

Übersetzungen von Zitaten der Originalarbeiten in der Studie

(mit DeepL pro; www.deepl.com)

Die Sammlung wird weiter vervollständigt.

Farbliche Hervorhebungen vom Original übernommen

=====

Studie zum Ursprung der Coronavirus-Pandemie

Inhaltsverzeichnis

1	Motivation und wesentliche Ergebnisse der Studie im Überblick	6
2	Zentrale Frage nach dem Ursprung der Coronavirus-Pandemie: Naturkatastrophe oder Laborunfall?	9
2.1	Die Wildtiermarkt-Theorie	10
2.2	Die Laborunfall-Theorie.....	18
3	Vorgeschichte der Coronavirus-Pandemie: Forschung und gentechnische Manipulation an Coronaviren von Fledermäusen im virologischen Institut in Wuhan, China	31
4	„Gain-of-function research“: Internationale Debatte um das Risiko von Forschung zur Manipulation von Viren im Hinblick auf höhere Übertragungsfähigkeit, Gefährlichkeit und Sterblichkeitsraten	51
5	Wie sicher sind Hochsicherheitslabore zur Forschung an gefährlichen Krankheitserregern?	74
6	Rolle der Wissenschaft im Zusammenhang mit der Frage nach dem Ursprung der Coronavirus-Pandemie	83
7	Quellenangaben.....	98

Seite 19ff der Studie

Die Washington Post, 14. April 2020

Nachrichten des Außenministeriums warnen vor Sicherheitsproblemen im Wuhan-Labor, das Fledermaus-Coronaviren untersucht

Josh Rogin

Zwei Jahre bevor die neue Coronavirus-Pandemie die Welt erschütterte, besuchten Beamte der US-Botschaft mehrmals eine chinesische Forschungseinrichtung in der Stadt Wuhan und schickten zwei offizielle Warnungen nach Washington über die unzureichende Sicherheit des Labors, das riskante Studien über Coronaviren von Fledermäusen durchführte. Die Nachrichten haben Diskussionen innerhalb der U.S.-Regierung angeheizt, ob dieses oder ein anderes Labor in Wuhan die Quelle des Virus war - auch wenn schlüssige Beweise noch nicht aufgetaucht sind.

Im Januar 2018 unternahm die US-Botschaft in Peking den ungewöhnlichen Schritt, wiederholt US Wissenschaftsdiplomaten zum Wuhan Institute of Virology (WIV) zu schicken, das 2015 Chinas erstes Labor wurde, das die höchste Stufe der internationalen Bioforschungssicherheit erreicht hat (bekannt als BSL-4). Über den letzten dieser Besuche, der am 27. März 2018 stattfand, gab die WIV am 27. März 2018 eine Pressemitteilung in englischer Sprache heraus.

Die US-Delegation wurde angeführt von Jamison Fouss, dem Generalkonsul in Wuhan, und Rick Switzer, Botschaftsrat für Umwelt, Wissenschaft, Technologie und Gesundheit. Letzte Woche löschte die WIV diese Erklärung von ihrer Website, obwohl sie weiterhin im Internet archiviert ist.

Was die US-Beamten während ihrer Besuche erfuhren, beunruhigte sie so sehr, dass sie zwei als "Sensitive But Unclassified" eingestufte diplomatische Nachrichten zurück nach Washington schickten. Die Nachrichten warnten vor Sicherheits- und Managementschwächen im WIV-Labor und schlugen mehr Aufmerksamkeit und Hilfe vor. Die erste Nachricht, die ich erhalten habe, warnt auch davor, dass die Arbeit des Labors an Fledermaus Coronaviren und deren mögliche Übertragung auf den Menschen das Risiko einer neuen SARS-ähnlichen Pandemie darstellte.

"Während der Interaktion mit Wissenschaftlern des WIV-Labors stellten sie fest, dass das neue Labor einen ernsthaften Mangel an entsprechend ausgebildeten Technikern und Forschern hat, um einen sicheren Betrieb dieses Hochsicherheitslabor zu betreiben", heißt es in der Nachricht vom 19. Januar 2018, das von zwei Beamten der Umwelta Abteilung der Botschaft verfasst wurde aus den Abteilungen Umwelt, Wissenschaft und Gesundheit der Botschaft, die sich mit den WIV-Wissenschaftlern trafen. (Das Außenministerium lehnte es ab, diese und andere Details der Geschichte zu kommentieren).

...

THE LANCET, BAND 395, AUSGABE 10225, S682, 29. FEBRUAR 2020

Li Wenliang

Andrew Green

Am 30. Dezember 2019 schickte Li Wenliang eine Nachricht an eine Gruppe von Ärztekollegen und warnte sie vor einem möglichen Ausbruch einer Krankheit, die dem schweren akuten respiratorischen Syndrom (SARS) ähnelte, in Wuhan, Provinz Hubei, China, wo er arbeitete. Als private Nachricht gedacht, ermutigte er sie, sich vor einer Infektion zu schützen. Tage später wurde

er zum Büro für öffentliche Sicherheit in Wuhan vorgeladen und gezwungen, eine Erklärung zu unterschreiben, in der er beschuldigt wurde, Falschaussagen gemacht zu haben, die die öffentliche Ordnung gestört hätten.

Der Augenarzt, der vor dem Ausbruch von COVID-19 warnte, in Beizhen, China, am 12. Oktober 1986 geboren, starb er nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 in Wuhan, China, am 7. Februar 2020 im Alter von 33 Jahren.

In der Tat war Li einer der ersten Menschen, die den Ausbruch der 2019 neuartigen Coronavirus Krankheit (COVID-19) in Wuhan, die sich inzwischen in 25 Ländern ausgebreitet hat, 1669 Menschen tötete und mehr als 51 800 Menschen infiziert hat (Stand: 16. Februar 2020). Nach der Unterzeichnung der Erklärung kehrte Li zur Arbeit zurück und infizierte sich mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), offenbar von einem Patienten. Sein Tod löste Empörung in China aus, wo die Bürger in Foren ihre Dankbarkeit für Li's engagierten Dienst an der Front zum Ausdruck brachten und die anfängliche Reaktion der Sicherheits- und Medizinbehörden in Wuhan wegen seiner Warnung kritisierten. In den Tagen vor seinem Tod, sagte Li: "Wenn die Beamten die Informationen über die Epidemie früher bekannt gegeben hätten, wäre es meiner Meinung nach viel besser gewesen", in einem Interview mit der New York Times. "Es sollte mehr Offenheit und Transparenz geben", sagte er.

Seite 32ff der Studie

Nature 503, Seiten 535-538 (2013), Veröffentlicht: 30. Oktober 2013

Isolierung und Charakterisierung eines Fledermaus SARS-ähnlichen Coronavirus, das den ACE2-Rezeptor nutzt

Xing-Yi Ge, Jia-Lu Li, Xing-Lou Yang, Aleksei A. Chmura, Guangjian Zhu, Jonathan H. Epstein, Jonna K. Mazet, Ben Hu, Wei Zhang, Cheng Peng, Yu-Ji Zhang, Chu-Ming Luo, Bing Tan, Ning Wang, Yan Zhu, Gary Cramer, Shu-Yi Zhang, Lin-Fa Wang, Peter Daszak & Zheng-Li Shi

Zugehörigkeiten

Zentrum für neu auftretende Infektionskrankheiten, State Key Laboratory of Virology,

Wuhan Institute of Virology of the Chinese Academy of Sciences, Wuhan,

430071, China

Xing-Yi Ge, Jia-Lu Li, Xing-Lou Yang, Ben Hu, Wei Zhang, Cheng Peng, Yu-Ji Zhang, Chu-Ming Luo, Bing Tan, Ning Wang, Yan Zhu & Zheng-Li Shi

EcoHealth Alliance, New York, 10001, New York, USA

Aleksei A. Chmura, Guangjian Zhu, Jonathan H. Epstein & Peter Daszak

One Health Institute, Schule für Veterinärmedizin, Universität von Kalifornien,

Davis, 95616, Kalifornien, USA

Jonna K. Mazet

CSIRO Australian Animal Health Laboratory, Geelong, 3220, Victoria,

Australien

Gary Crameri & Lin-Fa Wang

College of Life Sciences, East China Normal University, Shanghai 200062,

China

Shu-Yi Zhang

Programm für neu auftretende Infektionskrankheiten, Duke-NUS Graduate Medical School,

Singapur 169857

Lin-Fa Wang

Zusammenfassung

Die durch das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus (SARS-CoV) verursachte Pandemie von 2002 -3 war eines der bedeutendsten Ereignisse im Bereich der öffentlichen Gesundheit in der jüngeren Geschichte. Ein aktueller Ausbruch des Coronavirus des Mittleren Ostens deutet darauf hin, dass diese Gruppe von Viren weiterhin eine zentrale Bedrohung bleibt und dass ihre Verbreitung größer ist als bisher angenommen. Obwohl Fledermäuse als natürliche Reservoirs beider Viren vermutet werden, waren Versuche bisher erfolglos, das Vorläufervirus von SARS-CoV aus Fledermäusen zu isolieren. Diverse SARS-ähnliche Coronaviren (SL-CoVs) wurden inzwischen von Fledermäusen in China, Europa und Afrika gemeldet, aber keiner dieser Viren wird jedoch als direkter Vorläufer von SARS-CoV angesehen, da sie phylogenetisch nicht mit diesem Virus verwandt sind und ihre Spike-Proteine nicht in der Lage sind, das zelluläre Rezeptormolekül von SARS-CoV zu nutzen, das menschliche Angiotensin Converting Enzyme II (ACE2). Hier berichten wir über Ganzgenomsequenzen von zwei Fledermaus-Coronaviren aus chinesischen Hufeisennasen (Familie: Rhinolophidae) in Yunnan, China: RsSHC014 und Rs3367. Diese Viren sind viel enger mit SARS-CoV verwandt als alle bisher identifizierten Fledermaus-Coronaviren, insbesondere in der rezeptorbindenden Domäne des Spike-Proteins. Vor allem aber berichten wir über die erste nachgewiesene Isolierung eines lebenden SL-CoV (bat SL-CoV-WIV1) aus Fledermauskotproben in Vero E6-Zellen, das eine typische Coronavirus Morphologie, 99,9% Sequenzidentität zu Rs3367 aufweist und ACE2 von Menschen, Zibetkatzen und chinesische Hufeisenfledermäuse für den Zelleintritt. Vorläufige In-vitro-Tests zeigen, dass WIV1 auch einen breiten Speziesstropismus aufweist. Unsere Ergebnisse liefern den bisher stärksten Beweis dafür, dass chinesische Hufeisenfledermäuse natürliche Reservoirs von SARS-CoV sind und dass Zwischenwirte für eine direkte Infektion des Menschen durch einige Fledermaus-SL-CoVs nicht notwendig sind. Sie unterstreichen auch die Bedeutung Erreger-Entdeckungsprogrammen, die auf Hochrisiko-Wildtiergruppen in Hotspots als Strategie zur Pandemievorbereitung abzielen.

Hauptseite

Die Pandemie von SARS1 im Jahr 2002 -3 und das aktuelle Auftreten des Middle East Respiratory Syndroms (MERS-CoV) zeigen, dass CoVs eine erhebliche Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellen. Es wurde gezeigt, dass SARS-CoV das humane ACE2-Molekül als Eintrittsrezeptor nutzt. Dies wird als ein Kennzeichen für seine speziessübergreifende Übertragbarkeit angesehen. Die Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) im aminoterminalen Bereich (Aminosäuren 318 -510) des SARS-CoV-Spike (S)-Proteins ist direkt an der Bindung an ACE2 beteiligt. Doch trotz phylogenetischer Hinweise dass sich SARS-CoV aus Fledermaus-SL-CoVs entwickelt hat, weisen alle bisher identifizierten SL-CoVs große Sequenzunterschiede zu SARS-CoV in der RBD ihrer S-Proteine, einschließlich einer oder zwei Löschungen. **Das Ersetzen der RBD eines SL-CoV S-Proteins durch SARS-CoV S verlieh die Fähigkeit, menschliches ACE2 zu nutzen und sich effizient in Mäusen zu replizieren. Bis heute wurden jedoch keine SL-CoVs von Fledermäusen isoliert, und es wurde kein Wildtyp-SL-CoV mit Fledermaus-Ursprung gefunden, das ACE2 nutzt.**

Wir führten eine 12-monatige Längsschnittuntersuchung (April 2011 - September 2012) von SL-CoVs in einer Kolonie von *Rhinolophus sinicus* an einem einzigen Standort in Kunming, Provinz Yunnan, China. Insgesamt wurden 117 Analabstriche oder Kotproben von einzelnen Fledermäusen mit einer zuvor veröffentlichten Methode gesammelt. Eine einstufige Reverse Transkription (RT)-nested PCR wurde durchgeführt, um die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRP) Motive A und C zu amplifizieren, die bei Alphacoronaviren und Betacoronaviren konserviert sind.

