ORDEN POUR LE MÉRITE

FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

REDEN UND GEDENKWORTE

DREISSIGSTER BAND
2000

BLEICHER VERLAG · GERLINGEN

VORTRAG VON
CHARLES WEISSMANN

CHARLES WEISSMANN

ODYSSEE DER PRIONEN

Herr Bundespräsident, Herr Ordenskanzler, meine Damen und Herren!

Immer wieder treten neuartige Erkrankungen und Seuchen auf, bei Mensch, Tier wie auch bei Pflanzen. Ich erinnere an die Ausbreitung von Syphilis in Europa im sechzehnten Jahrhundert, die tödliche Grippewelle, die 1918–1919 etwa 30 Millionen Opfer weltweit forderte, Marburg-Fieber, AIDS und neuerdings Rinderwahnsinn und die variante Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Die nähere Betrachtung zeigt, dass es sich meistens um Erreger – Bakterien, Viren oder Protozoen – handelte, die sich Jahrhunderte oder Jahrtausende in einem beschränkten Umfeld fortpflanzten, und dann entweder als Folge veränderter Umweltbedingungen, häufig vom Menschen ausgelöst, oder infolge Mutationen in der Erbmasse des Erregers, in ungewohntem Umfeld oder mit erhöhter Virulenz auftreten. Die ungewöhnliche Virulenz der Grippe-Pandemie von 1918 beruhte auf genetischen Veränderungen des ursächlichen Influenzavirus. Die AIDS-Epidemie hingegen kam dadurch zustande, dass Viren, die sich in Schimpansen in Westäquatorial-Afrika hunderttausende von Jahren lang fortpflanzten, ohne ihren Wirt zu schädigen, auf den Menschen übergriffen und bei diesem zur verheerenden Immunodefizienz führten. Die Fähigkeit des Aids-Virus,

sich beim Menschen durch sexuellen Kontakt zu verbreiten, sexuelle Promiskuität und hohe Mobilität der Bevölkerung führten zur heutigen Katastrophe, vor allem in Afrika und Südostasien: Über 16 Millionen Tote und 37 Millionen infizierte Menschen, zwanzig Jahre nachdem der erste Fall in San Francisco erkannt wurde.
Die oben erwähnten Erkrankungen werden von Viren verursacht. Mein Thema für heute ist jedoch Rinderwahnsinn (BSE) und variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK), Krankheiten, denen weder Viren noch Bakterien zugrunde liegen, sondern erst neuerdings erkannte Erreger, die als Prionen bezeichnet werden. Um das Neuartige verständlich zu machen, gehe ich vorerst auf Viren und auf die molekularbiologische Grundlage ihrer Vermehrung ein.

Proteine, Gene und Viren

Eiweiße, oder Proteine, gehören zu den wichtigsten Bestandteilen aller Organismen, weil sie eine zentrale Rolle in deren Struktur und Funktion spielen. Säugetiere enthalten etwa 100 000 verschiedene Proteine. Jedes Protein besteht aus einer Kette von etwa hundert oder mehr einzelnen Bausteinen, Aminosäuren genannt, von denen es zwanzig verschiedene gibt. Die Reihenfolge dieser Bausteine ist eindeutig festgelegt und bestimmt die Eigenschaften des Proteins, insbesondere die Faltung der Kette in eine dreidimensionale, präzis definierte Struktur, Konformation genannt. Die Reihenfolge der Aminosäuren eines jeden Eiweißes ist genetisch festgelegt, und zwar durch die Reihenfolge der vier verschiedenen Bausteine eines Nukleinsäureabschnitts, der als Gen bezeichnet wird (Abb. 1). Jede Körper-Zelle eines Organismus enthält zwei vollständige Sätze von Genen (einen vom Vater, einen von der Mutter), die die Bauanleitung für alle Proteine des Organismus beinhalten, auch wenn nicht jede Zelle alle möglichen Proteine herstellt.
Viren bestehen aus virusspezifischen Proteinen und einem oder mehreren Nukleinsäuremolekülen, welche für die viralen Gene ko-

