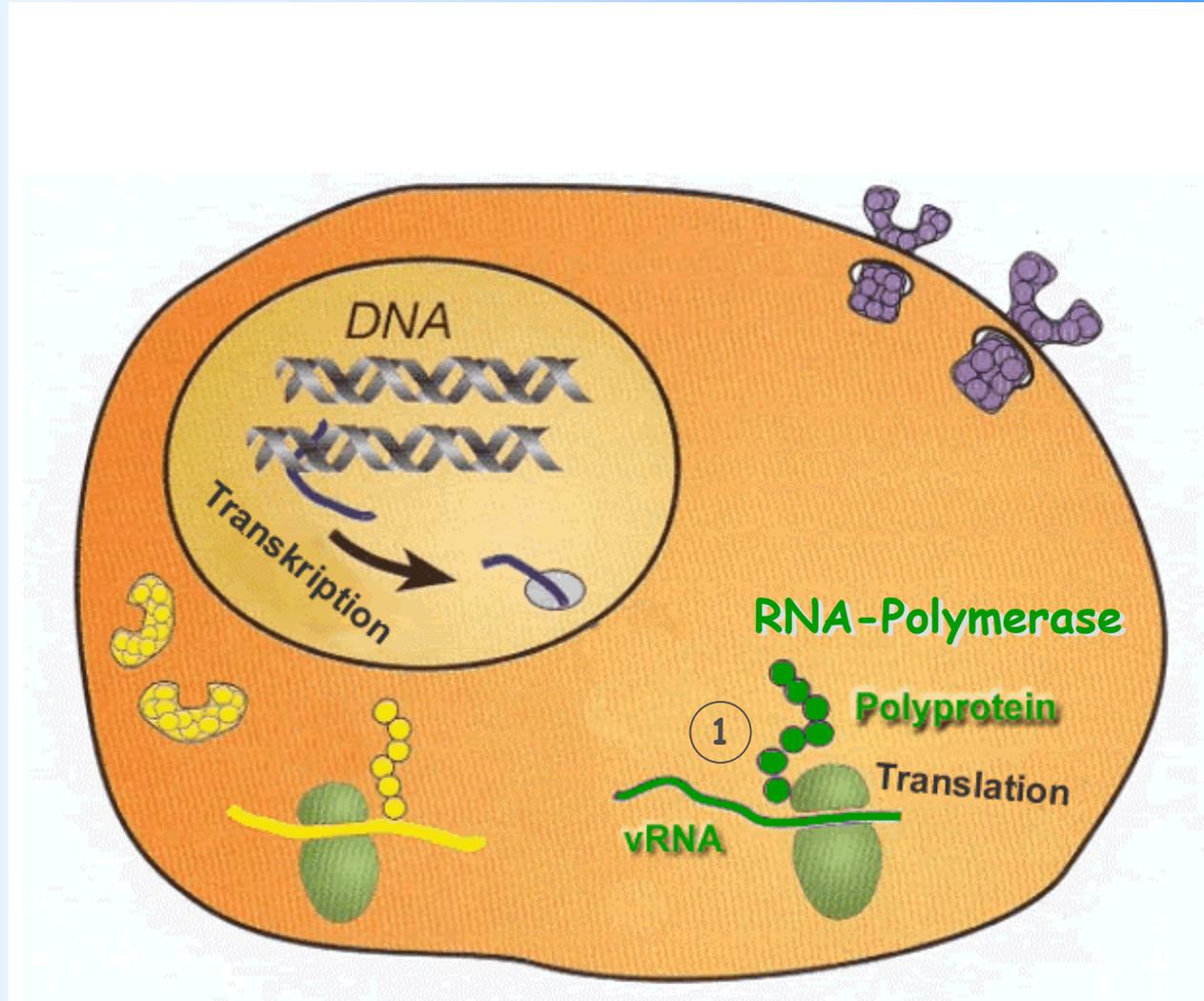
Ausblick

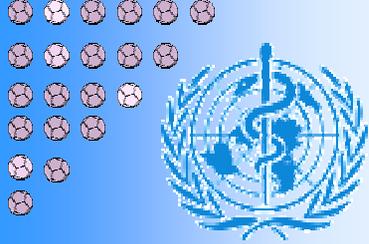




# Virusvermehrung

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





# Virusvermehrung

Versprechen

Poliomyelitis

**Poliovirus**

Impfstoffe

Impferfolge

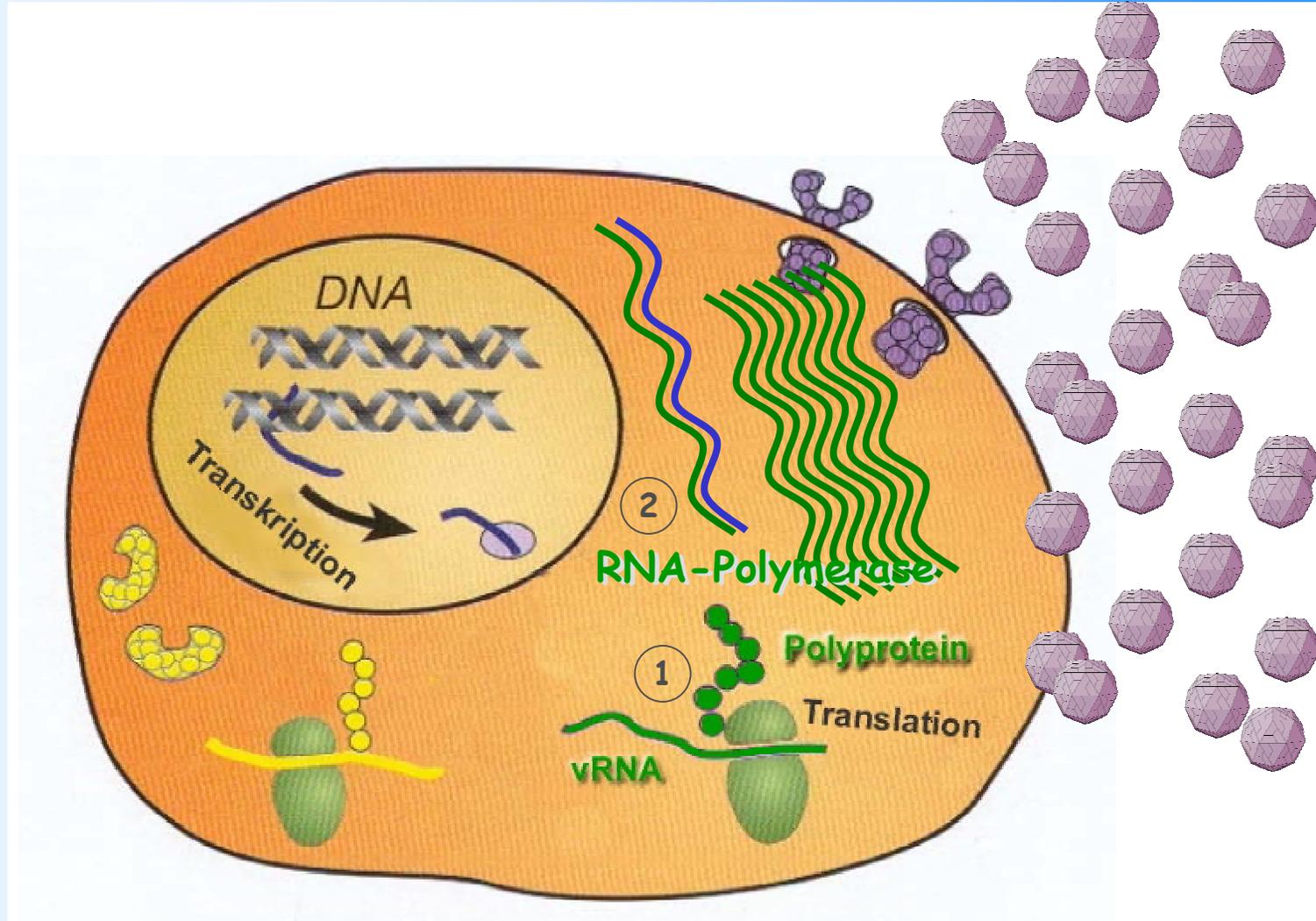
Spuren lesen

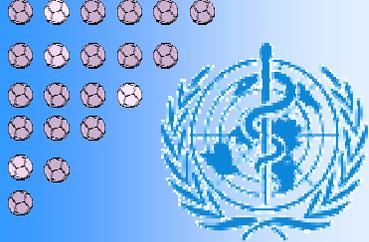
Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick





# Poliovirus zerstört infizierte Zellen

Versprechen

Poliomyelitis

**Poliovirus**

Impfstoffe

Impferfolge

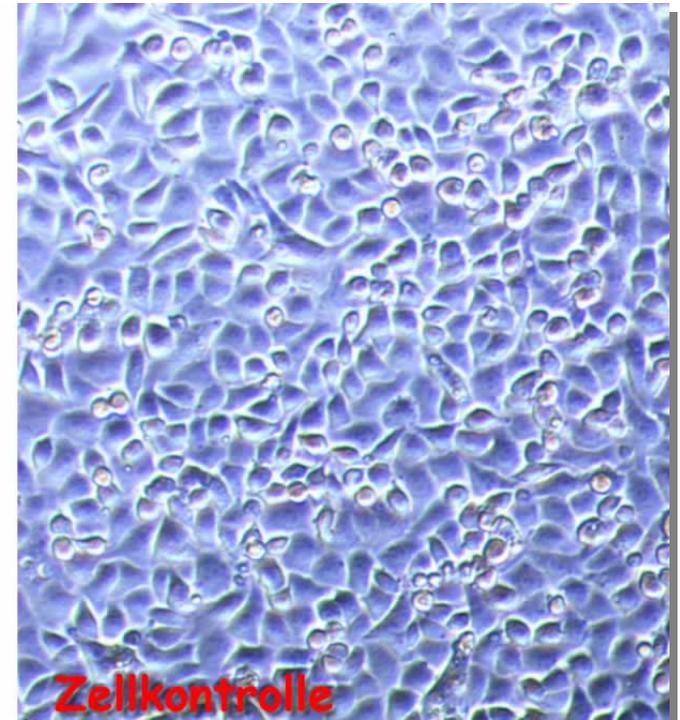
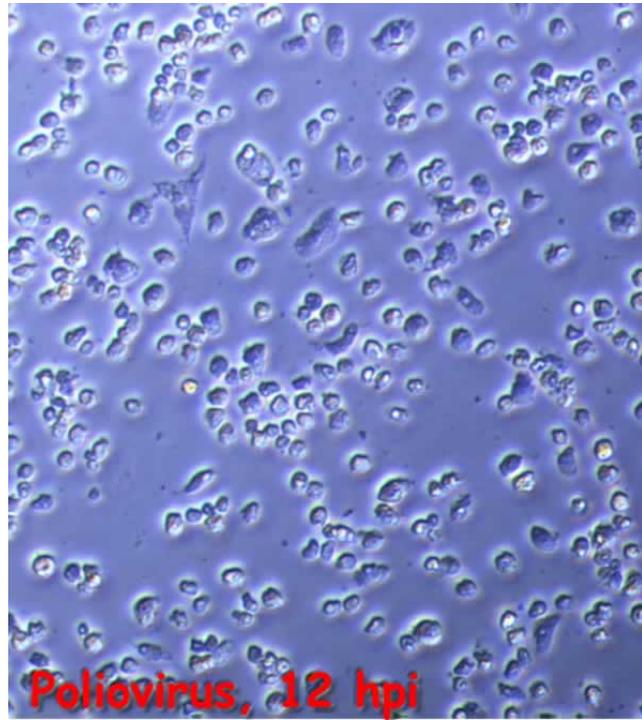
Spuren lesen