Siebenundzwanzig der 117 Proben (23 %) wurden durch PCR als positiv eingestuft und anschließend durch Sequenzierung bestätigt. Die Speziesherkunft aller positiven Proben wurde als *R. sinicus* durch Cytochrom b-Sequenzanalyse bestätigt, wie zuvor beschrieben [16](#). Eine höhere Prävalenz wurde in Proben, die im Oktober gesammelt wurden (30 % im Jahr 2011 und 48,7 % im Jahr 2012), eine höhere Prävalenz beobachtet als in Proben, die vom April (7,1 % in 2011) oder Mai (7,4 % in 2012). Die Analyse der RBD-Sequenzen des S-Proteins zeigte das Vorhandensein von sieben verschiedenen Stämmen von SL-CoVs. Zusätzlich zu den RBD-Sequenzen, die eng mit bereits beschriebenen SL-CoVs (Rs672, Rf1 und HKU3) übereinstimmten, wurden zwei neue Stämme (bezeichnet als SL-CoV RsSHC014 und Rs3367) entdeckt. Ihre Genomsequenzen in voller Länge wurden bestimmt, und beide hatten eine Größe von 29.787 Basenpaaren (ohne den Poly(A)-Schwanz). Die gesamte Nukleotidsequenz-Identität dieser beiden Genome mit dem menschlichen SARS-CoV (Tor2-Stamm) liegt bei 95 % und damit höher als die zuvor für Fledermaus-SL-CoVs in China (88 -92%) oder Europa (76%). Höhere Sequenzidentitäten wurden auf der Protein-Ebene zwischen diesen neuen SL-CoVs und SARS-CoVs festgestellt. Zum Verständnis des evolutionären Ursprungs dieser beiden neuen SL-CoV-Stämme führten wir Rekombinationsanalysen mit dem Recombination Detection Program 4.0 Paket unter Verwendung der verfügbaren Genomsequenzen der Fledermaus-SL-CoV-Stämmen (Rf1, Rp3, Rs672, Rm1, HKU3 und BM48-31) und menschlichen und zibetischen repräsentativen SARS-CoV-Stämme (BJ01, SZ3, Tor2 und GZ02). Es wurden drei Bruchpunkte entdeckt mit starken P-Werten (<10⁻²⁰) erkannt und durch Ähnlichkeitsplot und Bootscan-Analyse unterstützt. Die Bruchpunkte befanden sich an den Nukleotiden 20.827, 26.553 und 28.685 im Rs3367 (und RsSHC014) Genom und generierten Rekombinationsfragmente, die die Nukleotide 20.827 -26.533 (5.727 Nukleotide) (einschließlich des partiellen offenen Leserahmens (ORF) 1b, der vollen Länge des S-, ORF3-, E- und partiellen M-Gen) und Nukleotide 26.534 -28.685 (2.133 Nukleotide) (einschließlich partiellem ORF M, voller Länge ORF6, ORF7, ORF8 und partielles N-Gen). Die phylogenetische Analyse unter Verwendung der Haupt- und Minor-Elternregionen legt nahe, dass Rs3367, oder RsSHC014, der Nachkomme einer Rekombination von Linien ist, die letztlich zu SARS-CoV und SL-CoV Rs672 führen.

Die auffälligsten Sequenzunterschiede zwischen diesen beiden neuen SL-CoVs und den zuvor identifizierten SL-CoVs liegen in den RBD-Regionen ihrer S-Proteine. Erstens haben sie eine höhere Aminosäuren-Sequenzidentität zu SARS-CoV (85 % und 96 % für RsSHC014 bzw. Rs3367). Zweitens

gibt es keine Löschungen und sie haben ein perfektes Sequenz-Alignment mit der SARS-CoV RBD-Region. Struktur- und Mutagenesestudien haben zuvor fünf Schlüsselreste identifiziert (Aminosäuren 442, 472, 479, 487 und 491) in der RBD des SARS-CoV S-Proteins identifiziert, die eine zentrale Rolle bei der Rezeptorbindung spielen. Obwohl alle fünf Reste im RsSHC014 S-Protein sich von denen des SARS-CoV unterscheiden, waren zwei der fünf Reste in der RBD von Rs3367 konserviert.

Trotz der rasanten Anhäufung von Fledermaus-CoV-Sequenzen im letzten Jahrzehnt gab es bisher keinen Bericht über eine erfolgreiche Virusisolierung. Wir versuchten die Isolierung aus SL-CoV PCR-positiven Proben. Unter Verwendung eines optimierten Protokolls und Vero E6-Zellen erhielten wir ein Isolat, das zytopathischen Effekt während der zweiten Blindpassage verursachte. Gereinigte Virionen zeigten typische Morphologie des Coronavirus unter dem Elektronenmikroskop. Sequenzanalyse mit einer sequenzunabhängigen Amplifikationsmethode zur Vermeidung von PCR-induzierter Kontamination zeigte, dass das Isolat nahezu identisch mit Rs3367 war, mit 99,9 % Nukleotid-Genom-Sequenzidentität und 100 % Aminosäuresequenzidentität für die S1-Region. Das neue Isolat wurde als SL-CoV-WIV1.

Um festzustellen, ob WIV1 ACE2 als zellulären Eintrittsrezeptor nutzen kann, führten wir Virusinfektionsstudien mit HeLa-Zellen, die ACE2 exprimieren oder nicht exprimieren, von Menschen, Zibetkatzen oder Chinesischen Hufeisenfledermäusen. Wir fanden heraus, dass WIV1 in der Lage ist, ACE2 von verschiedenen Ursprüngen als Eintrittsrezeptor zu nutzen und sich in den ACE2-exprimierenden Zellen effizient zu replizieren. Dies ist, unseres Wissens nach die erste Identifizierung eines Wildtyp-Fledermaus-SL-CoVs, das ACE2 als Eingangsrezeptor nutzen kann.

Um das artenübergreifende Übertragungspotenzial zu beurteilen, haben wir Infektionstests in Zelllinien einer Reihe von Spezies durchgeführt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Fledermaus-SL-CoV-WIV1 in menschlichem alveolärem Basalepithel (A549), Schweine-Niere 15 (PK-15) und Rhinolophus sinicus Niere (RSKT) Zelllinien wachsen, aber nicht in menschlicher Zervix (HeLa), Syrischer Goldhamsteriere (BHK21), Myotis davidii-Niere (BK), Myotis chinensis-Niere (MCKT), Roussetus leschenaulti-Niere (RLK) oder Pteropus alecto kidney (PaKi) Zelllinien. Real-time RT-PCR zeigte, dass WIV1 in A549-, PK-15- und RSKT-Zellen deutlich weniger effizient repliziert als in Vero E6-Zellen.

Um die Kreuzneutralisationsaktivität von humanen SARS-CoV-Seren gegen WIV1 zu beurteilen, führten wir Serumneutralisationstests mit neun rekonvaleszenten Seren von SARS-Patienten durch, die im Jahr 2003 gesammelt wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass sieben von ihnen in der Lage waren, 100 Gewebekultur-Infektionsdosis 50 (TCID50) WIV1 bei Verdünnungen von 1:10 bis 1:40 vollständig zu neutralisieren, was die enge Beziehung zwischen WIV1 und SARS-CoV bestätigt.

Unsere Ergebnisse haben wichtige Implikationen für die öffentliche Gesundheit. Erstens liefern sie den bisher deutlichsten Beweis, dass SARS-CoV von Fledermäusen stammt. Unsere frühere Arbeit lieferte den phylogenetischen Beweis dafür. Aber das Fehlen eines Isolats oder eines Beweises, dass Fledermaus-SL-CoVs natürlich menschliche Zellen infizieren können, ließ bisher Zweifel an dieser Hypothese aufkommen. Zweitens, die fehlende Fähigkeit von SL-CoVs, die ACE2-Rezeptoren zu nutzen, bisher als das Haupthindernis für ihre direkte Spillover auf den Menschen angesehen, was die Vermutung unterstützt, dass Zibetkatzen als Zwischenwirte für die SARS-CoV-Anpassung an die menschliche Übertragung während des SARS-Ausbruchs waren. Allerdings spricht die Fähigkeit von SL-CoV-WIV1, menschliches ACE2 zu nutzen, jedoch gegen die Notwendigkeit dieses Schrittes für SL-CoV-WIV1 und deutet darauf hin, dass eine direkte Fledermaus-zu-Mensch-Infektion ein plausibles Szenario für einige Fledermaus-SL-CoVs ist. Dies hat Auswirkungen auf Kontrollmaßnahmen im

Bereich der öffentlichen Gesundheit angesichts eines potenziellen Spillover von SARS-ähnlichen CoVs mit einer weiten geographischen Verbreitung.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Diversität der Fledermaus-CoVs wesentlich höher ist als bisher berichtet wurde. In dieser Studie konnten wir die Zirkulation von mindestens sieben verschiedenen Stämmen von SL-CoVs innerhalb einer einzigen Kolonie von *R. sinicus* während eines 12-monatigen Zeitraums nachweisen. Die hohe genetische Diversität von SL-CoVs innerhalb dieser Kolonie spiegelte sich in einer hohen phänotypischen Diversität in der unterschiedlichen Nutzung von ACE2 durch verschiedene Stämme wieder. Es wäre daher nicht überraschend, wenn weitere Überwachung eine große Vielfalt an Fledermaus-SL-CoVs aufdeckt, die in der Lage sind, ACE2 zu nutzen, von denen einige möglicherweise eine noch engere Homologie zu SARS-CoV aufweisen als SL-CoV-WIV1. Unsere Ergebnisse - zusätzlich zu MERS-CoV in einer saudi-arabischen Fledermaus und von Fledermaus-CoVs, die eng mit MERS-CoV verwandt sind, in China, Afrika, Europa und Nordamerika – legen nahe, dass Coronaviren nach wie vor eine erhebliche globale Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellen.

Schließlich zeigt diese Studie die Bedeutung von Programmen zur Entdeckung von Krankheitserregern in Wildtieren für die öffentliche Gesundheit, die auf Wildtiere abzielen, um die "bekannten Unbekannten" zu identifizieren - bisher unbekannte Virusstämme, die eng mit bekannten Krankheitserregern verwandt sind. Diese Programme, die auf bestimmte Hochrisikogruppen von Wildtiergruppen und Hotspots des Auftretens von Krankheiten konzentriert sind, können ein entscheidender Teil zukünftiger globaler Strategien sein, um das Auftreten von Pandemien vorherzusagen, um sich darauf vorzubereiten und sie zu verhindern.

Seite 35/36 von 105 Seiten der Studie

Diese Arbeit wurde u.a. durch Kollegen des "Wuhan Institute of Virology" wie folgt kommentiert [1.12]:

KOMMENTAR zu diesem Artikel in:

Virol. Sin. 28(6), 315 (2013), doi: 10.1007/s12250-013-3402-x.

Fledermäuse als tierisches Reservoir für das SARS-Coronavirus: Hypothese nach 10 Jahren Virusjagd bewiesen

Manli Wang , Zhihong Hu

Zugehörigkeit

Staatliches Schlüssellabor für Virologie, Wuhan Institut für Virologie, Chinesische Akademie der Wissenschaften,

Wuhan, 430071, China.

Zusammenfassung

Vor kurzem hat das Team unter der Leitung von Dr. Zhengli Shi vom Wuhan Institute of Virology, Chinesische Akademie der Wissenschaften und Dr. Peter Daszak von der Ecohealth Alliance SL-CoVs in chinesischen Hufeisenfledermäusen identifiziert, die zu 95 % mit dem menschlichen SARS-CoV identisch waren und in der Lage waren, den menschlichen Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)-Rezeptor zum Andocken und Eindringen zu nutzen. Bemerkenswert ist, dass sie das erste bekannte lebende Fledermaus-SL-CoV isolierten, das sich in menschlichen und verwandten Zellen repliziert. Ihre Ergebnisse sind ein klarer Beweis dafür, dass einige SL-CoVs, die in Fledermäusen zirkulieren, in der Lage sind, den Menschen zu infizieren und sich im Menschen zu replizieren (Ge X Y, et al., 2013). Das schwere akute Atemwegssyndrom (SARS) war die erste Pandemie des neuen Jahrtausends. Sie begann im November 2002 in Südchina und hatte sich über 33 Länder ausgebreitet, was zu 8096 Infektionen und 774 Todesfällen (Sterblichkeitsrate von 9,6 %), zusammen mit enormen wirtschaftlichen Verlusten. Der ätiologische Erreger von SARS wurde als ein neuartiges Coronavirus (SARS-CoV) identifiziert (Drosten C, et al., 2003; Ksiazek T G, et al., 2003). Allerdings bleibt der Ursprung von SARS-CoV jedoch rätselhaft. Obwohl zwar vermutet wird, dass Fledermäuse die natürlichen Reservoirs für SARS-CoV sind, war die Isolierung eines SARS-ähnlichen Virus (SL-CoV) aus Fledermäusen bisher erfolglos. Um den Ursprung des plötzlich auftretenden SARS-CoV zu ermitteln, wurden molekulare Epidemiologische Studien von verschiedenen Forschergruppen durchgeführt. Im Jahr 2003 isolierten Guan et al. SARS-CoVs von Himalaya-Palmzibetkatzen und zwei anderen Arten auf einem Lebendtiermarkt in Guangdong, China (Guan Y, et al, 2003). Das chinesische Konsortium für molekulare Epidemiologie von SARS schlug vor, dass die menschlichen SARS-CoV-Stämme der frühen Phase möglicherweise von Wildtieren stammen könnten (The Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium, 2004). Diese und andere Beweise legten nahe, dass Palmzibetkatzen die direkte Quelle waren, da die Isolate von Zibetkatzen hoch verwandt mit menschlichen Isolaten aus der SARS-Pandemie 2002-3 und 2003-4 waren (Guan Y, et al, 2013; Song H D, et al., 2005; Wang M, et al, 2005). Seit 2004 wurden SL-CoVs aus Fledermäusen identifiziert, darunter auch im Labor von Dr. Shi (Li W, 2005; Lau S K, et al, 2005). Diese Fledermaus-Isolate sind genetisch vielfältiger und haben eine Gesamt-Nukleotididentität von 88 % bis 92 % mit den SARSCoVs von Menschen oder Zibetkatzen, was zu der Hypothese führt, dass Fledermäuse die natürlichen Wirte von SARS-CoV sind. Allerdings gibt es noch einige fehlende Verbindungen zwischen bisher charakterisierten SL-CoVs von Fledermäusen und dem SARS-CoV, das die Ausbrüche von 2002-3 auslöste.