DNA kodiert für Protein

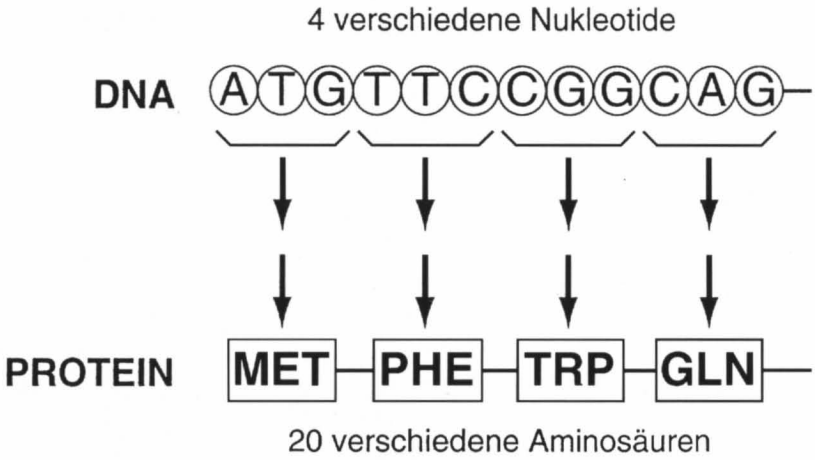


Abb. 1. Die Struktur eines Proteins wird von einem DNA-Abschnitt bestimmt. Proteine bestehen aus langen Ketten von Aminosäuren, deren es 20 verschiedene gibt. Die Reihenfolge dieser Bausteine bestimmt Eigenschaften und Funktion des Proteins. Die Aneinanderreihung der Aminosäuren in eine spezifische Folge wird von der Reihenfolge der Bausteine der DNA, der Nukleotide, deren es vier gibt, diktiert. Eine Folge von drei Nukleotiden bestimmt jeweils eine Aminosäure; dieser Zusammenhang wird als »genetischer Kode« bezeichnet. Der Abschnitt eines DNA-Moleküls, der einem bestimmten Protein entspricht, wird als »Gen« bezeichnet. Ein komplexer biochemischer Mechanismus im Zellinnern setzt die Instruktionen, die ein Gen beinhaltet, in Protein um.

dieren. Um sich zu vermehren, schleusen Viren ihre Nukleinsäure in Zellen des Wirtes ein, und zwingen sie, die viralen Proteine zu bilden und die virale Nukleinsäure zu vermehren. Virale Proteine und Nukleinsäuren setzen sich dann zu hunderten oder tausenden neuen Virusteilchen zusammen, die von der befallenen Zelle freigesetzt werden (Abb. 2). Durch diesen viralen Überfall können die betroffenen Zellen und somit der Organismus Schaden nehmen, es kann zu Krankheit und Tod kommen. Ganz anders verhalten sich Prionen, die Erreger der transmissiblen spongiformen Encephalopathien.