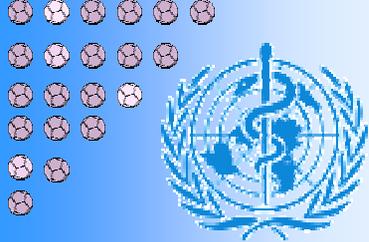
Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick





# Impfstoffe: IPV und OPV

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

**Impfstoffe**

Impferfolge

Spuren lesen

Spuren wtPV

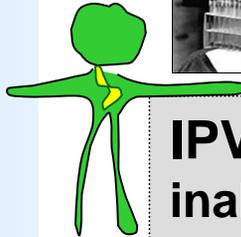
Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



Jonas Salk



**IPV**  
inaktivierter  
Impfstoff

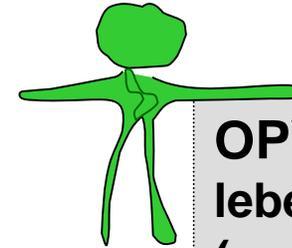
keine  
Virusausscheidung

keine Schleimhaut-  
Immunität

sicher

teuer ... **for the rich**

Albert Sabin



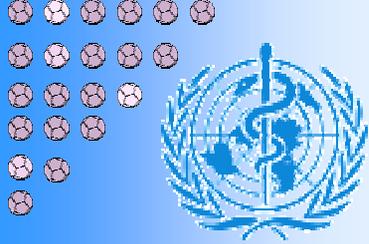
**OPV**  
lebend-attenuierter  
(oral) Impfstoff