1) Obwohl die Genomsequenz insgesamt ähnlich ist, gibt es signifikante Unterschiede im Spike (S) Protein zwischen den bisher bekannten SL-CoVs und SARS-CoVs. Die Sequenzidentität von S1 sank auf 64 %, begleitet von Insertionen und (oder) Mutationen in dieser Region. S1 enthält die Rezeptorbindungsdomäne (RBD), die eine Schlüsselrolle bei der Rezeptorerkennung spielt und eine wesentliche Determinante des Wirtsbereichs und der speziesübergreifenden Infektion von SARSCoV. Es wurde vermutet, dass bisher bekannte Fledermaus-SL-CoV-Flecken nicht von Fledermäusen auf Zibetkatzen oder Menschen überspringen können, aufgrund der signifikanten Unterschiede zwischen ihren RBDs (Li F, 2013); 2) obwohl SL-CoVs aus verschiedenen Fledermausarten identifiziert wurden, ist die Isolierung eines lebenden SL-CoVs aus Fledermäusen nie gelungen; 3) kein natives SL-CoV aus Fledermäusen konnte ACE2 als Rezeptor nutzen und menschliche Zellen infizieren, nur wenn seine RBD durch das Gegenstück aus einem menschlichen SARS-CoV-Stamm ersetzt wird (Li W, et al, 2003; Becker M M, et al, 2008; Ren W, et al, 2008). Daher scheinen diese SL-CoVs unwahrscheinlich die unmittelbaren Vorläufer von Zibet- oder menschlichen SARS-CoVs zu sein (Li F, 2013).

Seite 42f

Nature (2015), doi:10.1038/nature.2015.18787

NATURE | NEWS

Gentechnisch verändertes Fledermausvirus entfacht Debatte über riskante Forschung

Das im Labor hergestellte, mit SARS verwandte Coronavirus kann menschliche Zellen infizieren.

Declan Butler

Ein Experiment, bei dem eine hybride Version eines Fledermaus-Coronavirus erzeugt wurde - eines, das mit dem Virus verwandt ist, das SARS (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom) verursacht - hat eine erneute Debatte darüber ausgelöst, ob die Entwicklung von Laborvarianten von Viren mit möglichem Pandemiepotenzial die Risiken wert ist.

In einem Artikel, der am 9. November in Nature Medicine veröffentlicht wurde, untersuchten Wissenschaftler ein Virus namens SHC014, das in Hufeisenfledermäusen in China vorkommt. Die Forscher kreierten ein chimärisches Virus, bestehend aus einem Oberflächenprotein von SHC014 und dem Rückgrat eines SARS-Virus, das so angepasst wurde, dass es in Mäusen wächst und die menschliche Krankheit nachahmt. Die Chimären infizierten menschliche Atemwegszellen - was beweist, dass das Oberflächenprotein von SHC014 die notwendige Struktur hat, um an einen Schlüsselrezeptor auf den Zellen zu binden und sie zu infizieren. Es verursachte auch Krankheiten bei Mäusen, tötete sie aber nicht.

Obwohl fast alle Coronaviren, die aus Fledermäusen isoliert wurden, nicht in der Lage waren, an den menschlichen Schlüsselrezeptor binden zu können, ist SHC014 nicht das erste, das dies kann. Im Jahr 2013 berichteten Forscher über diese Fähigkeit zum ersten Mal bei einem anderen Coronavirus, das aus der gleichen Fledermauspopulation isoliert wurde.

Die Ergebnisse bestärken den Verdacht, dass Fledermaus-Coronaviren die Menschen direkt infizieren können (und sich nicht erst in einem tierischen Zwischenwirt entwickeln müssen), häufiger vorkommen als bisher angenommen, sagen die Forscher.

Andere Virologen bezweifeln jedoch, dass die aus dem Experiment gewonnenen Informationen das potenzielle Risiko rechtfertigen. Obwohl das Ausmaß des Risikos schwer abzuschätzen ist, weist Simon Wain-Hobson, ein Virologe am Institut Pasteur in Paris, darauf hin, dass die Forscher ein neues Virus geschaffen haben, das in menschlichen Zellen "bemerkenswert gut wächst". "Wenn das Virus entkommen würde, könnte niemand die Flugbahn vorhersagen", sagt er.

Erschaffung einer Chimäre

Das Argument ist im Wesentlichen eine Wiederholung der Debatte darüber, ob Laborforschung erlaubt werden soll, die die Virulenz, die Ausbreitungsfähigkeit oder den Wirtsbereich von gefährlichen Krankheitserregern erhöht - was als "gain-of-function" Forschung bekannt ist. Im Oktober 2014 verhängte die US-Regierung ein Moratorium für die staatliche Finanzierung solcher Forschungen an den Viren, die SARS, Influenza und MERS hervorrufen (Middle East Respiratory Syndrome, eine tödliche Krankheit, die durch ein Virus verursacht wird, das sporadisch von Kamelen auf Menschen überspringt).

Die jüngste Studie war bereits im Gange, bevor das US-Moratorium begann, und die US National Institutes of Health (NIH) erlaubte die Fortsetzung der Studie, während sie von der Behörde geprüft wurde, sagt Ralph Baric, ein Forscher für Infektionskrankheiten an der Universität von North Carolina in Chapel Hill, einer der Mitautoren der Studie. Das NIH kam schließlich zu dem Schluss, dass die Arbeit nicht so riskant sei, dass sie unter das Moratorium falle, sagt er.

Aber Wain-Hobson missbilligt die Studie, weil sie, wie er sagt, wenig Nutzen bringt, und wenig über das Risiko aussagt, das das wilde SHC014-Virus in Fledermäusen für den Menschen darstellt.

Andere Experimente in der Studie zeigen, dass sich das Virus in wilden Fledermäusen weiterentwickeln müsste, um eine Bedrohung für den Menschen darzustellen - eine Veränderung, die vielleicht nie eintritt, obwohl sie nicht ausgeschlossen werden kann. Baric und sein Team rekonstruierten das Wildvirus aus seiner Genomsequenz und fanden heraus, dass es in menschlichen Zellkulturen schlecht wuchs und bei Mäusen keine nennenswerten Krankheiten verursachte.

"Die einzige Auswirkung dieser Arbeit ist die Schaffung eines neuen, nicht natürlichen Risikos im Labor", stimmt Richard Ebright zu. Richard Ebright, Molekularbiologe und Experte für biologische Verteidigung an der Rutgers University in Piscataway, New Jersey. Sowohl Ebright als auch Wain-Hobson gehören zu den langjährigen Kritikern der gain-of-Funktionsgewinn-Forschung.

In ihrem Papier räumen die Studienautoren auch ein, dass Geldgeber es sich in Zukunft zweimal überlegen könnten, ob sie solche Experimente in der Zukunft erlauben. "Wissenschaftliche Prüfungsgremien könnten ähnliche Studien, die chimäre Viren auf der Basis zirkulierender Stämme bauen, als zu riskant erachten", schreiben sie und fügen hinzu, dass eine Diskussion notwendig sei, ob diese Art von Studien mit chimären Viren eine weitere Untersuchung und den damit verbundenen Risiken rechtfertigt. "

Aber Baric und andere sagen, dass die Forschung auch Vorteile hat. Die Ergebnisse der Studie "verschieben dieses Virus von einem aufkommenden Krankheitserreger zu einer klaren und gegenwärtigen Gefahr", sagt Peter Daszak, Co-Autor der Studie 2013 mitverfasst hat. Daszak ist Präsident der EcoHealth Alliance, einem internationalen Netzwerk von Wissenschaftlern mit Hauptsitz in New York City, das Viren von Tieren und Menschen in den Brennpunkten neu auftretender Krankheiten rund um den Globus erprobt.

Studien, in denen Hybridviren in menschlichen Zellkulturen und Tiermodellen getestet werden, sind begrenzt in ihrer Aussagekraft über die Bedrohung durch ein Wildvirus, stimmt Daszak zu. Aber er argumentiert, dass sie helfen können aufzeigen, welche Erreger vorrangig erforscht werden sollten.

Ohne die Experimente, sagt Baric, würde das SHC014-Virus immer noch als keine Bedrohung angesehen werden. Zuvor waren Wissenschaftler aufgrund von molekularen Modellierungen und anderen Studien davon ausgegangen, dass es nicht in der Lage sein sollte, menschliche Zellen zu infizieren. Die neueste Arbeit zeigt, dass das Virus bereits kritische Barrieren überwunden hat, wie z. B. die Fähigkeit, sich an menschliche Rezeptoren zu heften und menschliche Atemwegszellen zu

infizieren, sagt er. "Ich glaube nicht, dass man das ignorieren kann." Er plant weitere Studien mit dem Virus in nicht-menschlichen Primaten, die möglicherweise Daten liefern, die für den Menschen relevanter sind.

Seite 51/2

Nature 486, 420-428 (2012)

Veröffentlicht: 02. Mai 2012

Die experimentelle Anpassung eines Influenza H5 HA verleiht einem respiratorischen Tröpfchenvirus Übertragung von reassortanten H5 HA/H1N1-Virus in Frettchen

Masaki Imai, Tokiko Watanabe, Masato Hatta, Subash C. Das, Makoto Ozawa, Kyoko Shinya, Gongxun Zhong, Anthony Hanson, Hiroaki Katsura, Shinji Watanabe, Chengjun Li, Eiryu Kawakami, Shinya Yamada, Maki Kiso, Yasuo Suzuki, Eileen A. Maher, Gabriele Neumann und Yoshihiro Kawaoka

Zusammenfassung

Hochpathogene Geflügelgrippe-A-Viren des Typs H5N1 infizieren gelegentlich Menschen, übertragen sich jedoch nicht effizient unter Menschen. Das virale Hämagglutinin (HA)-Protein ist eine bekannte Wirtsbereich-Determinante, da es die Bindung des Virus an wirtsspezifische zelluläre Rezeptoren vermittelt. Hier untersuchen wir die molekularen Veränderungen im HA, die es einem Virus vom Subtyp H5 HA ermöglichen würden, auf Säugetiere übertragbar zu sein. Wir identifizierten ein reassortiertes H5 HA/H1N1-Virus – einschließlich H5 HA (aus einem H5N1-Virus) mit vier Mutationen und den restlichen sieben Gensegmenten aus einem pandemischen H1N1-Virus von 2009 -, das in einem Frettchenmodell zur Tröpfchenübertragung fähig war. Das übertragbare H5-Reassortant-Virus bevorzugt Rezeptoren vom menschlichen Typ, replizierte effizient in Frettchen, verursachte Lungenläsionen und Gewichtsverlust, war aber nicht hochpathogen und verursachte keine Sterblichkeit. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass H5 HA in ein HA umgewandelt werden kann, das die effiziente virale Übertragbarkeit in Säugetiere unterstützt. Jedoch wissen wir nicht, ob die vier Mutationen im H5-HA, die hier identifiziert wurden, ein reines Geflügel-H5N1-Virus übertragbar machen würden. Die genetische Herkunft der verbleibenden sieben viralen Gensegmente kann ebenfalls entscheidend zur Übertragbarkeit in Säugetieren beitragen. Da sich die H5N1-Viren jedoch weiter entwickeln und Menschen infizieren, können rezeptorbindende Varianten von H5N1-Viren mit pandemischem Potenzial entstehen, einschließlich der hier getesteten Reassortanten zwischen Vogel und Mensch. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, Pandemien vorzubereiten, die durch Influenzaviren mit H5 HA verursacht werden, und helfen Personen, die Überwachungsmaßnahmen in Regionen mit zirkulierenden H5N1-Viren durchführen, helfen, Schlüssel-Rückstände zu erkennen, die das pandemische Potenzial von Isolaten vorhersagen, die die Entwicklung, Produktion und Verteilung von effektiven Gegenmaßnahmen informieren.