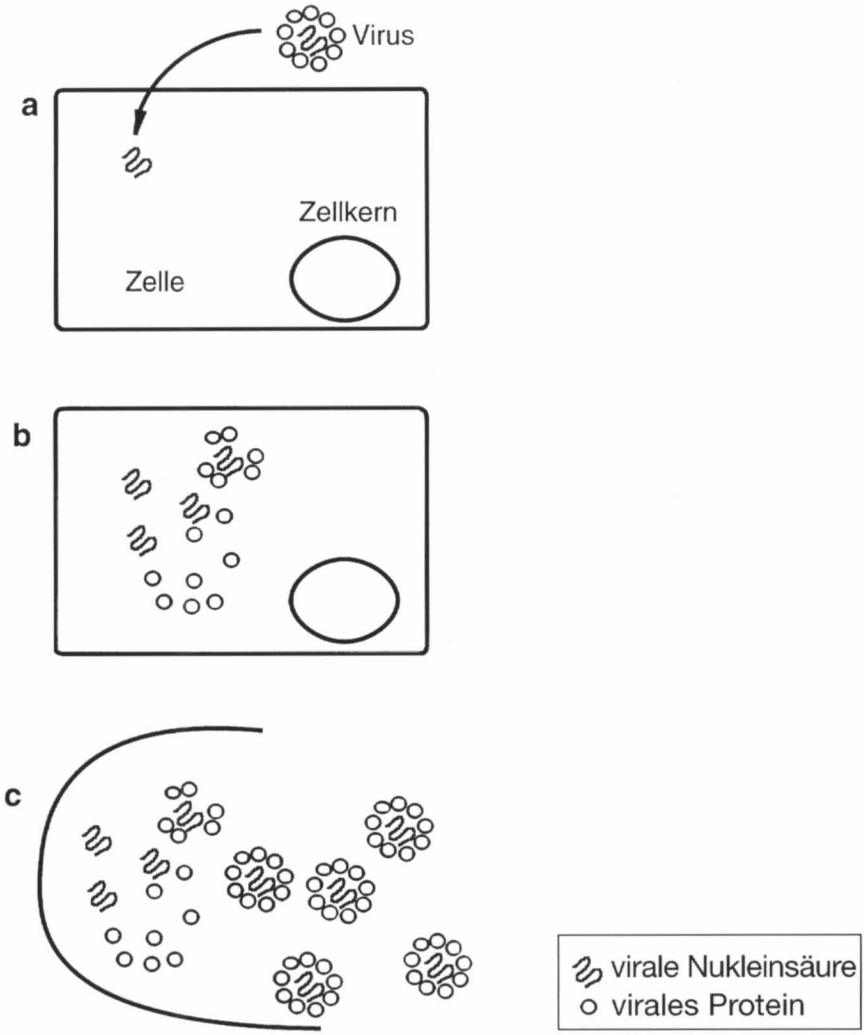


Abb. 2. Die Vermehrung eines Virus (vereinfachte Darstellung). Viren bestehen aus virus-spezifischen Proteinen und einer oder mehreren viralen Nukleinsäuremolekülen. Die Struktur dieser Proteine wird, wie in Abb. 1 beschrieben, von der viralen Nukleinsäure bestimmt. (a) Das Virus haftet sich an Zellen des Wirtes und befördert seine Nukleinsäure ins Zell-Innere. (b) Die Zelle bildet sodann Proteine nach dem Rezept der viralen Gene. Die virale Nukleinsäure wird vermehrt, mit Hilfe viraler und zelleigener Proteine. (c) Schließlich setzen sich Nukleinsäure und Proteine zu neuen Virusteilchen zusammen, die von der befallenen Zelle freigesetzt werden und weitere Zellen infizieren können.

Prionenkrankheiten

Prionenkrankheiten, oder transmissible spongiforme Encephalopathien, kommen sowohl beim Menschen als auch beim Tier vor. Sie führen zur Degeneration und zum Tod von Nervenzellen im Hirn, bewirken anfänglich Bewegungsstörungen und den Verlust der geistigen Fähigkeiten. Der krankheitsbedingte Tod tritt unaufhaltsam ein, beim Menschen innerhalb von Monaten oder wenigen Jahren nach den ersten Krankheitszeichen.
Glücklicherweise sind Prionenerkrankungen beim Menschen selten, weltweit jährlich nur etwa ein Fall pro Million. Die häufigste Form ist die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK), die meistens im fortgeschrittenen Alter auftritt, ohne dass eine besondere äußere Ursache auszumachen ist. Seltener ist die familiäre Form von CJK, bei der in den betroffenen Familien etwa die Hälfte der Nachkommen erkrankt. Die Ursache ist eine Mutation, eine Veränderung im Gen für ein Eiweiß, das PrP genannt wird, und von dem später die Rede sein wird. Schließlich kommen auch erworbene Formen von CJK vor, zum Beispiel infolge Verabreichung mit Prionen kontaminierter biologischer Präparate; bekannt sind etwa hundert Fälle, die auf Injektion von aus menschlichen Hirnanhangdrüsen gewonnenem Wachstumshormon zurückzuführen sind, oder auf Transplantation von Geweben, die von unerkannten CJK-Patienten stammen. Traurige Berühmtheit erlangte eine Epidemie einer CJK-ähnlichen Prionen-Krankheit, Kuru genannt, bei Eingeborenen in Papua-Neuguinea, die auf rituellen Kannibalismus zurückgeführt wird: Der Verzehr von Leichen an Kuru Verstorbener führte zur Erkrankung der Teilnehmer an diesen Zeremonien und somit zur weiten Verbreitung der Krankheit.
In Großbritanien ist in den letzten fünf Jahren eine neue Form erworbener, menschlicher Prionen-Krankheit aufgetreten, die so genannte variante CJK, auf die ich unten eingehen werde. Viele Tierarten erkranken ebenfalls an Prionen, beispielsweise Schafe an Traberkrankheit (Scrapie), und, seit etwa 1980, Rinder an Rinderwahnsinn oder BSE.