Virusausscheidung  
und Zirkulation

Schleimhaut-  
Immunität

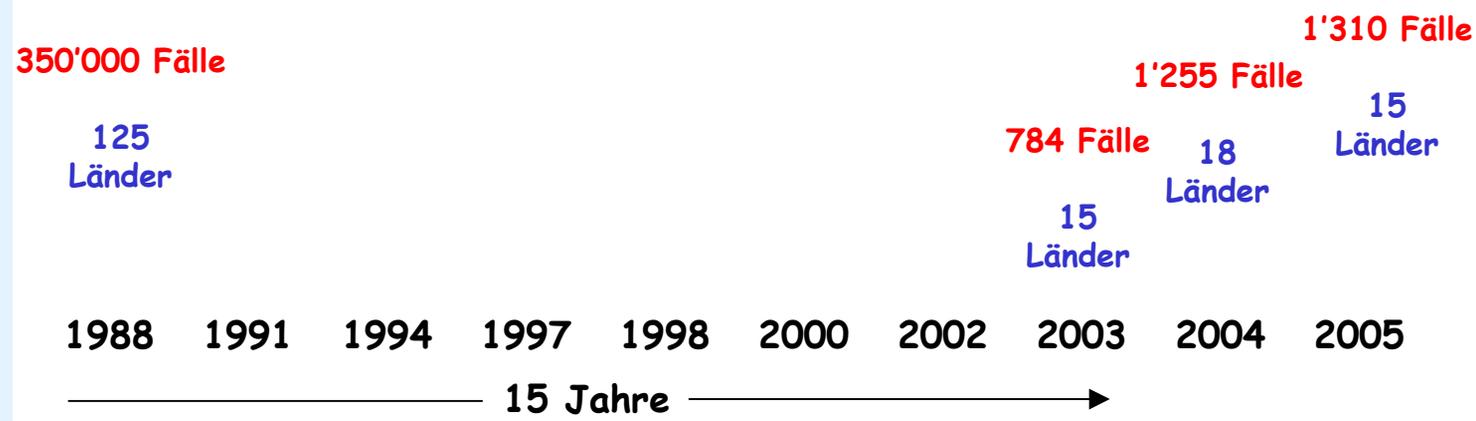
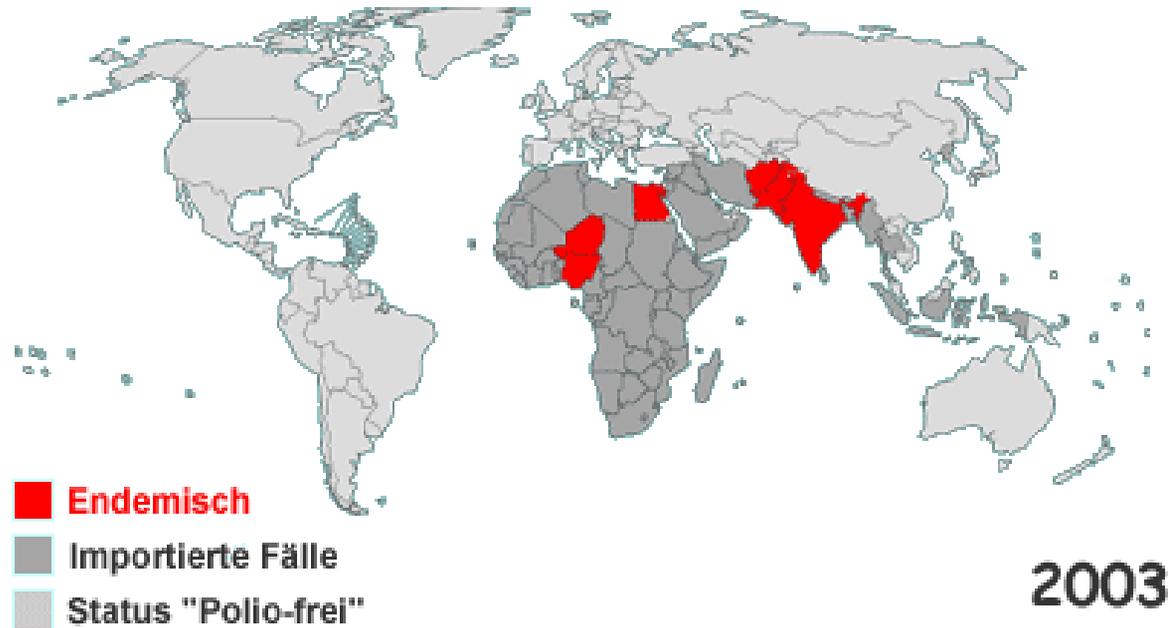
Impfpolio (VAPP)  
Rückmutation zur  
Virulenz (iVDPV, cVDPV)

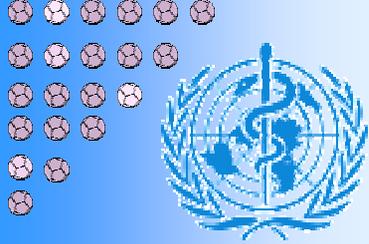
Billig ... **for the poor**



# Impferfolge und Rückschläge

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





# Polioviren hinterlassen Spuren

## 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**

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

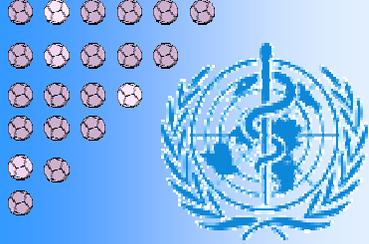
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

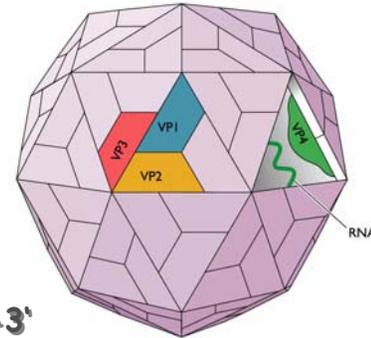
Ausblick



# Das molekularbiologische Dogma

DNA → RNA → Protein

└───> Semikonservative Replikation



5'-U U A C G A U U C C G A C G A C U-3'  
 5'-U G U A C G A U U C C G A C G A C U-3'  
 5'-U G U A C G A U U C C G A C G A C U-3'  
 5'-U G U A C G A U A C C G A C G A C U-3'  
 5'-U G U A C G A U U C C G A C G A C U-3'

