

bisherigen M2e-Antigens insofern verändert, dass dieses nunmehr aus mehreren Kopien des M2e-Antigens besteht und als chimäres Protein von dem Impfstamm produziert wird. Insgesamt wird von diesen Änderungen eine wesentliche Verbesserung der M2e-spezifischen Immunantwort erwartet, die in die Herstellung weiterer Varianten mit konservierten AI-Antigenen einfließen sollen.

Im Vorhaben konnte die erfolgreiche Vakzination von Küken mit dem konservierten AI-Virus Antigen M2e durch einen *Salmonella*-Impfstamm erstmals gezeigt werden. Die vakzinierten Küken bilden M2e-spezifische Antikörper. Die protektive Wirkung einer weiterentwickelten M2e-exprimierenden Impfstammvariante wird in Kürze untersucht. Darüber hinaus werden weitere *Salmonella*-Impfstammvarianten mit anderen konservierten AI-Virus Antigenen hergestellt und deren Schutzwirkung in Hühnern abgeklärt. Mit Hilfe der erzielten Daten soll ein neuartiges Impfantigen entwickelt werden, das mehrere konservierte Antigenstrukturen vom AI-Virus umfasst und, vermittelt durch einen immunogenen *Salmonella*-Impfstamm, eine Schutzwirkung in vakzinierten Tieren auslöst.

„Entwicklung innovativer Therapieverfahren für die Behandlung von Infektionen mit Influenzaviren“

„Development of innovative therapies for the treatment of infections with influenza viruses“

FKZ

28-1-32.005-06

Laufzeit

15.03.2007 – 15.03.2010

Projektnehmer/Institution

ViroLogik GmbH

Ansprechpartner

Prof. Dr. Schubert

Kooperationspartner

Friedrich-Loeffler-Institut

Kurzfassung der Ergebnisse

Im Rahmen des Forschungsvorhabens „Entwicklung innovativer Therapieverfahren für die Behandlung von Infektionen mit Influenzaviren“ wird der antivirale Effekt von Proteasom-inhibitoren (PIs) auf die Replikation von Influenza A Viren (IAV) untersucht und näher charakterisiert. In Zellkulturexperimenten wurde hierzu vor allem der bereits für onkologische Indikationen zugelassene PI Velcade™ (Bortezomib, PS-341) verwendet.

Erste Ergebnisse zeigen, dass Velcade™ eine antivirale Wirkung auf verschiedene IAV-Stämme ausübt, darunter auch ein hoch pathogenes H5N1 Isolat.

Unsere anfängliche Vermutung, dass die antivirale Wirkung auf einer Hemmung des Transkriptionsfaktors NF-κB beruht, hat sich nicht bestätigt. Die Behandlung von Zellen mit Velcade™ führte zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors und nachfolgend zu einer erhöhten Transkription von NF-κB-abhängigen und durch Interferon induzierten Genen. Diese

Ergebnisse lassen vermuten, dass PIs durch die Induktion einer IFN-abhängigen, antiviralen Immunantwort die Zelle in einen antiviralen Zustand überführt. Diese Hypothese konnten durch Experimente in IFN-defizienten Zellen untermauert werden, in denen die Behandlung mit Velcade™ keine Hemmung der viralen Replikation zur Folge hatte.

Die Untersuchung einer neuartigen, von uns entwickelten Klasse PIs zeigte im Tier- und Zellkulturmodell klare positive Resultate bezüglich der Anwendbarkeit unserer Entwicklungssubstanz bei IAV-Infektionen. Nach Vernebelung der Substanz zeigte sich eine deutliche antivirale Wirkung bei sehr guter Verträglichkeit. Der Abfall des Virustiters um log-Stufen wurde sowohl für aviäre (H7N7), als auch humane IAV-Stämme (H1N1) beobachtet. Dieser deutliche antivirale Effekt der Substanz konnte in infizierten Lungenepithelzellen bestätigt werden, wo die virale Replikation ebenfalls um log-Stufen sank. Wirksame Konzentrationen unserer Substanz bewirkten keine unspezifischen toxischen Effekte.

Innovatives Barriersystem gegen aviäre Influenza für die Freilandhaltung

Barrier system for avian influenza in free-range poultry farming

FKZ

28-1-32.004-06

Laufzeit

1. 12. 2007 – 31. 08. 2010

Projektnehmer/Institution

Martin-Luther-Universität, Halle (MLU),
Institut für Medizinische Mikrobiologie

Kooperationspartner

Bayerische Landesanstalt für
Landwirtschaft, (LfL)

Technische Universität München (TUM),
Lehrstuhl für Tierhygiene

Institut für Biologische Sicherheits-
forschung GmbH, Halle (IBS)

Ansprechpartner

Kekulé, A.

Haidn, B.

Bauer, J.

Kurzportrait

Im Zusammenhang mit dem Auftreten der hoch pathogenen aviären Influenza wurde 2005 in einigen europäischen Ländern die Stallpflicht für Geflügel angeordnet. Ziel dieser Maßnahme ist es, die Übertragung der Krankheit von Wildtieren auf das Nutzgeflügel zu unterbinden. Auf den ersten Blick scheint dies eine einfache und zielführende Lösung zu sein. Für die Freilandhaltung von Geflügel stellen sich jedoch aus betriebstechnischen, rechtlichen, ökonomischen und tierethischen Gründen erhebliche Probleme.

Im vorliegenden Projekt soll ein Barriersystem für die Freilandhaltung entwickelt werden, das den Eintrag von aviären Influenzaviren in Bestände von Nutzgeflügel weitestgehend verhindert. Das Barriersystem soll Kontakte mit Wildtieren und deren Ausscheidungen