Was ist das Prion?

Seit der Mitte des letzten Jahrhunderts vermutet man, dass transmissible spongiforme Encephalopathien von einem Erreger hervorgerufen werden, der keine Nukleinsäure enthält, also nicht zu den Viren oder Bakterien zu rechnen ist. In den frühen achtziger Jahren erhärtete sich, dank der Arbeiten Stan Prusiners, der Verdacht, dass der Erreger, von ihm als »Prion« bezeichnet, ein Protein sein könnte, das später als PrP^{Sc} bezeichnet wurde. Wie aber kann sich ein aus Protein bestehender Erreger vermehren, wenn er keine Nukleinsäure enthält, die die Instruktionen zu seiner Bildung enthält? Interessanterweise hatte 1965 ein englischer Mathematiker, John Griffith, auf Grund theoretischer Erwägungen, eine grundsätzliche Lösung dieser Frage umrissen (Abb. 3a): Er schlug vor, dass ein bestimmtes Eiweiß des Wirtes in zwei Formen, einer normalen und einer abnormen, krankmachenden Form vorkommen könnte, und ferner, dass wenn die abnorme Form in einen Organismus eindringt, sie die Umwandlung der normalen in die abnorme Form bewirkt. Wir haben 1985 in Zusammenarbeit mit Prusiner nachgewiesen, dass das von ihm inkriminierte, krankheitsspezifische Eiweiß, PrP^{Sc}, in der Tat von einem Gen des Wirtes kodiert wird und dass es aus der normalen, physiologischen Form des als PrP^{C} bezeichneten Proteins durch Umfaltung, das heißt durch eine Konformationsänderung entsteht (Abb. 3b). PrP^{C} kommt vor allem im Zentralnervensystem, aber in geringerer Menge auch in den meisten anderen Geweben gesunder Menschen und Tiere vor.

Wenn in der Tat das Prion im Wesentlichen oder gar ausschließlich aus PrP^{Sc} besteht, so müsste ein Lebewesen, das kein PrP^{C} produzieren kann, resistent sein gegen Prionenerkrankungen und keine Vermehrung von Prionen zulassen. Wir haben diese Voraussage geprüft, indem wir das PrP-Gen in Mäusen durch gentechnische Methoden gezielt zerstörten. Überraschenderweise zeigten Mäuse ohne PrP keine Ausfallerscheinungen, wahrscheinlich weil die (immer noch unbekannte) Funktion von PrP von andern Proteinen