3'-A C A U G C U A A G G C U G C U G A-5'

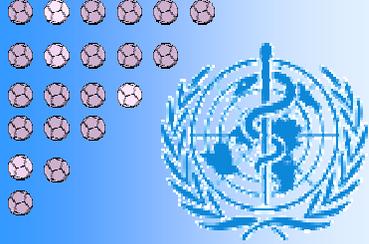
5' --- U G U A C G A U U C C G A U G A C U -----3' vRNA

┌───┐ ┌───┐ ┌───┐ ┌───┐ ┌───┐ ┌───┐  
 codon codon codon codon codon codon

Translation

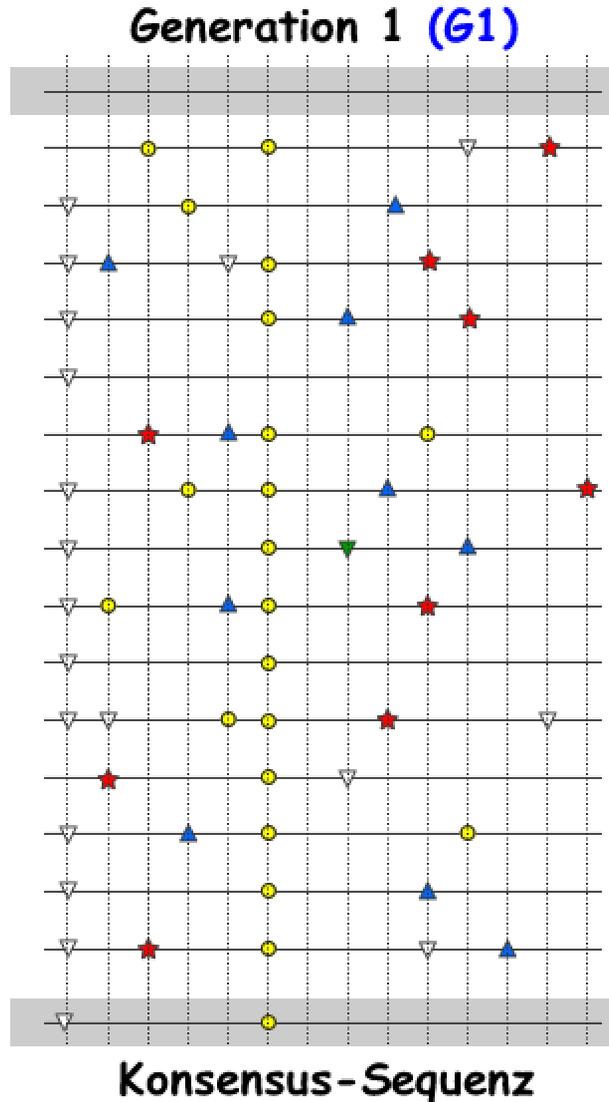
| | | | | |  
 A1 --- A2 --- A3 --- A4 --- A5 --- A6 --- Aminosäurekette (Protein)

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

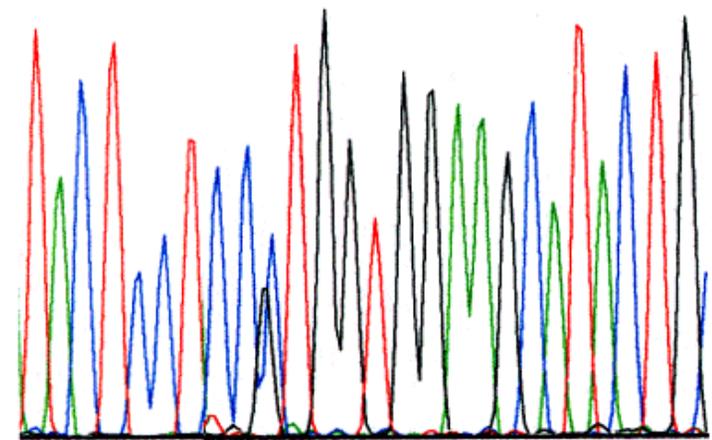


# Virusstamm = Schwarm von Mutanten

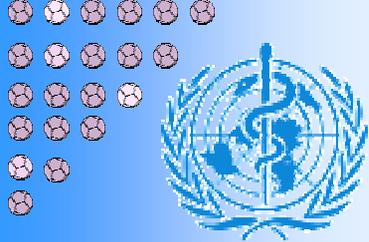
- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick



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

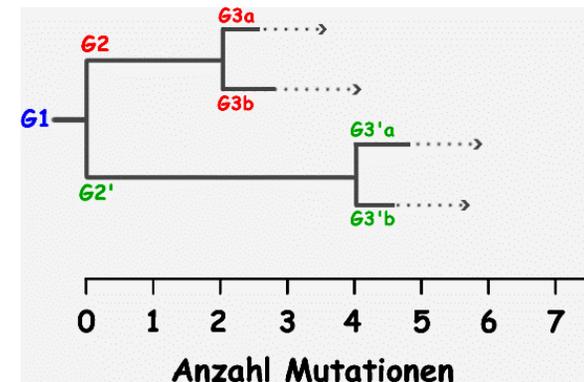
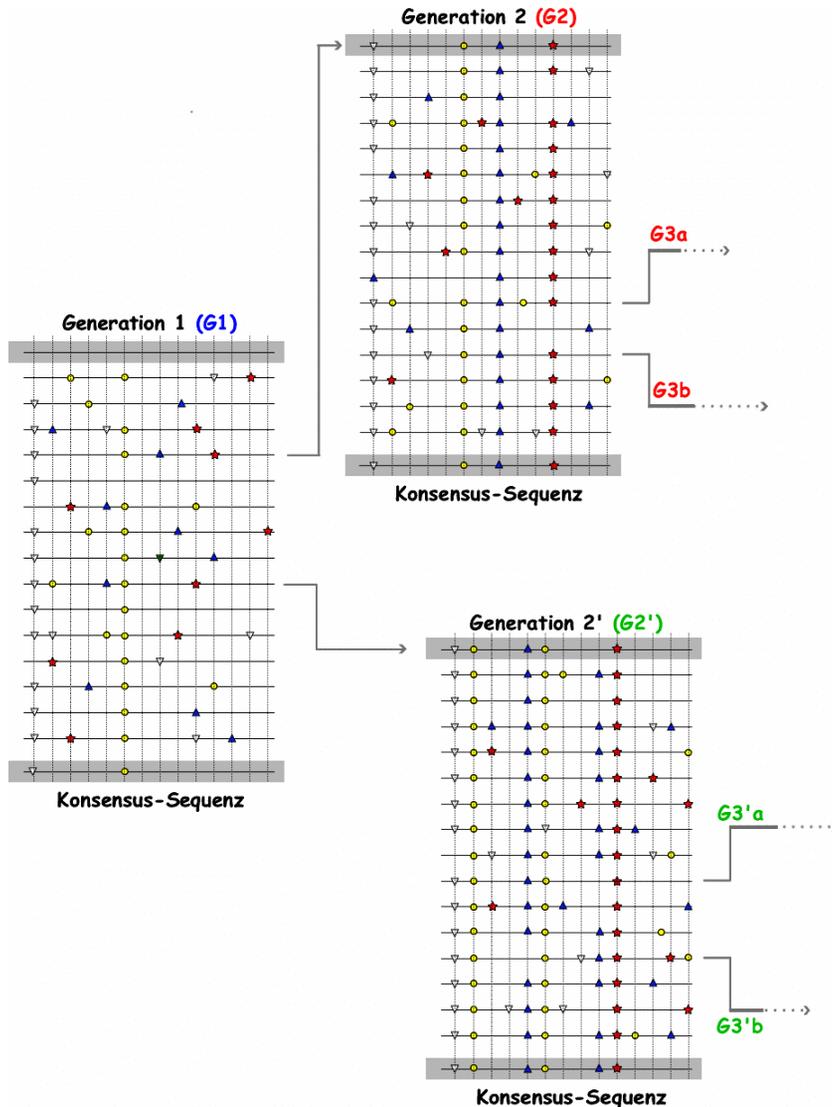