...

Seite 52

Science 336, Issue 6088, pp. 1534-1541, 22 Jun 2012:

DOI: 10.1126/science.1213362

WISSENSCHAFTSBERICHT

Luftgetragene Übertragung des Influenza A/H5N1-Virus zwischen Frettchen

Sander Herfst, Eefje J. A. Schrauwen, Martin Linster, Salin Chutinimitkul, Emmie de Wit, Vincent J. Munster, Erin M. Sorrell, Theo M. Bestebroer, David F. Burke, Derek J. Smith, Guus F. Rimmelzwaan, Albert D. M. E. Osterhaus, Ron A. M. Fouchier

Zusammenfassung

Das hochpathogene Geflügel-Influenzavirus A/H5N1 kann beim Menschen Morbidität und Mortalität verursachen, hat aber bisher nicht die Fähigkeit erworben, durch Aerosol oder Atemtropfen ("airborne transmission") zwischen Menschen übertragen zu werden. Um die Sorge zu zerstreuen, dass das Virus diese Fähigkeit unter natürlichen Bedingungen erwerben könnte, haben wir das A/H5N1-Virus durch zielgerichtete Mutagenese und anschließender serieller Passage in Frettchen modifiziert. Das gentechnisch veränderte A/H5N1-Virus erwarb während der Passage in Frettchen Mutationen und wurde schließlich in Frettchen über die Luft übertragbar. Keines der Empfängerfrettchen starb nach einer aerogenen Infektion mit den mutierten A/H5N1 Viren. Vier Aminosäure-Substitutionen im Wirtsrezeptor-bindenden Protein Hämagglutinin und eine im Polymerase-Komplexprotein basische Polymerase 2 waren ständig bei durch die Luft übertragenen Viren präsent. Die übertragbaren Viren waren empfindlich gegenüber dem antiviralen Medikament Oseltamivir und reagierten gut mit Antisera, die gegen H5-Influenza-Impfstämme hergestellt wurden. Daraus folgt, können Geflügel A/H5N1-Influenzaviren die Fähigkeit zur Übertragung über die Luft zwischen Säugetieren ohne Rekombination in einem Zwischenwirt übertragen werden und stellen daher ein Risiko für pandemische Influenza beim Menschen dar.

22. Oktober 2014

USA setzen riskante Krankheitsforschung aus

Regierung stellt Finanzierung von Gain-of-Function-Studien ein, die Viren gefährlicher machen. Eine Sicherheitsbewertung steht bevor.

Sara Reardon

Die US-Regierung hat am 17. Oktober viele Forscher überrascht, als sie ankündigte, dass sie die Finanzierung neuer Forschungen, die bestimmte Viren tödlicher oder übertragbarer machen, vorübergehend einzustellen. Das Büro für Wissenschafts- und Technologiepolitik des Weißen Hauses fordert zudem Forscher auf, die Forscher, die solche "gain-of-function"-Experimente an Influenza, schwerem akutem respiratorischem Syndrom (SARS) und dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS) durchführen, ihre Arbeit einzustellen, bis eine Risikobewertung abgeschlossen ist - was viele im Unklaren lässt, wie sie weiter vorgehen sollen.

"Ich denke, das sind wirklich ausgezeichnete Neuigkeiten", sagt Marc Lipsitch, ein Epidemiologe an der Harvard School of Public Health in Boston, Massachusetts, der seit langem eine bessere Aufsicht über die Gain-of-Function-Forschung fordert. "Ich denke, es ist gesunder Menschenverstand, zu überlegen, bevor man handelt."

Kritiker solcher Arbeiten argumentieren, dass sie unnötig gefährlich sind und das Risiko bergen, versehentlich Viren mit Pandemie-Potenzial freizusetzen - wie z.B. ein manipuliertes H5N1-Grippevirus, das sich leicht zwischen Frettchen ausbreitet, die die gleiche Luft atmen. Im Jahr 2012 veranlassten solche Bedenken eine globale Gruppe von Grippeforschern, die Gain-of-Function-Experimente für ein Jahr zu stoppen (siehe Nature <http://doi.org/wgx>; 2012). Die Debatte entbrannte im Juli erneut, nachdem eine Reihe von Laborunfällen mit falsch gehandhabten Erregern an den US Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Georgia, wieder auftauchten.

Der abrupte Schritt des Weißen Hauses scheint eine Reaktion auf die erneute Lobbyarbeit von gain-of-function-Kritikern, die diese Arbeit aussetzen wollten und anderen, die die Risiken und den Nutzen bewerten wollten, ohne die bestehende Forschung zu stören.

Arturo Casadevall, ein Mikrobiologe am Albert Einstein College of Medicine in New York City, nennt den Plan "eine reflexartige Reaktion". "Es gibt wirklich keine Beweise, dass diese Experimente tatsächlich ein so hohes Risiko darstellen", sagt er. "Viele von ihnen werden von sehr respektablen Labors durchgeführt, mit mit vielen Vorsichtsmaßnahmen."

Einige Forscher sind durch die Formulierung des Moratoriums verwirrt. Viren mutieren ständig, und Casadevall sagt, dass es schwierig ist, zu bestimmen, wie viel Mutation absichtlich von Wissenschaftlern herbeigeführt "vernünftigerweise zu erwarten" seien, um ein Virus gefährlicher zu machen - der Punkt, an dem, das Weiße Haus sagt, dass die Forschung aufhören muss

Die Regierung sagt, dass dieser Punkt für einzelne Förderungen in Gesprächen zwischen Förderern und Forschern festgelegt wird.

Eines der prominentesten Labors, das Gain-of-Function-Studien durchführt, wird von Yoshihiro Kawaoka, ein Grippeforscher an der Universität von Wisconsin-Madison, geführt. Im Jahr 2012 veröffentlichte Kawaoka eine umstrittene Arbeit, in der er über die Übertragung der manipulierten H5N1-Grippe zwischen Frettchen berichtet. Seitdem hat er ein H1N1-Grippevirus mit Genen erzeugt, die denen des Pandemiestamm von 1918 ähnelt, um zu zeigen, wie eine solch gefährliche Grippe entstehen könnte. Das manipulierte H1N1 war auf Säugetiere übertragbar und viel schädlicher als der natürliche Stamm.

Kawaoka sagt, dass er plant, der Anweisung des Weißen Hauses nachzukommen, die aktuelle Forschung zu stoppen, sobald er verstanden hat, welche seiner Projekte davon betroffen sind. "Ich hoffe, dass die Fragen offen und konstruktiv diskutiert werden können, damit wichtige Forschung nicht auf unbestimmte Zeit verzögert wird", sagt er. Aber es scheint, dass das Einfrieren langwierig sein könnte. Das Weiße Haus sagt, dass es auf Empfehlungen des US National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) und des National Research Council wartet, bevor es entscheidet, ob und wie das Verbot aufgehoben wird. Die Gruppen werden ihre Arbeit innerhalb eines Jahres abschließen. Bei Redaktionsschluss von Nature sollte das NSABB am 22. Oktober tagen, ihr erstes Treffen seit zwei Jahren. Lipsitch, der auf der Veranstaltung sprechen wird, sagt, dass er sich für die Entwicklung eines objektiven Risikobewertungsinstruments zur Bewertung einzelner Forschungsprojekte einsetzen wird. Insbesondere, sagt er, sollten Entscheidungsträger berücksichtigen, ob eine Funktionsgewinn-Studie einen Beitrag zu einem Ziel der öffentlichen Gesundheit leistet, wie z.B. die Prävention und Behandlung von Grippe, die sowohl das Risiko als auch die Verwendung von Geld, das für sicherere Forschung ausgegeben werden könnte, rechtfertigen könnte.

"Es wird eindeutig Fälle geben, in denen Funktionserweiterungsforschung notwendig und angemessen ist, und es gibt andere, wo das Gegenteil zutrifft", sagt Ian Lipkin, ein Virologe an der

Columbia University in New York City. Die Notwendigkeit, den Ebola-Ausbruch in Westafrika zu verstehen und seine Ausbreitung zu kontrollieren, unterstreicht die Bedeutung der Infektionsforschung - und auch die Regulierung dieser Arbeit, sagt Lipkin. Obwohl die öffentliche Sorge über die Übertragung von Ebola durch die Luft unbegründet ist, könnten Forscher ein Argument dafür liefern, die Notwendigkeit, zu bestimmen, wie sich das Virus in der Natur entwickeln könnte, indem man eine gefährlichere Version im Labor herstellt. "Ich denke, wir sollten eine Art von Richtlinien haben, bevor solche Experimente überhaupt vorgeschlagen werden", sagt Lipkin. Doch Ebola steht nicht auf der Liste der vom Weißen Haus geförderten Forschung und ein Sprecher sagt, dass es keine Pläne gibt, Ebola auf die Liste zu setzen.

Seite 61

Projekt-Informationen

2R01AI110964-06

Projektnummer: 2R01AI110964-06 Kontakt PI / Projektleiter: **DASZAK, PETER**

Titel: **VERSTÄNDNIS DES FLEDERMAUSRISIKOS** Awarddee Organization: ECOHEALTH ALLIANCE,

CORONAVIRUS-ENTSTEHUNG

Die Gesamtsumme der Projektfinanzierung für 6 Projekte beträgt \$3.748.715*.

* Nur NIH-, CDC- und FDA-Finanzierungsdaten.

...

Projekt-Informationen

2R01AI110964-06

Projektnummer: 2R01AI110964-06 Kontakt PI / Projektleiter: DASZAK, PETER

Titel: UNDERSTANDING THE RISK OF BAT Awarddee Organization: ECOHEALTH

CORONAVIRUS-ENTSTEHUNG

ALLIANZ, INC.

Zusammenfassender Text:

Projektzusammenfassung: Verstehen des Risikos des Auftretens von Fledermaus-Coronaviren
Neuartige zoonotische Fledermaus-Coronaviren stellen eine erhebliche Bedrohung für die globale Gesundheit und Lebensmittelsicherheit dar, da sie die Ursache für SARS in China im Jahr 2002, des aktuellen Ausbruchs von MERS und des neu aufgetretenen Swine Akute Diarrhöe-Syndrom in China wareb. In einem früheren R01-Projekt haben wir festgestellt, dass Fledermäuse in Südchina eine außergewöhnliche Vielfalt von SARSr-CoVs beherbergen, von denen einige menschliches ACE2 nutzen können, um in Zellen einzudringen, humanisierte Mausmodelle zu infizieren, die SARS-ähnliche Krankheiten hervorrufen, und sich den verfügbaren Therapien oder Impfstoffen entziehen.

Wir fanden heraus, dass Menschen, die in der Nähe von Fledermaushabitaten leben, die Hauptrisikogruppe für Spillover (Übertragungseffekte) sind, dass an einem Standort verschiedene SARSr-CoVs existieren, die jedes genetische Element des SARS-CoV-Genoms enthalten, und identifizierten serologische Beweise für eine menschliche Exposition für die in der Nähe lebenden Menschen. Diese Erkenntnisse haben zu 18 veröffentlichten, begutachteten Artikeln geführt, darunter zwei Artikel in Nature und eine Übersichtsarbeit in Cell. Dennoch bleiben wichtige Fragen über den Ursprung, die Vielfalt, die Fähigkeit, Krankheiten zu verursachen, und das Risiko der Ausbreitung dieser Viren offen. In dieser R01 Erneuerung werden wir diese Fragen durch **3 spezifische Ziele** angehen: Ziel 1. **Charakterisierung der Diversität und Verteilung von SARSr-CoVs mit hohem Spillover-Risiko in Fledermäusen in Südchina.** Wir werden phylogeographische und virale

Entdeckungskurven-Analysen nutzen, um zusätzliche Sammlungen von Fledermausproben und molekularem CoV-Screening zu planen, um Lücken in unseren bisherigen Proben zu schließen und natürliche SARSr-CoV-Diversität in Südchina zu charakterisieren. Wir werden Rezeptorbindungsdomänen (Spike-Proteine) sequenzieren, um die Viren mit dem höchsten Potenzial für Spillover, die wir in unsere experimentellen Untersuchungen einbeziehen werden (Ziel 3).