DIE "NUR-EIWEISS" HYPOTHESE

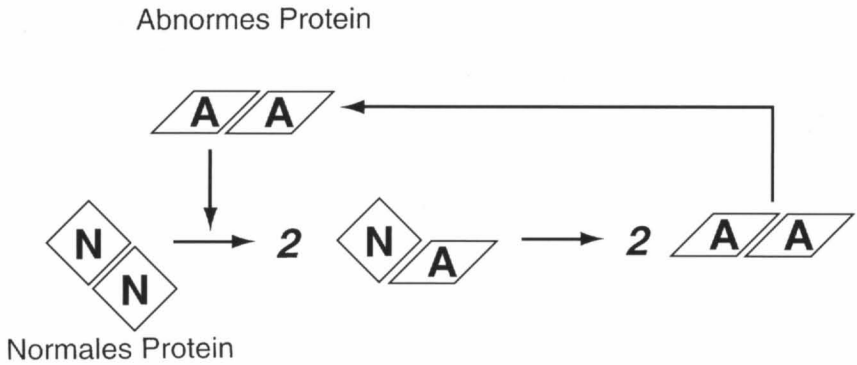
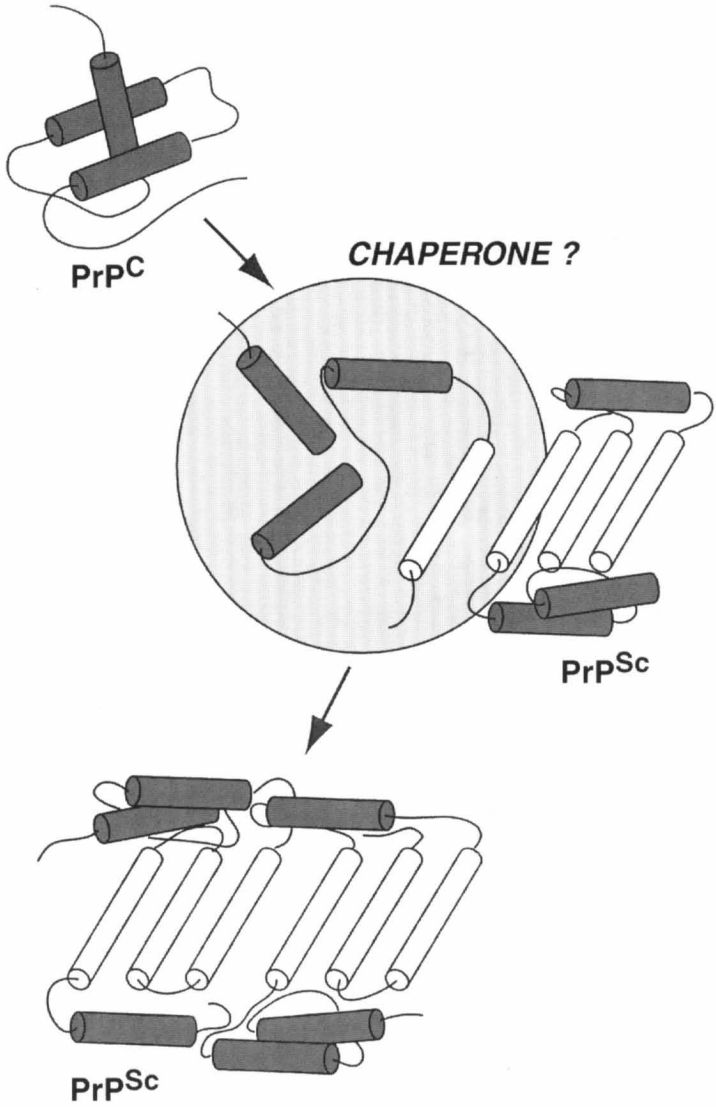


Abb. 3. Vermehrung von Prionen. Prionen enthalten keine Nukleinsäure und bestehen ganz oder vorwiegend aus einem Protein, das, wenn es in einen Organismus eingeführt wird, sich scheinbar vermehrt. Wie kann sich ein Protein »vermehren«, ohne eine steuernde Nukleinsäure, wie das bei Viren der Fall ist?
a. Das »Nur-Eiweiß«-Modell von Griffith schlug folgende Erklärung vor: Ein bestimmtes Protein (viel später als PrP identifiziert) kann in zwei Formen vorkommen, die sich lediglich in der räumlichen Faltung der Aminosäurenkette unterscheiden. Die mit »N« bezeichnete Form (PrP^{C}) wird im normalen, gesunden Organismus vorgefunden, und entsteht wie jedes andere Protein unter der Instruktion eines Gens. Wird die mit »A« bezeichnete, abnorme Form des Proteins (PrP^{Sc}) in einen gesunden Organismus eingeführt, so bewirkt es die Umwandlung der normalen Form N in die abnorme Form A. Dadurch entsteht eine Kaskade von Umwandlungen, die schließlich beinahe die gesamte normale in die abnorme Form überführt; A »vermehrt« sich also auf Kosten von N.

übernommen werden kann. Wie vermutet, blieben die Mäuse nach Infektion mit Prionen gesund und die Prionen wurden nicht vermehrt. Führte man gentechnisch PrP-Gene in solche PrP-lose Mäuse ein, so wurden sie wieder anfällig für die Prionen-Krankheit. Diese Versuche verliehen der so genannten »Nur-Protein«-Hypothese, die anfänglich in weiten Kreisen Ablehnung erfahren hatte, großen Auftrieb.



b. Hypothetisches Schema für die Umfaltung von PrP^{C} in PrP^{Sc}. Bisher ist nur die genaue Struktur von PrP^{C} bekannt, nicht aber die von PrP^{Sc}. Man kann sich vorstellen, dass PrP^{C} teilweise »entfaltet« wird, vielleicht unter Mitwirkung von Hilfsproteinen (Chaperone), um dann unter dem Einfluss von PrP^{Sc} die für PrP^{Sc} charakteristische Faltung anzunehmen.