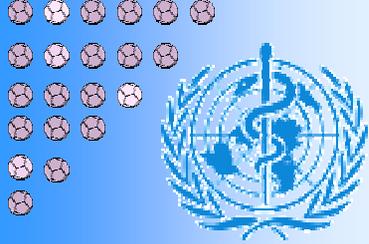
...CTC CTC CCT GGT GGA AGC ATA...  
 ...Leu Leu Pro Gly Gly Ser Ile...



# Genetische Fingerabdrücke

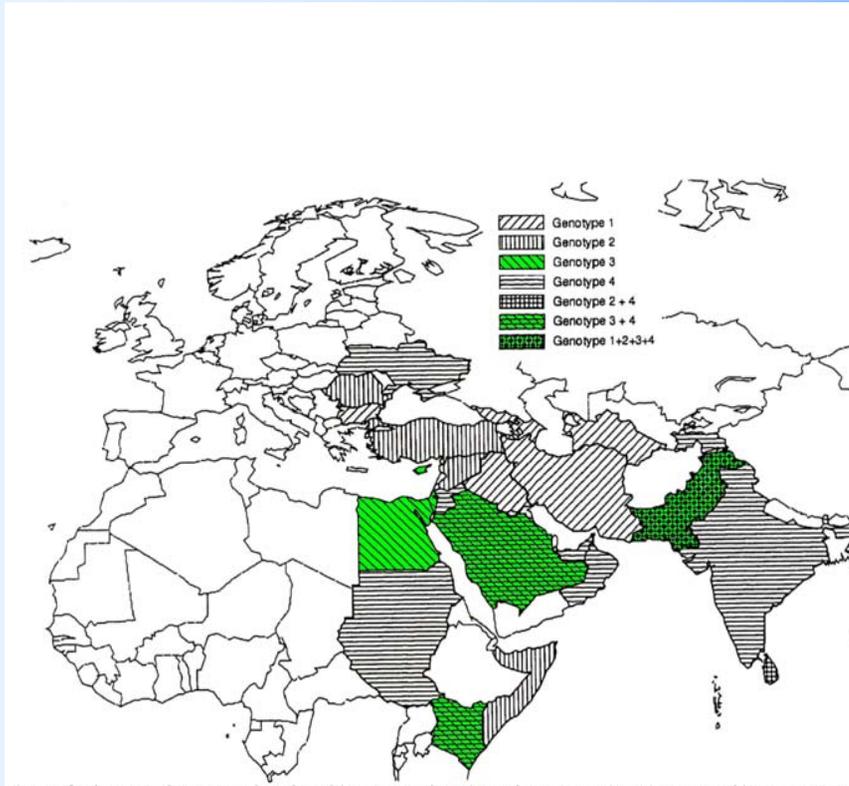
- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick



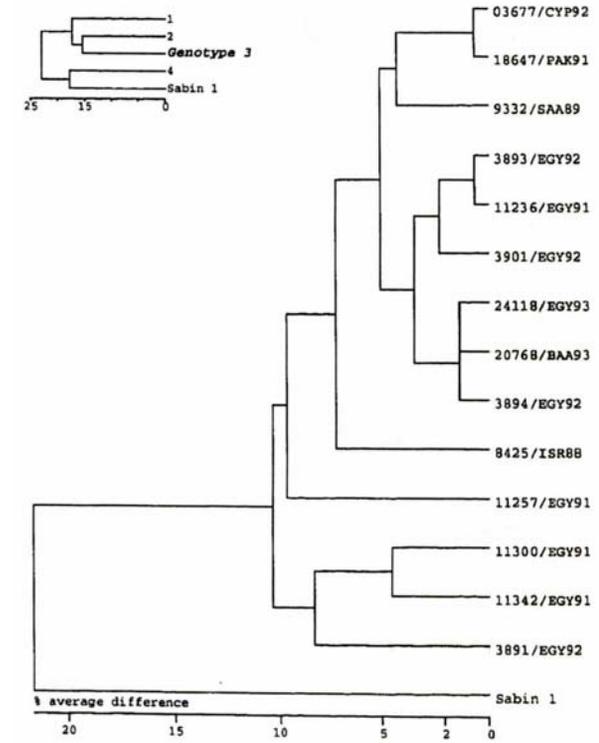


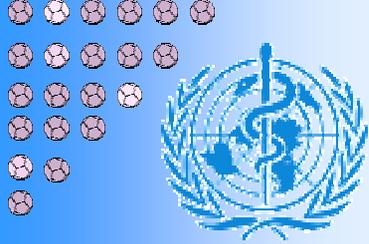
# Genetische Karten

- 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.