Ziel 2. Gemeinschaftliche, und klinikbasierte syndromische Überwachung zur Erfassung von SARSr-CoV-Spillover, Expositionswegen und mögliche Folgen für die öffentliche Gesundheit. Wir werden eine biologisch-verhaltensorientierte Verhaltensüberwachung in Hochrisikopopulationen mit bekanntem Fledermauskontakt in Gemeinden und Kliniken um

1) Risikofaktoren für den serologischen und PCR-Nachweis von Fledermaus-SARSr-CoVs zu identifizieren; &

2) mögliche gesundheitliche Auswirkungen einer SARSr-CoVs-Infektion bei Menschen zu beurteilen. Wir werden die Fledermaus-CoV-Serologie mit Daten zu Mensch-Wildtier-Kontakten und Exposition vergleichen, um die Risikofaktoren und gesundheitlichen Auswirkungen der SARSr-CoV-Übertragung zu quantifizieren. Ziel 3. In vitro und in vivo Charakterisierung von SARSr-CoV-Spillover-Risikos, gekoppelt mit räumlichen und phylogenetischen Analysen zur Identifizierung der Regionen und Viren, die für die öffentliche Gesundheit von Bedeutung sind. Wir werden S-Protein-Sequenzdaten, infektiöse Klontechnologie, in vitro- und in vivo-Infektionsexperimente und Analysen der Rezeptorbindung um die Hypothese zu testen, dass prozentuale Divergenzschwellen in S-Protein-Sequenzen das Spillover Potential vorhersagen. Wir werden diese Daten mit der Verteilung der Fledermauswirte, der viralen Diversität und Phylogenie, menschlichen Erhebungen zu Risikoverhalten und Krankheit sowie der Serologie kombinieren, um SARSr-CoV Spillover-Risiko-Hotspots in Südchina zu identifizieren. Zusammen werden diese Daten und Analysen für die zukünftige Entwicklung von Gesundheitsmaßnahmen und eine verbesserte Überwachung, um das Wiederauftreten von SARS oder das Auftreten eines neuen SARSr-CoV zu verhindern.

Erklärung zur Relevanz für die öffentliche Gesundheit:

Programmdirektor/Hauptforscher: Daszak, Peter Erneuerung: Verstehen des Risikos der Coronavirus-Entstehung bei Fledermäusen Projektbeschreibung Die meisten neu auftretenden Viren beim Menschen stammen von Wildtieren und stellen eine erhebliche Gefahr für die öffentliche Gesundheit und die Biosicherheit in den USA und weltweit dar, wie die SARS-Coronavirus-Pandemie 2002-03 gezeigt hat. Dieses Projekt versucht zu verstehen, welche Faktoren es den Coronaviren, einschließlich der nahen Verwandten von SARS, ermöglichen, sich zu entwickeln und in die menschliche Bevölkerung zu gelangen, indem die virale Vielfalt in ihren tierischen Reservoiren (Fledermäusen), die Untersuchung von Menschen, die in Hochrisiko-Gemeinden in China leben, auf Fledermaus-Coronavirus-Infektion und die Durchführung von Laborexperimenten zur Analyse und zu analysieren und vorherzusagen, welche neu entdeckten Viren die größte Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen.

Peter Daszak's EcoHealth Alliance hat fast \$40 Millionen an Pentagon-Unterstützung und Militarisierte Pandemie-Wissenschaft versteckt

Sam Husseini

"Pandemien sind wie Terroranschläge: Wir wissen ungefähr, woher sie kommen und was für sie verantwortlich ist, aber wir wissen nicht genau, wann die nächste eintreten wird. Sie müssen auf die gleiche Weise behandelt werden - indem man alle möglichen Quellen identifiziert und diese beseitigt bevor die nächste Pandemie ausbricht."

Diese Aussage wurde in der New York Times Anfang dieses Jahres von Peter Daszak geschrieben. Daszak ist der langjährige Präsident der EcoHealth Alliance, einer gemeinnützigen Organisation mit Sitz in New York, deren angeblicher Schwerpunkt die Pandemieprävention ist. Aber die EcoHealth Alliance, so stellt sich heraus, steht genau in vielerlei Hinsicht im Zentrum der COVID-19-Pandemie.

Die Pandemie in solch militarisierten Begriffen darzustellen, ist für Daszak ein Gemeinplatz. In einem von der Columbia University's School of International and Public Affairs am 7. Oktober organisierten Online-Vortrag präsentierte Daszak eine Folie mit dem Titel "Donald Rumsfeld's Prescient Speech":

"Es gibt known knowns; das sind Dinge, von denen wir wissen, dass wir sie wissen, und es gibt known unknowns; das heißt, es gibt Dinge, von denen wir wissen, dass wir sie nicht wissen. Aber es gibt auch unknown unknowns - es gibt Dinge, von denen wir nicht wissen, dass wir sie nicht wissen." (Dieses Rumsfeld Zitat stammt in der Tat aus einer Pressekonferenz).

In der anschließenden Online-Diskussion betonte Daszak die Parallelen zwischen seinem eigenen Kreuzzug und dem von Rumsfeld, denn, so Daszak, das "Potential für unbekannte Angriffe" sei "das gleiche für Viren".

Daszak fuhr dann mit einem nicht sehr subtilen Pitch für über eine Milliarde Dollar fort. Dieses Geld würde ein junges Virenjagd- und Überwachungsprojekt von ihm unterstützen, das Global Virome Projekt - ein "machbares Projekt", wie er versicherte - angesichts der Kosten der Pandemie für Regierungen und verschiedene Industrien.

Ebenfalls auf dem Video zu sehen war Jeffrey Sachs, Professor an der Columbia University. Sachs ist ehemaliger Sonderberater der UN, ehemaliger Leiter des Millennium Villages Project und wurde kürzlich zum Vorsitzenden der neu gegründeten EAT-Lancet-Kommission zur Pandemie ernannt. Im September ernannte Sachs' Kommission Daszak zum Leiter ihres Komitees über die Ursprünge der Pandemie. Daszak ist auch Mitglied des WHO-Komitees zur Untersuchung des Ursprungs der Pandemie. Er ist die einzige Person in beiden Ausschüssen. Diese Führungspositionen sind nicht der einzige Grund, warum Peter Daszak eine so zentrale Figur in der COVID-19-Pandemie ist. Seine Ernennung bestürzte viele, die wissen, dass Daszaks EcoHealth Alliance die Fledermaus-Coronavirus-Forschung finanziert hat, einschließlich der Virus Sammlung, am Wuhan Institute for Virology (WIV) und somit selbst direkt in den Ausbruch verwickelt sein könnte.

Daszak seinerseits hat wiederholt die Vorstellung zurückgewiesen, dass die Pandemie einen Ursprung im Labor haben könnte. Tatsächlich hat eine kürzliche FOIA-Anfrage der Transparenzgruppe U.S. Right To Know ergeben, dass Peter Daszak einen einflussreichen Brief mit mehreren Autoren verfasst hat, der am 18. Februar in der Zeitschrift Lancet erschienen ist. Dieser Brief tat die Hypothese der

Laborherkunft als "Verschwörungstheorie" ab. Daszak wurde enthüllt, den Brief so inszeniert zu haben, um "den Anschein einer politischen Aussage zu vermeiden."

...

Seite 65

Nature 503, 19 (07. November 2013), doi:10.1038/503019a

NATURE | NEWS

Gesetze zur Erreger-Forschung in Frage gestellt

Wissenschaftler befürchten, dass EU-Biosicherheitsregeln die Veröffentlichung von Arbeiten über Infektionskrankheiten erschweren könnten.

Declan Butler

Führende Virologen haben an den Präsidenten der Europäischen Kommission geschrieben, um ihn aufzufordern zu klären, wie die Gesetze zur Eindämmung der Verbreitung biologischer Waffen auf die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen über gefährliche Krankheitserreger gelten. Der Schritt der Europäischen Gesellschaft für Virologie (ESV) kommt, nachdem ein niederländisches Gericht im September eine Anordnung der Regierung bestätigte, dass Wissenschaftler, die Formen der H5N1-Vogelgrippe so manipuliert hatten, um sie zwischen Säugetieren übertragbar zu machen, eine Exportgenehmigung einholen müssen, bevor sie diese Arbeit veröffentlichen.

Der fünfseitige Brief der ESV an José Manuel Barroso, datiert auf den 16. Oktober, warnt, dass das Gerichtsurteil einen unerwünschten Präzedenzfall darstellt. H5N1 ist nur einer von mehr als 100 gefährlichen menschlichen, Tier- und Pflanzenkrankheitserregern und Toxinen, die unter die Exportkontrollgesetze der Europäischen Union (EU) aus dem Jahr 2009 fallen. Das bedeutet, so die Virologen, dass jeder EU-Wissenschaftler, der an einem der gelisteten Erreger arbeitet, gezwungen sein könnte, eine Exportgenehmigung zu beantragen, bevor er seine Forschung publiziert.

Sie schreiben, dass zur besseren Information von Gerichten und politischen Entscheidungsträgern über wissenschaftliche Fragen im Zusammenhang mit Biosicherheitsgesetzen, sollte die Europäische Kommission die Schaffung eines Äquivalents des US National Science Advisory Board for Biosecurity - ein unabhängiges Gremium in Bethesda, Maryland, anstreben, das in Fragen der Biosicherheit und Dual-Use-Forschung (Erkenntnisse, die für schädliche Zwecke verwendet werden könnten) berät.

Seite 66/7

NATURE | NEWS

Nature doi:10.1038/nature.2013.14429, 20. Dezember 2013

Wissenschaftler fordern dringende Gespräche über Mutanten-Grippe-

Forschung in Europa

Nutzen und Risiken der "gain-of-function"-Arbeit müssen bewertet werden, sagen sie.

Heidi Ledford

Eine Gruppe von über 50 Forschern hat die Europäische Kommission aufgefordert, ein wissenschaftliches Briefing über die Forschung zu halten, bei der Mikroben manipuliert werden, um sie tödlicher zu machen.

In einem Brief vom 18. Dezember an den Präsidenten der Europäischen Kommission, José Manuel Barroso, haben die Wissenschaftler - darunter auch Vertreter der gemeinnützigen Foundation for Vaccine Research in Washington DC - die Kommission gedrängt, das Briefing zu organisieren und die Risiken und den Nutzen einer solchen "gain-of-function"-Forschung zu bewerten.

Gain-of-function"-Forschung an hochpathogenen Mikroben mit pandemischem Potenzial hat globale Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit", sagt Ian Lipkin, ein Forscher für Infektionskrankheiten an der Columbia University in New York, der zu den Unterzeichnern des Briefes gehört. "Wir wollen nicht die gesamte Gain-of-Function-Forschung stoppen, sondern bitten darum, dass sich die Beteiligten treffen, um Richtlinien für die Durchführung festzulegen."

Die jüngste Kontroverse über Gain-of-Function-Studien begann im Jahr 2011, als Ron Fouchier, ein Virologe am Erasmus Medical Center in Rotterdam, Niederlande, versuchte, eine Studie zu veröffentlichen, in der beschrieben wurde, wie sein Team H5N1-Vogelgrippestämme entwickelt hatte, die Frettchen in separaten Käfigen über die Luft infizieren konnten. Vogelgrippe-Infektionen können für Menschen tödlich sein, aber derzeit zirkulierende Stämme des Virus sind spezifisch für Vögel und infizieren selten Säugetiere.

Befürworter der Arbeit sagen, dass sie Aufschluss darüber gibt, wie sich Vogelgrippestämme auf natürliche Weise entwickeln, um gefährlicher zu werden - Resultate, die sowohl für die Ergebnisse, die der Grippeüberwachung dienen könnten als auch für die Entwicklung von Impfstoffen und Medikamenten. Die Gegner sagen, dass die Arbeit zu riskant ist, weil sie eine tödliche Form der Grippe entwickeln, die aus Forschungseinrichtungen entweichen oder in den falschen Händen absichtlich freigesetzt werden könnte, um eine Pandemie auszulösen.

Im Oktober schrieb die Europäische Gesellschaft für Virologie (ESV) einen eigenen Brief an die Europäische Kommission, in dem sie ihre Besorgnis darüber zum Ausdruck brachte, dass die niederländische Regierung die europäischen Exportbestimmungen benutzte, um die Verbreitung von Fouchiers Forschungsergebnissen zu regulieren, und drängte ihn, eine Exportlizenz zu beantragen, um seine Studie in der Zeitschrift Science zu veröffentlichen. Dieser Ansatz,

sensible Forschung zu regulieren, sei unangemessen, argumentierte ESV-Präsident Giorgio Palù, ein Virologe an der Universität von Padua in Italien, im Namen der Gesellschaft. Der Brief forderte die Kommission dazu auf alternative Mittel zur Überwachung solcher Arbeiten zu evaluieren.

Obwohl die Erklärung von Wissenschaftlern und der Foundation for Vaccine Research vom 18. Dezember als Antwort auf den Brief der ESV vom Oktober formuliert ist, geht sie explizit nicht auf die Frage der Exportkontrollen ein; stattdessen argumentiert sie gegen einige der angeblichen Vorteile von Fouchiers Forschung. Die Arbeit hilft nicht bei der Entwicklung von Impfstoffen oder Medikamenten, sagt der Virologe Simon Wain-Hobson vom Institut Pasteur in Paris, Vorsitzender

der Stiftung und Mitverfasser des Briefes, zum Teil weil Grippeausbrüche unmöglich vorherzusagen sind. Er bestreitet auch die Behauptung, dass Viren, die denen aus Fouchiers Labor ähnlich sind, bereits im Feld auftauchen.