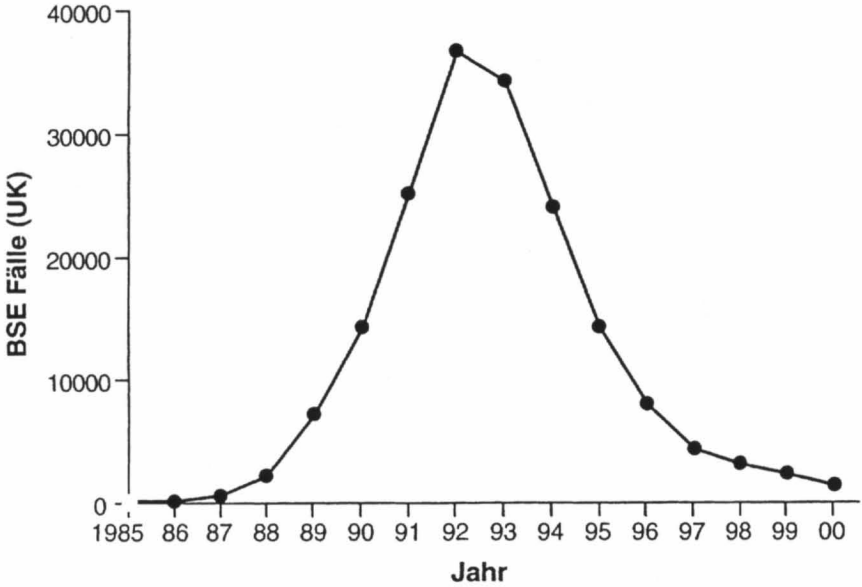


Abb. 4. Der Verlauf der BSE-Epidemie (oder richtiger Epizootie) im Vereinigten Königreich. Der erste BSE-Fall wurde 1986 erkannt. 1988 wurde das Verfüttern von Tierkörpermehl an Wiederkäuer verboten. Weil die Inkubationszeit für BSE etwa 5 Jahre beträgt, nahm die Häufigkeit der Erkrankung erst ab 1992 ab. Der Abfall fiel nicht so steil wie erwartet aus, vermutlich weil verseuchtes Futter noch einige Jahre nach dem Verbot verabreicht wurde.

Rinderwahnsinn und variante CJK: neuartige Erkrankungen bei Tier und Mensch

Wie oben erwähnt, wurden 1985 die ersten Fälle einer neuartigen Erkrankung, BSE, beim Rind wahrgenommen und bald als Prionenerkrankungen erkannt. BSE breitete sich schnell aus und die Epizootie (das Gegenstück zu Epidemie bei Tieren) erfasste schon 1988 einige tausend Tiere (Abb. 4). Es wurde erkannt, dass die Seuche durch Verfütterung von Tierkörpermehl verendeter Rinder verbreitet wurde, aber es wurde vermutet, dass ihr Ursprung auf Kadaver an Scrapie leidender Schafe zurückzuführen war. Da jahrzehntelange Erfahrung gelehrt hatte, dass Scrapie nicht vom Schaf

auf den Menschen übertragen wurde, und weil BSE als nichts anderes als Scrapie beim Rind angesehen wurde, machten sich Wissenschaftler wie Behörden vorerst keine Sorgen bezüglich einer Gefährdung des Menschen. Verfütterung von Tiermehl an Wiederkäuer wurde 1988 in Großbritannien verboten, und obwohl die Zahl der erkrankten Rinder noch bis 1992/93 anstieg, auf etwa 36 000 Tiere im Jahr (von der Infektion bis zur klinischen Erkrankung vergehen ca. 5 Jahre), so sank die Anzahl von BSE-Fällen danach rapide ab und betrug im Jahre 2000 noch etwa 1500.