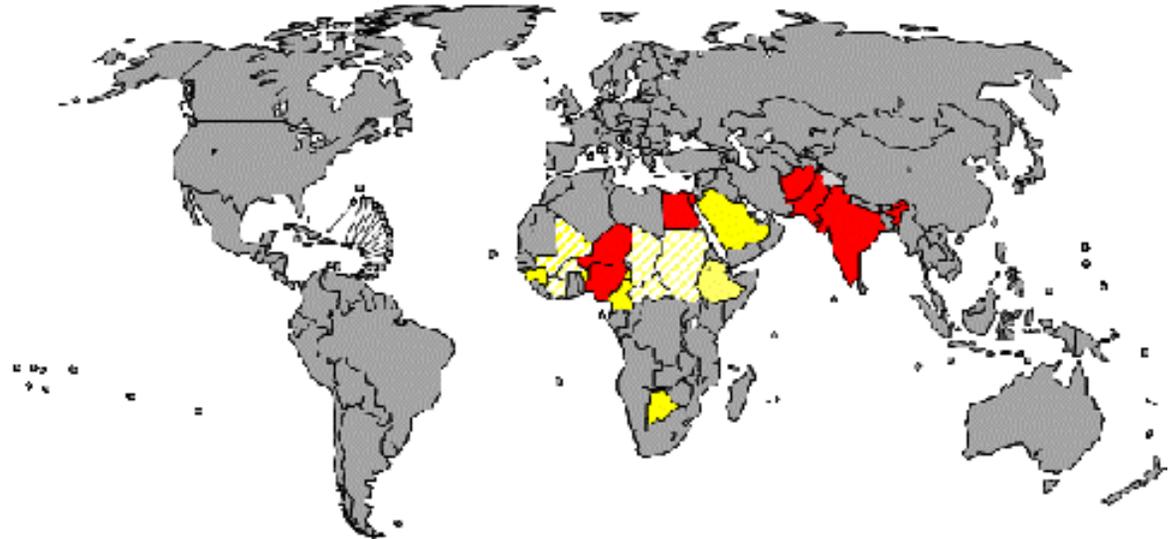




# Nigeria macht zeitweilig nicht mehr mit

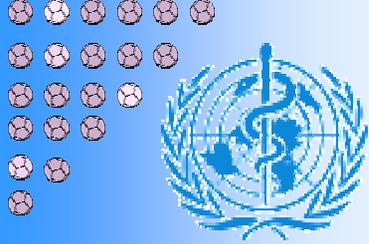
- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV**
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick

Globaler Poliostatus 2004



- Endemic
- ▨** Re-established transmission
- 'Importation' country
- Polio-free

**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

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

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

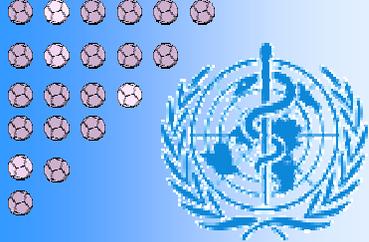
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



# Nationale Impfkampagnen

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

**Spuren wtPV**

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick

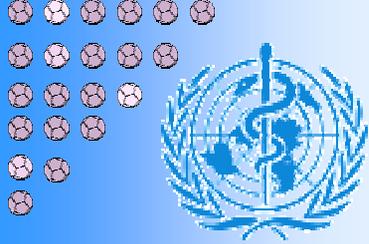
## Beispiel: Indien, November 2004



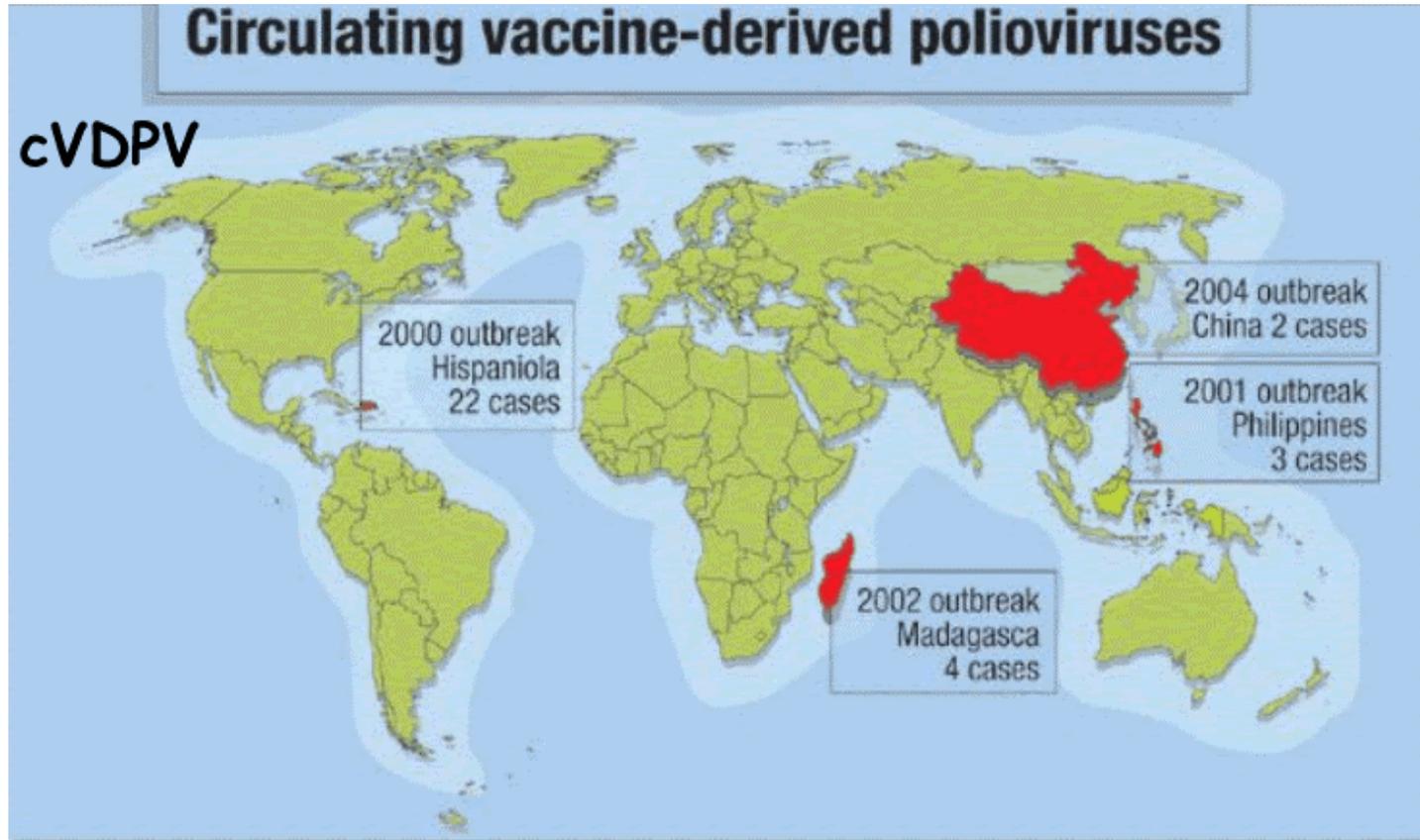
NID, National Immunization Days

Innerhalb von 6 Tagen:

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



# Hispanola 2000



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

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

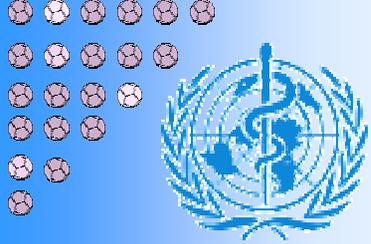
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

Ausblick



# Folgerung

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

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

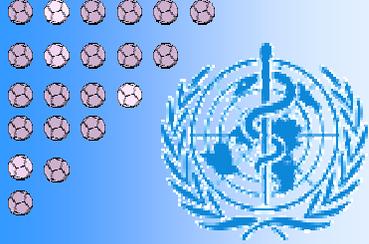
Spuren lesen

Spuren wtPV

**Spuren OPV**

Folgerungen

Ausblick



# OPV stoppt wtPV - wer stoppt OPV?

Versprechen

Poliomyelitis

Poliovirus

Impfstoffe

Impferfolge

Spuren lesen

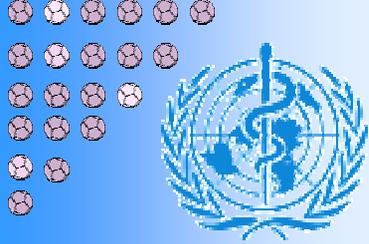
Spuren wtPV

Spuren OPV

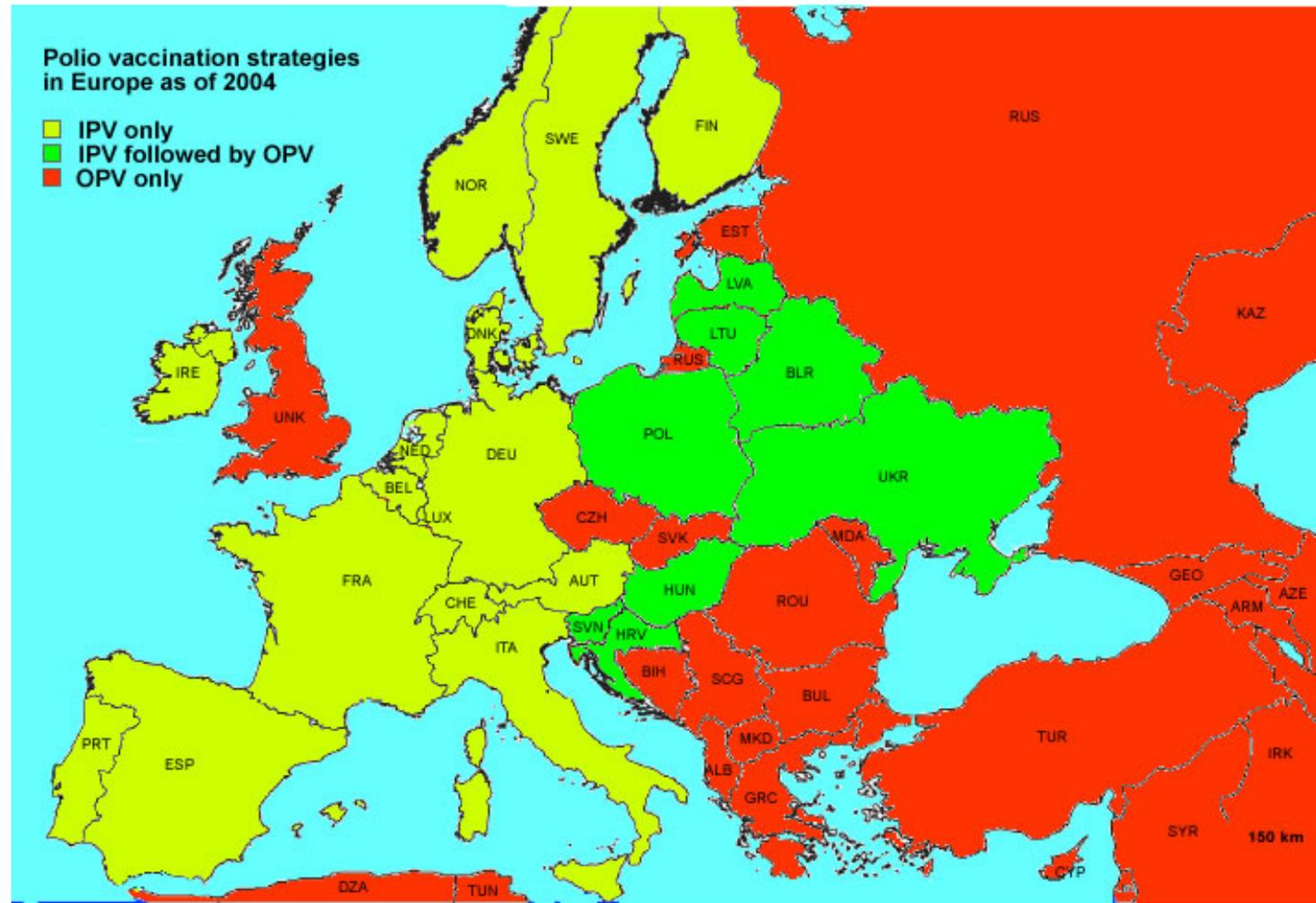
**Folgerungen**

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

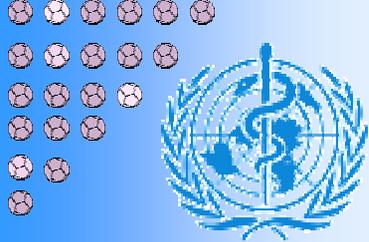
Spuren lesen

Spuren wtPV

Spuren OPV

Folgerungen

**Ausblick**



# Polioviren in der Schweiz?

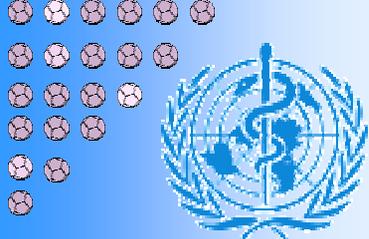
- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen
- Ausblick**