Palù sagt, dass der Brief von Wain-Hobson und den Unterzeichnern am Kern der Bedenken der ESV vorbeigeht.. "Wir wollen uns nicht in den wissenschaftlichen Streit einmischen", sagt Palù. "Unsere Absicht war nur zu sagen, dass die Exportgesetzgebung nicht der richtige Weg ist, mit dieser Forschung umzugehen."

Aber Wain-Hobson sagt, dass es für die Regulierungsbehörden wichtig ist, über die wissenschaftliche Debatte informiert zu sein. "Wir sind nicht gegen die Wissenschaft, und wir sind nicht gegen die Arbeit an tödlichen Krankheitserregern," erklärt er. "Aber das hier ist anders - diese Forschung schafft etwas Neues."

Und obwohl sich die meisten Diskussionen bisher auf die Grippe konzentriert haben, argumentiert Wain-Hobson, dass es für die Aufsichtsbehörden an der Zeit ist, an ähnliche Studien zu anderen Krankheitserregern zu denken. "Die Grippe war nur das Streichholz, das den Lauf des Schießpulvers ausgelöst hat", sagt er. "Diese Forschung läuft schon seit mehr als zehn Jahren - die Technologie ist jetzt mächtig."

...

Seite 68

Die Stiftung für Impfstoffforschung

ARBEITEN, UM DIE ZUKUNFT UNSERER KINDER ZU SICHERN

December 18,2013

Herr Jose Manuel Barroso

Präsident der Europäischen Kommission

Berlaymont-Gebäude

200 Rue de la Loi, 13th Floor

1049 Brüssel, Belgien

cc:

Frau Vivianc Reding, Vizepräsidentin der Europäischen Kommission

Frau Maire Geoghegan-Quinn, Kommissarin für Forschung, Innovation und Wissenschaft

Herr Tonio Borg, Kommissar für Gesundheit und Verbraucherpolitik

Herr Neven Mimica, Kommissar für Verbraucherschutz

ANTWORT AUF DEN BRIEF DER EUROPÄISCHEN GESELLSCHAFT FÜR VIROLOGIE
ZUR "GAIN-OF-FUNCTION" INFLUENZA-FORSCHUNG
UND
VORSCHLAG ZUR ORGANISATION EINES WISSENSCHAFTLICHEN BRIEFINGS
FÜR DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION &
EINE UMFASSENDE RISIKO-NUTZEN-BEWERTUNG DURCHZUFÜHREN

Sehr geehrter Herr Präsident Barroso,

Wir schreiben Ihnen im Namen der Foundation for Vaccine Research und der 56 unterzeichnenden Wissenschaftler, um unser Befremden über einen Brief zum Ausdruck zu bringen, der Ihnen kürzlich von der Europäischen Gesellschaft für Virologie (ESV) zugesandt wurde. Mehrere Mitglieder unserer Gruppe und die Unterzeichner sind Mitglieder der ESV.

Wir möchten einige der wissenschaftlichen Falschaussagen in diesem Brief korrigieren. Wir möchten außerdem vorschlagen: (1) ein wissenschaftliches Briefing für die Europäische Kommission über die sogenannte "gain-of-function"-Forschung, besser definiert als Forschung zur Erhöhung der Pathogenität, der Übertragbarkeit oder zur Veränderung des Wirtsspektrums von hochpathogenen Mikroben mit pandemischem Potenzial, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Influenza-A-Viren wie H5NI und H7N9, und (2) Berücksichtigung einer umfassenden Risiko-Nutzen-Bewertung dieser Art von Forschung. Es ist überfällig, dass die Risiken, die mit der gain-of-function-Forschung verbunden sind, rigoros bewertet und quantifiziert werden. Forscher stehen bereit, um gain-of-function-Experimenten mit dem SARS-Coronavirus und einer Reihe anderer Mikroben mit Pandemiepotenzial durchzuführen.

Falsche Behauptungen

Wir möchte die irreführenden wissenschaftlichen Aussagen im Brief von ESV vom 16. Oktober entkräften über die EU-Gesetze, Regeln und Vorschriften für die Einreichung von Manuskripten bei internationalen wissenschaftlichen Journalen, insbesondere die Notwendigkeit von Exportlizenzen für Arbeiten, die die Ergebnisse von sogenannten "gain-of-function" Übertragungsexperimenten mit hochpathogenen Vogelgrippe-Viren des Typs H5NI, die von Dr. Ron Fouchier am Erasmus Medical Center in Rotterdam (/) durchgeführt werden.

Wir nehmen keine Stellung zur Frage der Exportlizenzen, obwohl wir die Bedenken der niederländischen Regierung verstehen. In Bezug auf die wissenschaftlichen Falschaussagen im ESV-Brief nehmen wir insbesondere eine Ausnahme zu dem folgenden Satz:

"Es muss jedoch erwähnt werden, dass in diesem speziellen **Fall der "gain-of-function" genutzt wurde, um zu reproduzieren, was die Natur bereits selektiert hat** (wie durch Sequenzierung von

Feldmutanten gezeigt), mit der der Variation, dass das Ziel der Studie war, die biologische Evolution vorherzusagen/vorwegzunehmen und kritische Informationen zu erhalten, um präventive und therapeutische Maßnahmen zu spezifizieren, z. B. die verbesserte Überwachung und die angemessene Bewertung von Kandidaten für Impfstoffe und Medikamente."

Zuerst die Aussage, dass gain-of-function verwendet wurde, um zu reproduzieren, was die Natur bereits selektiert hat", ist falsch. Die Natur hat noch kein H5NI-Virus selektiert, das leicht zwischen Säugetieren übertragbar ist. Hochpathogene aviäre Influenzaviren des Typs H5N1 werden primär zwischen Vögeln übertragen, nicht zwischen Säugetieren, und werden, wenn überhaupt, nur ineffizient zwischen Menschen übertragen.

Fouchier et al. schufen neuartige mutierte Stämme von H5NI-Viren, die sich genetisch von allen bekannten, in der Natur vorkommenden H5NI-Virenstämmen unterscheiden und die, was wichtig ist, eine spezifische Eigenschaft haben, die sie gefährlicher machen als alle bekannten natürlichen H5NI-Viren, d. h., sie werden effizient zwischen Säugetieren über Atemtröpfchen übertragen werden. Unter Verwendung von Frettchen, dem bevorzugten Tiermodell für die Forschung mit Influenza A Viren, nutzten Fouchier und Kollegen Labortechniken, die es in der Natur nicht gibt, insbesondere die laborgesteuerte, sogenannte "forcierte Evolution", um zu sehen, "was es braucht", damit H5NI-Viren über den Aerosolweg übertragbar werden. Natürlich vorkommende H5NI-Viren sind für den Menschen hochvirulent - sie töten bis zu 60 % der Menschen mit bekannten Infektionen - aber sie sind nicht ohne weiteres zwischen Säugetieren übertragbar, auch nicht zwischen Menschen. Der einzige Zweck der fraglichen Experimente war es, H5NI-Viren zu erzeugen, die zwischen Säugetieren so leicht übertragen werden können wie die saisonale Grippe über Tröpfcheninfektion, d.h. durch Husten oder Niesen.

Trotz intensiver Feldüberwachung durch nationale Gesundheitsbehörden, staatliche Agenturen, lokalen und regionalen Krankheitsüberwachungsnetzwerken in Südostasien und anderswo über einen Zeitraum von 16 Jahren gibt es keine Hinweise darauf, dass effiziente, für Säugetiere übertragbare H5NI-Viren jemals auf natürliche Weise in der freien Natur entstanden sind.

Es ist richtig, dass einige einzelne Mutationen und eine Untergruppe von Mutationen, die in den letzten Jahren identifiziert wurden und die von Fouchier et al. nach wiederholter Übertragung von H5NI-Viren zwischen Frettchen in der Natur gefunden wurden, diese Mutationen in verschiedenen genetischen Hintergründen nicht ausreichen, um eine effiziente Bindung an Säugetierrezeptoren zu bewirken. Zusätzliche Mutationen sind notwendig

(2). Der einzige eindeutige Weg, um herauszufinden, ob ein Feldisolat zur Aerosolübertragung zwischen Frettchen geeignet ist, ist die Durchführung eines Übertragungsexperiments. Außerdem ist unbekannt, ob die Ergebnisse solcher Experimente auf den Menschen übertragen werden können. Das Kartieren von Mutationen ist nicht ein Ersatz-Marker für die Übertragung. Summarisch ist die Aussage, dass "gain-of-function" verwendet wurde, um zu reproduzieren, „was die Natur bereits selektiert hat (wie durch die Sequenzierung von Feldmutanten bewiesen)" einfach unwahr ist.

Zweitens gibt es keine zwingenden Beweise oder wissenschaftliche Grundlage für die Behauptung, dass die gain-of-function Forschung, die von Fouchier et al. durchgeführt wurde - oder in der Tat von irgendeiner anderen Gruppe (3.4) - uns helfen kann, "biologische Evolution vorherzusagen oder zu antizipieren und uns mit kritischen Informationen versorgen, um präventive und therapeutische Maßnahmen zu spezifizieren, z.B. die verbesserte Überwachung und angemessene Bewertung von Kandidatenimpfstoffen und Medikamenten."

Angesichts der höchst unvorhersehbaren Natur von Influenzaviren ist es nicht möglich, biologische Entwicklungen mit Sicherheit vorherzusagen oder zu antizipieren und damit den nächsten Grippeausbruch vorherzusagen (5-13). In der Tat ist die Erfolgsbilanz in diesem Bereich extrem schlecht. Evolutionsdruck führt zu einer Vielzahl von "Sortierungs- und Mutationsereignissen, die keinem Karriereweg folgen und die sich nicht vorhersagen oder mit einem bestimmten Ergebnis in einer Population in Verbindung bringen lassen (11,14). Das experimentelle Design dieser Influenza-Gain-of-Function-Experimente ist so angelegt, dass das Ergebnis stark vom Experimentator beeinflusst wird. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, die Natur vorherzusehen, in der Tat sehr gering

Drittens gibt es keine wissenschaftliche Grundlage für die Behauptung, dass die Gain-of-Function-Forschung zur Entwicklung wirksamerer Impfstoffe führen könnte, ein Hauptargument der Befürworter der Gain-of-Function-Forschung, indem sie "kritische Informationen" liefert zur Entwicklung wirksamerer Impfstoffe

Eine solche Behauptung verkennt die Komplexität der Entwicklung von Grippeimpfstoffen (14). Gain-of-function-Studien mit hochpathogenen Vogelgrippe-H5N1-Viren, die in Europa, Nordamerika und Asien durchgeführt wurden, haben bisher nichts zur Entwicklung von neuen Impfstoffen oder prophylaktischen Maßnahmen beigetragen. Die Wahl des H5N1-Virus, mit dem ein Impfstoff hergestellt werden soll, basiert auf Immunogenität, nicht auf Virulenz. Die Impfstoffentwickler benötigen den aktuellen H5N1 Pandemiestamm, der sich gerade ausbreitet, um diese Auswahl zu treffen, und nicht einen, der durch gain-of-function-Experimenten erzeugt wurde. Influenza-Impfstoffe werden seit vielen Jahrzehnten auf der Grundlage der Isolierung eines Virus mit einem bestimmten Pandemie-Potenzial oder einer saisonalen Prävalenz hergestellt. Es war bisher notwendig, gegen jedes Influenzavirus, das im Verdacht steht, eine pandemische oder saisonale Bedrohung darzustellen, einen neuen Impfstoff zu produzieren unabhängig von der Struktur des viralen Hämagglutinins oder nachgewiesener Mutationen in seiner Aminosäuresequenz. Außerdem ist es unwahrscheinlich, dass ein Hersteller die Produktion eines epidemischen Impfstoffs beginnen würde, ohne mit Sicherheit zu wissen, welcher Stamm verwendet werden soll. In diesem Zusammenhang ist es schwierig zu erkennen, wie die gain-of-function-Forschung zu effektiveren Impfstoffen führen kann. zumindest in der nahen Zukunft.

Viertens: Es gibt wenig Beweise für die Behauptung, dass die Funktionserweiterungsforschung „kritische Informationen für die richtige Bewertung von Medikamentenkandidaten liefern kann.“ Unsere 25-jährige Erfahrung mit HIV-1, einem weiteren Virus mit hoher Mutationsneigung, hat uns gelehrt, dass die einzige Möglichkeit, die Wirksamkeit von antiviralen Wirkstoffkandidaten für RNA-Viren zu bewerten, die Durchführung klinischer Studien ist. Sollte jemals eine H5N1-Grippe eine Pandemie auslösen, könnten wir nur hoffen, dass der Stamm auf einige der bestehenden Anti-Grippe-Medikamente anspricht. Es würde mehrere Jahre dauern, ein neues antivirales Medikament zu evaluieren und auf den Markt zu bringen.

Zusammengenommen sind diese kühnen, aber irreführenden Behauptungen der European Gesellschaft für Virologie Behauptungen, die bereits wiederholt widerlegt wurden (14,15). Diese falschen Behauptungen schwächen ihre Argumente und sollten korrigiert werden.