In den späten achtziger Jahren jedoch trat das Unerwartete auf: Verschiedenste Zootiere und dann auch Katzen verendeten an Prionenerkrankungen, die auf Verfütterung von BSE-verseuchten Tiermehl zurückgeführt wurden. Weil die Übertragung von Scrapie auf andere Tierarten nur mit großer Schwierigkeit gelingt, erhob sich die Frage, ob BSE nicht doch etwas anderes sei, als Scrapie beim Rind, vielleicht zurückzuführen auf einen spontan im Rind entstandenen Fall einer Prionenerkrankung, der dann durch Verfütterung von Tierkörpermehl epidemisch verbreitet wurde. BSE wäre somit das Gegenstück zum Auftreten von Kuru als Folge eines Falles von sporadischer CJK und dessen Verbreitung durch Kannibalismus beim Menschen. Die Frage nach dem Ursprung von BSE ist nicht nur von akademischer Bedeutung, denn wenn BSE spontan auftreten kann, dann kann das in jedem Land passieren und durch Verfütterung von aus Rindern gewonnenem Tiermehl verbreitet werden.

Als es deutlich wurde, dass BSE-Prionen sich von Scrapie-Prionen unterscheiden, stellte sich die Frage, ob sie nicht auch vom Rind auf den Menschen übertragen werden könnten, und 1989 verordneten die Behörden in Großbritannien weitere Sicherheitsvorkehrungen: Die Verwendung von Hirn, Rückenmark sowie gewisser Innereien von Rindern für menschliche Nahrung wurde verboten. Es war aber zu spät; schon 1995 verwirklichten sich die schlimmsten Befürchtungen, indem mehrere junge Menschen, die wahrscheinlich während der achtziger Jahre verseuchte Rinderprodukte eingenommen hatten, an einer ungewöhnlichen Form von CJK erkrank-

ten, die variante CJK (vCJK) genannt wurde. Die Anzahl an vCJK erkrankter Menschen, vor allem junger Briten nahm ständig zu und bis heute sind 91 Opfer zu beklagen, darunter auch 2 Franzosen. Eine weitere Verschärfung der Verhütungsmaßnahmen in Großbritannien war 1996 das Verbot, Rinder, älter als 30 Monate, für den Konsum zuzulassen.

Verbreitung von BSE und vCJK

Zwischen Infektion und Auftreten von klinischen Symptomen vergehen beim Rind etwa fünf, beim Menschen bis zu dreißig oder mehr Jahre. Während dieser Inkubationsperiode sind aber Prionen schon im Körper nachweisbar. Dies hat zur Folge, dass scheinbar gesunde Rinder, die geschlachtet und in die Nahrungskette eingeführt werden, als Quelle für Infektionen in Frage kommen. In der Schweiz wurden Hirnproben geschlachteter, äußerlich gesunder Rinder durch einen auf den Nachweis von PrP^{Sc} beruhenden neuen Test für BSE untersucht, mit dem Ergebnis, dass etwa ein aus tausend bis zweitausend Tieren als infiziert erkannt wurde. Extrapoliert man diese Werte auf England, wo die Erkrankungsrate an BSE etwa hundertmal höher ist (aber der Test nicht ausgeführt wurde), kommt man zum Schluss, dass in den letzten Jahren einige hunderttausend BSE-infizierte, aber klinisch noch gesunde Tiere geschlachtet und konsumiert wurden. Anfang 2001 wurde in der EU die Untersuchung geschlachteter Rinder, die älter als 30 Monate sind, angeordnet, wodurch zumindest diejenigen Tiere, die einen erheblichen Gehalt von Prionen im Hirn enthielten, von der Nahrungskette ausgeschlossen werden können. Zusammen mit dem Verbot der Verwendung von Hirn, Rückenmark und gewissen Innereien, ist die Gefahr einer Infektion des Menschen damit stark reduziert, wenn auch nicht völlig ausgeschlossen.
Unklar bleibt, wieviel Menschen bis dahin mit vCJK infiziert worden sind und noch erkranken werden. Für Großbritannien schwanken die Schätzungen zwischen einigen hundert und einigen hun-

derttausend Fällen; die Ungewissheit stammt daher, dass die Inkubationszeit für vCJK, die Empfindlichkeit einzelner Individuen auf BSE-Prionen und die Menge verseuchter Rinderprodukte, die in den achtziger Jahre konsumiert wurden, unbekannt sind. Wie häufig auch immer unerkannte vCJK in Großbritannien ist, dürfte sie im übrigen Europa hundertmal weniger häufig sein.

