



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Ausrottung des Poliovirus: Dem Ziel ein Stück näher.

Iris Medits

Poliomyelitis (Kinderlähmung) ist eine hochansteckende Infektionskrankheit, die Mitte des 19. Jahrhunderts weltweit für eine Vielzahl an Lähmungen und Todesfällen – vorwiegend bei Kindern – verantwortlich war. In Afghanistan und Pakistan ist Polio nach wie vor endemisch. Aktuell kommt es auch in Afrika immer wieder zu Ausbrüchen, und das Risiko einer internationalen Ausbreitung ist dadurch erhöht.

Mit der Entwicklung und Einführung von Impfstoffen in den 1950er-Jahren gelang ein entscheidender Durchbruch, denn die Ausbrüche und die Zahl der an Poliomyelitis gelähmten Kinder gingen drastisch zurück. Sowohl der inaktivierte Polio-Impfstoff (IPV), basierend auf abgetöteten Polioviren, als auch der orale Polio-Impfstoff (OPV), bestehend aus abgeschwächten Viren („Schluckimpfung“), erzeugen eine langanhaltende Immunität und schützen zuverlässig vor Lähmungen. Aufgrund des großen Impferfolges und der Tatsache, dass das Virus ausschließlich Menschen infiziert, gründete die WHO im Jahr 1988 die „Global Polio Eradication Initiative“ (GPEI), mit dem Ziel die Poliomyelitis bis zum Jahr 2000 unter Verwendung der oralen Polio-Vakzine (OPV) auszurotten. Bisher ist dies leider nicht gelungen. Serotyp 2 und 3 des Wildtyp-Poliovirus (WPV) konnten zwar 2015 bzw. 2019 von der WHO als besiegt erklärt werden, aber WPV Serotyp 1 zirkuliert weiterhin. Außerdem traten von Impfviren abstammende Polioviren (VDPVs, „vaccine-derived polioviruses“) als unerwünschte Nebeneffekte der OPVs in Erscheinung. Die mit der Impfung oral

aufgenommenen attenuierten Viren können sich im Zuge ihrer Vermehrung verändern und die Wirkung der abschwächenden Mutationen wird aufgehoben, wodurch neue humanpathogene Varianten entstehen können. Aktuell gibt es drei Arten von VDPV - die Typen 1, 2 und 3, wobei Typ 2 derzeit die überwiegende Mehrheit der Fälle mit VDPVs verursacht. Um diesem Phänomen der Reversion entgegenzuwirken, haben Wissenschaftler der Universität von Kalifornien (UCSF) in Zusammenarbeit mit dem nationalen Institut für biologische Standards und Kontrolle in Großbritannien (NIBSC) neuartige orale Impfstoffe mit einem Typ-2-Impfstamm (nOPV2) entwickelt (Yeh et al.: Engineering the live-attenuated polio vaccine to prevent reversion to virulence. Cell Host Microbe. 2020.; De Coster et al.: Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in healthy adults: two clinical trials. Lancet. 2021.). Mit Einführung weiterer Punktmutationen und Modifizierungen in unterschiedlichen Bereichen des Virus wie der 5' untranslatierten Region (5'UTR) und der RNA-Polymerase wurde ein attenuierter oraler Lebendimpfstoff gegen den Serotyp 2 entwickelt, der in (prä-) klinischen Studien genetisch stabil, sicher und immunogen ist. Weitere klinische Studien ergaben, dass die durch nOPV2 ausgelösten Immunantworten jenen des ursprünglichen Vakzins entsprachen, jedoch mit dem Vorteil, dass eine Entstehung von VDPVs aufgrund der genetischen Stabilität unwahrscheinlich ist. Im Jahr 2020 erteilte die WHO eine Zulassung für den Notfalleinsatz von nOPV2 und seither wurden im Zuge der Eindämmung bei laufenden Ausbrüchen mehr als 600 Millionen Dosen in 23 Ländern verabreicht. Dabei wurde ein Rückgang der Fälle erzielt, allerdings nur bei Infektionen des Subtyps 2 (<https://polioeradication.org/>).

In ihrer aktuellen Studie, die im Juni 2023 in der Fachzeitschrift Nature erschienen ist (Yeh et al.: Genetic stabilization of attenuated oral vaccines against poliovirus types 1 and 3. Nature. 2023), beschreiben die Autor:innen die Entwicklung von Impfstoffkandidaten gegen die Poliovirus-Serotypen 1 und 3 (nOPV1 und nOPV3) mit den genetisch stabilisierenden Komponenten in der 5'UTR und der RNA-Polymerase von nOPV2. Im Mausmodell zeigten die Vakzine

eine ähnliche Immunantwort wie die Impfstoffe mit den ursprünglichen attenuierten OPV-Varianten. Um die genetische Stabilität zu untersuchen, wurden in Zellkulturmodellen Mutationen akkumuliert und die Virulenz in Mäusen evaluiert. Während die ursprünglichen OPV-Stämme zusätzliche Mutationen entwickelten, die zu erhöhter Virulenz führten, konnte kein signifikanter Anstieg bei nOPV1 und nOPV3 beobachtet werden. Die neuen Kandidaten müssten eine Reihe von Mutationen akquirieren, um die Virulenz von zirkulierenden Stämmen zu erreichen. Schlussendlich wurde auch die Immunantwort von bivalenten und trivalenten Zusammensetzungen der nOPVs in Mäusen untersucht. Nachdem Antikörper gegen alle Poliovirus-Serotypen nachgewiesen werden konnten, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass ein Kombinationsimpfstoff einen breiten Schutz gegen alle Stämme ermöglichen kann. Die vielversprechenden Daten dieser Studie geben nun Hoffnung, mit den nOPVs1-3 endlich einen „Game Changer“ im Kampf gegen das Poliovirus gefunden zu haben. Somit steht dem neuen Ziel der WHO einer Eradikation des Virus bis 2026 vielleicht bald nichts mehr im Weg.