Die Macht der synthetischen Biologie hat in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit erhalten. Synthetische Biologen versuchen nicht absichtlich, die Gefährlichkeit von Krankheitserregern, Toxinen oder der Umwelt, in der wir leben, zu erhöhen. Es wäre höchst bedenklich, wenn sie es täten. Im Gegensatz dazu sind die Influenza-Gain-of-Function-Übertragungsexperimente, die von

Fouchier et al. durchgeführt wurden, bemerkenswert dafür, dass sie absichtlich einen Erreger für die Menschheit gefährlich machen. Um solche Experimente zu rechtfertigen, muss es einen außerordentlichen praktischen Nutzen geben, der das Risiko einer versehentlichen Freisetzung überwiegt.

Trotz signifikanter Verbesserungen der Sicherheitsbedingungen in Forschungslabors im letzten Jahrzehnt gibt es kein "Null-Risiko". In diesem Zusammenhang ist das Potenzial für eine versehentliche Freisetzung eines gefährlichen Krankheitserregers real und nicht hypothetisch, wie die alarmierende Zunahme der Anzahl potenzieller und tatsächlicher Freisetzungseignisse in Laboratorien, die mit hochgefährlichen Krankheitserregern arbeiten (16). Die Anzahl der potenziellen und tatsächlichen Freisetzungseignisse in Europa wurde nicht erfasst.

Allerdings haben die United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zwischen 2003 und 2009 (CDC) 395 potenzielle Freisetzungen im Inland in Laboratorien, die mit hochgefährlichen Pathogenen arbeiten, verzeichnet.(17) In Asien wurden im Jahr 2003 drei Fälle von SARS-Infektionen in Laboratorien gemeldet, einer in Singapur, einer in Taiwan und einer in Peking (IH-20). Diese im Labor erworbenen Infektionen traten auf, nachdem die WHO das Ende des SARS-Ausbruchs erklärt hatte. Außerdem haben sich die Pekinger SARS-Infektionen über das Labor hinaus in die Gesellschaft verbreitet, bevor die Infektionen entdeckt und gestoppt wurden.

Auch in Hochsicherheitslaboratorien kommt es zu Unfällen. Die versehentliche Freisetzung selbst eines abgeschwächten Virusstammes kann globale Folgen haben. Wir brauchen nicht weiter zu schauen als bis zum Wiederauftauchen des H1N1 Influenza-Virus im Jahr 1977, nach einer 20-jährigen Pause. Die meisten Wissenschaftler, die den Ausbruch von 1977 untersucht haben, kamen zu dem Schluss, dass das Wiederauftreten das Ergebnis einer versehentlichen Freisetzung aus einer Laborquelle (21), höchstwahrscheinlich aus einem Labor in der ehemaligen Sowjetunion das an einem abgeschwächten Lebendimpfstoff gegen das H1NI-Virus arbeitete. Obwohl es sich bei dem Virus um einen abgeschwächten Stamm handelte, war er aber dennoch hochgradig übertragbar und verursachte eine, wenn auch milde, Epidemie.

Aus diesem Grunde geht es vor allem um die Sicherheit der Gain-of-Function-Forschung und die Folgen einer versehentlichen Freisetzung. Wir befinden uns in einer Situation, in der die Wahrscheinlichkeiten eines Laborunfalls, der zu einer globalen Ausbreitung eines entkommenen mutierten Virus führt, gering, aber endlich ist, während die Auswirkungen einer globalen Ausbreitung katastrophal sein könnten. Viele andere Arten der Forschung über die Biologie von Influenzaviren sind möglich, die wichtige wissenschaftliche Informationen liefern könnten, ohne ein Virus zu erzeugen, das fähig wäre, in Säugetiere übertragen werden zu können - also ohne das Risiko, das mit den Experimenten von Touchier et al. Im Gegensatz zu den erheblichen Risiken der Gain-of-Function-Forschung ist der Nutzen einer solchen Forschung bestenfalls hypothetisch. In der allgemeinen Bevölkerung gibt es wenig bis gar keine Immunität gegen das H5N1-Virus und keine gegen das H7N9-Virus, das Anfang dieses Jahres in China entdeckt wurde. Außerdem sind nur begrenzte Mengen an 115N1-Impfstoffen verfügbar und gelagert (Impfstoffe, die möglicherweise nicht gut passen), und es gibt keinen zugelassenen H7N9-Impfstoff. Infolgedessen kann die versehentliche oder absichtliche Freisetzung eines künstlichen, im Labor erzeugten, für den Menschen übertragbaren H5NI oder H7N9-Virus in die Bevölkerung schwierig oder unmöglich einzudämmen sein. Es gibt nur wenige Situationen, in denen ein kleines, aber begrenztes Risiko im Falle einer versehentlichen Freisetzung so weitreichende Folgen haben könnte.

Vorschläge

1. Ein wissenschaftliches Briefing für die Europäische Kommission

Nach der Kontroverse um H5N1 und jetzt H7N9 (22) - ist die Gain-of-Function-Forschung ein komplexes wissenschaftliches Thema, und da die Folgen einer versehentlichen Freisetzung die gesamte Bevölkerung der Europäischen Union betreffen, möchten wir vorschlagen, ein wissenschaftliches Briefing für die Europäische Kommission zu organisieren.

Ein solches Briefing könnte in relativ kurzer Zeit erstellt werden. Der Zweck des Briefings wäre es, die Kommissar*innen und ihre Mitarbeiter*innen - und, falls gewünscht, die Mitglieder des Europäischen Parlaments - über Gain-of-Function-Forschung zu informieren und Argumente für und gegen die Forschung zu präsentieren. Angesichts dieser Informationen wären die Kommissare und Mitglieder des Europäischen Parlaments in einer besseren Position, um zu entscheiden, ob die Risiken durch den potenziellen Nutzen aufgewogen werden, z.B. bei der Vorhersage einer Pandemie oder der Entwicklung wirksamer Impfstoffe. Die National Academy of Sciences in Washington wird sich demnächst in einem Symposium diese Themen diskutieren. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass die europäischen Stimmen gehört werden und dass Europäer an dieser Debatte teilnehmen. In der Tat gibt es eine Gelegenheit für Europa, die Führung in dieser Frage zu übernehmen.

Die Foundation for Vaccine Research hat die Erfahrung und das Fachwissen, um ein solches Briefing, als einer der Organisator*innen und die treibende Kraft hinter einem 2-tägigen internationalen Symposium, "H5N1 Research: Biosafety, Biosecurity and Bioethics", das in der Royal Society in London am April 3-4, 2012 stattfand. Das Symposium war für die Öffentlichkeit zugänglich und wurde live im Internet übertragen. Es war die erste und die bisher "größte" organisierte Tagung zu diesem Thema. Wir würden uns freuen, wenn wir im Anschluss einen detaillierten Vorschlag erhielten, wie ein solches wissenschaftliches Briefing für die Europäische Kommission organisiert werden könnte.

2. Eine umfassende Risiko-Nutzen-Bewertung der Gain-of-Function-Forschung

Trotz der seit zwei Jahren andauernden Kontroverse um die Gain-of-Function-Forschung und dem Fehlen eines wissenschaftlichen Konsens, haben wir immer noch keine umfassende Risiko-Nutzen-Analyse, wie wir sie uns für ein so wichtiges Thema erhofft hätten. Viele Organisationen, Gruppierungen und Einzelpersonen in Europa und den Vereinigten Staaten, darunter auch die Zeitschrift Nature, haben eine unabhängige Nutzen-Risiko-Bewertung gefordert, aber bisher ohne Erfolg (9.23). Eine gründliche, umfassende Risiko-Nutzen-Bewertung könnte dabei helfen, festzustellen, ob die einzigartigen Risiken für das menschliche Leben, die durch diese Art von Experimenten entstehen, aufgewogen werden für Nutzen der öffentlichen Gesundheit, die nicht durch alternative, sichere wissenschaftliche Ansätze erreicht werden könnte. Da sich die Wissenschaftler über die wissenschaftlichen Kosten der Gain-of-Function-Forschung nicht einig sind, ist es schwierig, den Nutzen zu quantifizieren. Der Nutzen kann jedoch quantifiziert werden, wie in mehreren Vorstudien vorgeschlagen wurde (24-28). Eine umfassende Risikobewertung würde in der Lage sein, die Risiken einer Freisetzung eines mutierten Virus in die Gemeinschaft zu quantifizieren in Bezug auf den Verlust von Menschenleben, die Kosten für die Gesundheitssysteme, die finanziellen und sozioökonomischen Kosten und die Haftungskosten. Dieses sind von Menschen gemachte Viren, und die Haftung wird zu einem neuen Thema, die im Falle einer natürlich auftretenden Epidemie nicht vorhanden ist.

Angesichts Ihrer Position als Präsident der Europäischen Kommission, der kombinierten Erfahrung und des Fachwissens der Kommissare und ihrer Mitarbeiter sowie der Ihnen zur Verfügung stehenden Ressourcen könnte die Kommission einen wichtigen und unmittelbaren Beitrag leisten, indem sie eine rigorose, umfassende Nutzen-Risiko-Bewertung der Gain-of-Function-Forschung fordert, um die Entscheidungsträger in Europa und weltweit zu informieren. Wir haben die

Durchführbarkeit einer solchen Bewertung untersucht und wir würden uns freuen, mit Ihren Mitarbeitern einen Vorschlag zu machen, wie eine solche Bewertung durchgeführt werden könnte.

Nächste Schritte

Wir würden uns geehrt fühlen, direkt mit dem Science Commissioner Maire Geoghegan-Quinn und ihren Mitarbeitern zu besprechen, wie ein wissenschaftliches Briefing für die Europäische Kommission kurzfristig organisiert werden könnte, sowie wie eine umfassende Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt werden könnte.

Wir freuen uns darauf, von Ihnen zu hören.

Mit freundlichen Grüßen,

Professor Simon Wain-Hobson, D.Phil.
Chief, Molecular Retrovirology Unit
Department of Virology
Institut Pasteur, Paris
PVR Board Chair

Seite 74

Nature 510, 443 (26. Juni 2014), doi:10.1038/510443a

NATURE | EDITORIAL

Biosicherheit in der Schwebel

Ein Unfall mit Milzbrand zeigt, dass Erregerforschung immer ein Risiko der Freisetzung birgt – und unterstreicht die Notwendigkeit einer strengen Prüfung von Gain-of-Function-Grippestudien.

Die Nachricht von einem Unfall mit lebenden Anthrax-Bakterien in den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, Georgia, ist beunruhigend. Etwa 84 Mitarbeiter wurden in drei CDC-Labors möglicherweise dem tödlichen Ames-Stamm ausgesetzt. Aber der Vorfall wird noch viel weitreichendere Auswirkungen haben: Er zeigt die Risiken auf, die mit der derzeitigen Ausbreitung von Biocontainment-Laboren und der Arbeit an gefährlichen Krankheitserregern besteht. Wenn ein Unfall bei der CDC passieren kann, dann kann er überall passieren.

Details sind spärlich, aber es scheint, dass der Milzbrand in einem Hochsicherheitslabor der Biosicherheitsstufe 3 (BSL-3) inaktiviert wurde, damit es in den drei BSL-2-Laboren untersucht werden konnte. Aber lebende Bakterien überlebten den Inaktivierungsschritt und wurden nicht

entdeckt, bevor die Proben verschickt wurden. Die CDC schätzt das Risiko, dass die exponierten Arbeiter infiziert wurden, als gering ein, und allen wurden schützende Antibiotika angeboten.

Solche Laborunfälle sind glücklicherweise nicht alltäglich. Eine CDC-Analyse aus dem Jahr 2012 berichtet zum Beispiel, dass es zwischen 2004 und 2010 in den USA 727 Vorfälle von Diebstahl, Verlust oder Freisetzung von Select Agents and Toxins gab, was zu 11 im Labor erworbenen Infektionen und keiner Sekundärübertragung führte (R. D. Henkel et al. Appl. Biosafety 17, 171-180; 2012). Anthrax wird durch direkten Kontakt mit den Sporen übertragen und breitet sich nicht zwischen Menschen aus. Potenziell viel gefährlicher sind Laborunfälle mit Erregern, die dies tun. Es ist unmöglich, über den CDC-Zwischenfall zu lesen und nicht einen großen Seufzer der Erleichterung zu atmen, dass es sich nicht um einen neuartigen manipulierten pandemischen Grippestamm handelte.

Gruppen unter der Leitung von Ron Fouchier vom Erasmus Medical Center in Rotterdam, Niederlande, und Yoshihiro Kawaoka von der University of Wisconsin-Madison sorgten Ende 2011 für Aufsehen, als sie potenziell pandemische Formen des H5N1-Vogelgrippevirus künstlich herstellten. Im Januar letzten Jahres beendeten Forscher ein freiwilliges 12-monatiges Moratorium für solche gain-of-function-Grippe-Forschung, die den Wirtsbereich, die Übertragbarkeit oder die Virulenz von Viren erhöhen kann (siehe Nature 493, 460; 2013), und die Arbeit wurde wieder aufgenommen.