Verhütung von vCJK

Nach wie vor ist keine Behandlung bekannt, die vCJK aufzuhalten vermag. Deshalb ist die wichtigste Maßnahme die Verhütung.
Wir können davon ausgehen, dass vCJK nicht ansteckend ist, das heißt nicht von Mensch zu Mensch durch Kontakt weitergegeben wird, wohl aber übertragbar, sei es durch Konsum verseuchter Nahrungsmittel, Injektionen oder Verpflanzung infizierter biologischer Präparate oder Gewebe. Die Kontamination chirurgischer Instrumente durch Eingriffe an unerkannten vCJK-Patienten gibt in Großbritannien zu besonderen Bedenken Anlass, weil noch nicht bekannt ist, in welchem Ausmaß die Bevölkerung mit vCJK infiziert ist und weil Unsicherheit besteht, durch welche Sterilisationsmethoden vCJK-Prionen zuverlässig inaktiviert werden. Es ist immer noch nicht klar, ob der Erreger durch Blut übertragen werden kann, wobei im Fall von klassischer CJK noch nie ein Zusammenhang zwischen Bluttransfusion und Auftreten der Erkrankung nachgewiesen wurde.

Abschließende Betrachtungen

Die Ausmerzung von BSE ist noch nicht gelungen und bis dahin ist, trotz aller Vorsichtsmaßnahmen, die völlige Unbedenklichkeit von Rinderprodukten nicht gewährleistet. Hingegen erachte ich das Risiko, sich heutzutage zu infizieren als sehr klein, verglichen

zu anderen Risiken, die wir im täglichen Leben auf uns nehmen, beispielsweise den Straßenverkehr oder den Tabakgenuss.
Unsere Betrachtungen haben gezeigt, dass das Verhalten des Menschen für das Auftreten der BSE-Epidemie bei Rindern und, als Folge davon, für eine neuartige Erkrankung des Menschen verantwortlich war. Das Verfüttern von Tierkörpermehl an Rinder wurde Mitte des letzten Jahrhunderts eingeführt, um die Zufuhr von Protein zu erhöhen und damit die Milchproduktion zu fördern. Waren die verderblichen Folgen damals vorauszusehen? Nein. Waren die beim Auftreten der Erkrankung ergriffenen Maßnahmen adäquat? Retrospektiv gesehen, nicht. Wissenschaftler und Fachleute haben zu spät erkannt, dass BSE verschieden ist von Scrapie und dementsprechend wurden von den Behörden die präventiven Maßnahmen zu spät und mit ungenügenden Kontrollen eingesetzt. Ist heute alles unternommen worden, was zum Schutz des Menschen beitragen könnte? Nein, vermutlich weil die Kosten-Nutzen-Rechnung nicht aufgeht. Können wir ähnliche Katastrophen in der Zukunft vermeiden? Wahrscheinlich nicht, denn jeder Fortschritt bedeutet einen Schritt ins Unbekannte; »es irrt der Mensch, solang er strebt«, wie es im Faust heißt, und unser Streben hat einen Preis. Hoffen wir, dass er nicht zu hoch wird.

Abkürzungen:

BSE bovine spongiforme Encephalopathie (Rinderwahnsinn);
CJK Creutzfeldt-Jakob-Krankheit;
PrP^{C} normale Form des Prionproteins;
PrP^{Sc} pathogene Form des Prionproteins;
vCJK variante Creutzfeld-Jakob-Krankheit

Einige Übersichtsartikel zum Thema Prionenerkrankungen

Aguzzi, A., Weissmann, C.: Spongiform encephalopathies. The prion's perplexing persistence. Nature 392 (1998), S. 763–764.

Prusiner, S. B., Scott, M. R., DeArmond, S., Cohen, F. E.: Prion protein biology. Cell 93 (1998), S. 337–348.

Weissmann, C.: Molecular genetics of transmissible spongiform encephalopathies. J. Biol. Chem. 274 (1999), S. 3–6.

Weissmann, C., Raeber, A. J., Montrasio, F., Hegyi, I., Frigg, R., Klein, M. A., Aguzzi, A., Prions and the lymphoreticular system. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 356 (2001), S. 1–8.