Kloten-Opfikon  
30'000 EGW  
(Einwohnergleichwerte)



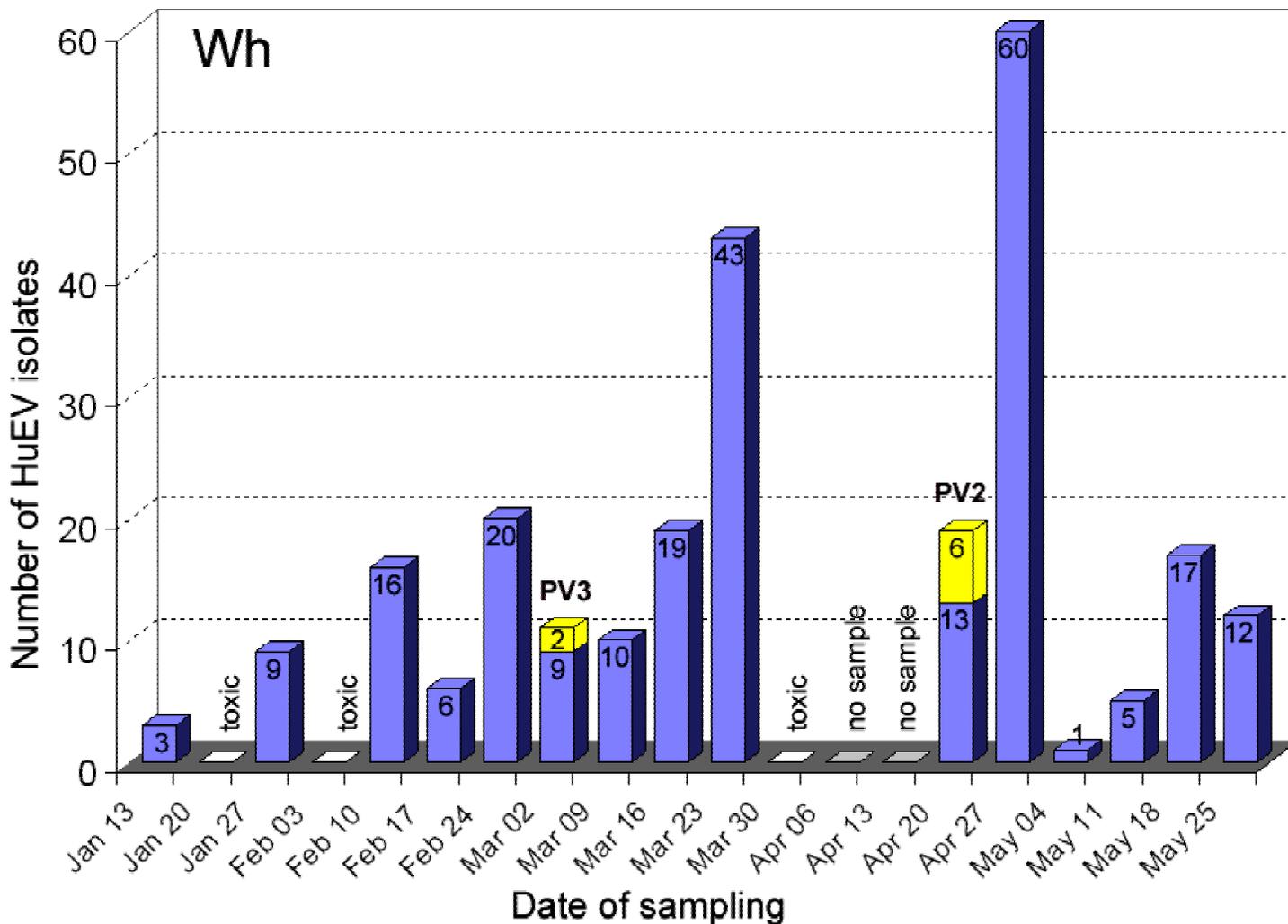
Zürich/Werdhölzli  
340'000 EGW  
(Einwohnergleichwerte)

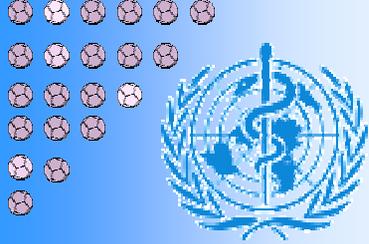


# Polioviren aus der ARA Werdhölzli

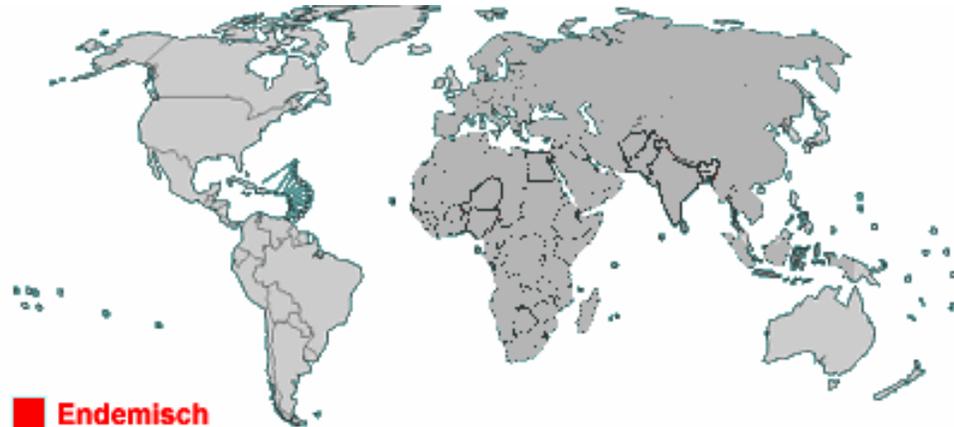
- Versprechen
- Poliomyelitis
- Poliovirus
- Impfstoffe
- Impferfolge
- Spuren lesen
- Spuren wtPV
- Spuren OPV
- Folgerungen

**Ausblick**





# Eine Welt ohne Kinderlähmung



**■ Endemisch**  
**■ Importierte Fälle**  
**■ Status "Polio-frei"**

**in 10 Jahren ?**

Carlos Abril  
Karin Birrer  
Rita Castro  
Mario Schläpfer  
Sebastian Zurbriggen

Mathias Ackermann