Diesen Monat berichtete Kawaokas Gruppe, dass sie ein de novo-Grippevirus aus Wild-Vogelgrippe-Stamm-Genen ein de novo-Grippevirus entwickelt hat, das für Proteine kodiert, die denen des Pandemievirus von 1918 ähneln (T. Watanabe Cell Host Microbe 15, 692-705; 2014). Die Forscher konnten eine virulente Version herstellen, die von Frettchen zu Frettchen übertragen werden konnte, und sie schlossen daraus, dass ein 1918-ähnliches Virus daher aus wilden Vogelgrippeviren entstehen könnte.

In dem Jahrhundert seit der Grippe von 1918 ist keine ähnliche pandemische Variante aufgetaucht, obwohl wilde Tiergrippeviren mutieren und reassortieren unaufhörlich. Das H1N1-Virus von 1918 wurde 2005 rekonstruiert, aber die menschliche Immunität dagegen wurde weit gestreut durch die H1N1-Pandemie von 2009. Es gibt keine auf Säugetiere übertragbaren 1918-ähnlichen Vogelgrippen in freier Wildbahn; die einzigen, die existieren, sind die von Kawaokas Team manipulierten Stämme.

„Die Idee einer versehentlichen Freisetzung eines potenziell pandemischen Grippevirus kann nicht vollständig abgeschrieben werden.“

Forscher wie Kawaoka und Fouchier argumentieren, dass sie durch das Engineering von mutierten Viren im Labor sie Mutationen und Eigenschaften identifizieren können, die es den Erregern ermöglichen, sich zwischen Säugetieren zu verbreiten. Dies wiederum, so argumentieren sie, erlaubt eine Einschätzung des pandemischen Potenzials von Tiergrippeviren. Langfristig könnten solche Experimente helfen, die Mechanismen der Virusübertragbarkeit und Pathogenität aufzuklären. Aber ihr kurzfristiger Nutzen für die öffentliche Gesundheit wurde überbewertet. Die Risiken und der Nutzen müssen daher sorgfältig abgewogen werden, und es ist eine strenge Aufsicht erforderlich, um sicherzustellen, dass solche Arbeiten nur in Einrichtungen mit den höchsten Standards für biologische Sicherheit durchgeführt werden.

Andere Wissenschaftler argumentieren, dass das Konzept der Vorhersage des pandemischen Potenzials von Grippeviren aus Mutationen vorhersagen zu können, sei zwar verlockend, aber vereinfachend. Sie sagen, die identifizierten Mutationen seien nur eine Handvoll von Millionen möglicher Kombinationen, von denen viele auch eine Übertragung auf Säugetiere ermöglichen

könnten. Sie argumentieren, dass Mutationen in spezifischen Proteinen keine verlässliche Vorhersage von Merkmalen erlauben und dass die Ergebnisse von den Wechselwirkungen zwischen verschiedenen anderen genetischen Hintergrundveränderungen im gesamten Virus abhängen.

Diese Punkte wurden im letzten Monat in einem Artikel in PLoS Medicine hervorgehoben (M. Lipsitch und A. P. Galvani PLoS Med. 11, e1001646; 2014), und in einem Brief von 56 führenden Virologen, Infektions-Krankheitsspezialisten und Public-Health-Experten an den Präsidenten der Europäischen Kommission José Manuel Barroso im vergangenen Dezember (siehe Nature <http://doi.org/tdb>; 2013). Sie stellen auch den behaupteten Nutzen solcher Forschung für die öffentliche Gesundheit in Frage und argumentieren, dass ähnliche Informationen durch sicherere Experimente gewonnen werden könnten. Gegner der Gain-of-Function-Grippeforschung fordern vor allem strengere Risiko-Nutzen-Bewertungen. Der CDC-Unfall zeigt, dass, sollte sich solche Forschung Ausbreiten, die Idee einer versehentlichen Freisetzung eines potenziell pandemischen Grippevirus nicht völlig abgeschrieben werden kann. Dies erfordert, dass solche Forschungsvorschläge genauestens geprüft werden.

Ein im Februar letzten Jahres veröffentlichter Bericht des US Government Accountability Office, der im Februar letzten Jahres veröffentlicht wurde, äußerte die Besorgnis, dass die Verbreitung von US-Hochsicherheitslaboren nach den Terroranschlägen vom 11. September 2001 und den Anthrax-Brief-Angriffen im selben Jahr ohne eine strenge Bewertung des tatsächlichen Bedarfs der Nation in allen Regierungsbehörden, Universitäten und privaten Unternehmen erfolgte. „Die Erhöhung der Anzahl der Labore erhöht auch das nationale Gesamtrisiko,“ stellte sie fest. Niemand behält zum Beispiel den Überblick darüber, wie viele BSL-3-Labore es allein in den Vereinigten Staaten gibt, obwohl ihre Zahl in die Tausende gehen dürfte. Die Zahl solcher Labore nimmt in China und anderswo zu.

Nachdem die Pocken 1980 ausgerottet wurden, gab es eine konzertierte internationale Aktion, um die Anzahl der Labore mit Vorräten auf nur zwei zu reduzieren: eines bei der CDC und eines beim russischen Staats-Forschungszentrum für Virologie und Biotechnologie in Koltsovo. Alle Forschungen in diesen Zentren müssen von der Weltgesundheitsorganisation genehmigt werden. Je weniger Labore die Experimente durchführen, desto geringer ist das Risiko einer versehentlichen Freisetzung. Aber wie der CDC-Unfall uns daran erinnert, sollte die gain-of-function-Grippeforschung zunehmen, insbesondere in Einrichtungen mit weniger als vorbildlichen Biosicherheitsstandards, werden sich die Risiken einer versehentlichen Freisetzung eines potenziell pandemischen Grippevirus vervielfachen.

Seite 76/7

The New York Times, 5. August (2019)

Tödliche Keimforschung wird im Armeelabor wegen Sicherheitsbedenken eingestellt

Probleme mit der Entsorgung von gefährlichen Materialien führten dazu, dass die Regierung die Forschung im führenden Bioabwehrzentrum des Militärs auszusetzen.

Von Denise Grady

Sicherheitsbedenken in einem prominenten militärischen Keimlabor haben die Regierung dazu veranlasst, die Forschung mit gefährlichen Mikroben wie dem Ebola-Virus einzustellen.

"Die Forschung ist derzeit auf Eis gelegt", so das United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, in Fort Detrick, Md., in einer Erklärung am Freitag. Der Stillstand wird wahrscheinlich Monate dauern, sagte Caree Vander Linden, eine Sprecherin, in einem Interview.

Die Erklärung sagte, dass die Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention beschlossen, eine "Unterlassungsverfügung" im letzten Monat zu erteilen, um die Forschung in Fort Detrick zu stoppen, weil das Zentrum nicht über "ausreichende Systeme zur Dekontaminierung von Abwässern" aus seinen Hochsicherheitslaboratorien verfügte.

Aber es gab keine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit, keine Verletzungen von Mitarbeitern und keine Lecks von gefährlichem Material außerhalb des Labors, sagte Frau Vander Linden.

In der Erklärung nannte das C.D.C. "nationale Sicherheitsgründe" als Grund für die Nichtfreigabe von Informationen über ihre Entscheidung.

Das Institut ist ein Zentrum für biologische Verteidigung, das Keime und Toxine untersucht, die das Militär oder die öffentliche Gesundheit bedrohen könnten, und untersucht auch Krankheitsausbrüche. Es führt Forschungsprojekte für Regierungsbehörden, Universitäten und Pharmafirmen durch, die für die Arbeit bezahlen. Es hat etwa 900 Angestellte.

Der Stillstand betrifft einen bedeutenden Teil der Forschung, die normalerweise dort durchgeführt wird, sagte Frau Vander Linden.

Die ausgesetzte Forschung beinhaltet bestimmte Toxine, zusammen mit Keimen, die als "select agents" bezeichnet werden, die gemäß der Feststellung der Regierung "das Potenzial haben, eine ernsthafte Bedrohung für die Gesundheit von Menschen, Tier- oder Pflanzengesundheit oder für tierische oder pflanzliche Produkte darzustellen." Es gibt 67 selektive Erreger und Toxine; Beispiele sind die Erreger von Ebola, Pocken, Anthrax und Pest sowie das Gift Ricin.

Theoretisch könnten Terroristen selektive Agenzien als Waffen einsetzen, daher verlangt die Regierung von jeder Organisation, die mit ihnen umgehen will, dass sie eine Hintergrundprüfung besteht, sich registriert, Sicherheitsprozeduren befolgt und sich Inspektionen durch ein Programm des C.D.C. und dem United States Department of Agriculture unterzieht. Im Jahr 2017 waren 263 Labore - staatliche, akademische, kommerzielle oder private - bei dem Programm registriert.

Das Institut in Fort Detrick war Teil des Select-Agent-Programms, bis seine Registrierung letzten Monat suspendiert wurde, nachdem das C.D.C. es angewiesen hatte, die Forschung einzustellen.

Die Probleme gehen auf den Mai 2018 zurück, als Stürme eine jahrzehntealte Dampfsterilisationsanlage überfluteten und ruinierten, die das Institut zur Behandlung des Abwassers aus seinen Laboren verwendet hat, sagte Frau Vander Linden. Der Schaden stoppte die

Forschung für Monate, bis das Institut ein neues Dekontaminationssystem mit Chemikalien entwickelte.

Seite 79/80

Journal of Virology, Band 88, Nummer 12, S. 7070 -7082, Juni 2014

Identifizierung diverser Alphacoronaviren und genetische Charakterisierung eines neuartigen schweren akuten Respiratorisches Syndrom-ähnliches Coronavirus aus Fledermäusen in China

Biao He, Yuzhen Zhang, Lin Xu, Weihong Yang, Fanli Yang, Yun Feng, Lele Xia, Jihua Zhou, Weibin Zhen, Ye Feng, Huancheng Guo, Hailin Zhang, Changchun Tu

Schlüssellabor der Provinz Jilin für Zoonoseprävention und -kontrolle, Institut für militärische Veterinärmedizin, Akademie der militärischen medizinischen Wissenschaften, Changchun, Provinz Jilin, China;

Yunnan Institute für Kontrolle und Prävention von endemischen Krankheiten, Dali, Yunnan Province, China; Baoshan Präfekturzentrum für Krankheitsbekämpfung und Prävention, Baoshan, Yunnan Province, China;

Jiangsu Co-Innovationszentrum für Prävention und Kontrolle wichtiger Tierinfektionskrankheiten und Zoonosen, Yangzhou, Jiangsu Provinz, China

DOI: 10.1128/JVI.00631-14

Zusammenfassung

Obwohl viele schwere akute respiratorische Syndrom-ähnliche Coronaviren (SARS-like CoVs) in Fledermäusen in China, Europa und Afrika identifiziert wurden, haben die meisten eine genetische Organisation, die sich in der rezeptorbindenden Domäne (RBD), die die Rezeptorbindung vermittelt und das Wirtsspektrum bestimmt, deutlich von den menschlichen/zahnmedizinischen SARS-CoVs unterscheidet. Dies führt dazu, dass sie keine Infektionen beim Menschen verursachen und macht sie zu unwahrscheinlichen Vorläufern von humanen/civet SARS CoVs. Hier wurde eine virale metagenomische Analyse von 268 rektalen Fledermausabstrichen aus vier Bezirken der Provinz Yunnan identifiziert mit Hunderten von Sequenzen, die zu Alpha- und Betacoronaviren gehören. Eine phylogenetische Analyse basierend auf einer konservierten Region des RNA-abhängigen RNA-Polymerase Gens ergab, dass die Alphacoronaviren eine Diversität mit einigen offensichtlichen

Unterschieden zu denen hatten, über die zuvor berichtet wurde. Die vollständige genomische Analyse eines neuen SARS-ähnlichen CoV aus Baoshan (LYRa11) zeigte, dass es eine Länge von 29.805 Nucleotiden (nt) mit 13 offenen Leserahmen (ORFs) aufweist, 91 % Nucleotid-Identität mit menschlichen/zahnmedizinischen SARS-CoVs und dem kürzlich berichteten SARS-ähnlichen CoV Rs3367, während es 89 % mit anderen Fledermaus-SARS-ähnlichen CoVs gemeinsam hat. Bemerkenswert ist, dass es die höchste Sequenzidentität mit dem S-Gen von SARS-CoVs und Rs3367 zeigte, insbesondere in der RBD-Region. **Antigene Analysen zeigten, dass die S1-Domäne von LYRa11 von SARS-konvaleszentem Humanserum effizient erkannt werden kann, was darauf hinweist, dass LYRa11 ein neuartiges Virus ist, das antigenisch dem SARS CoV nahe steht.** Rekombinationsanalysen zeigen, dass LYRa11 wahrscheinlich ein rekombinantes Virus ist, das von elterlichen Linien abstammt, die sich zu einer Reihe von SARS-ähnlichen CoVs entwickelt haben.

WICHTIG

Obwohl viele schwere akute respiratorische Syndrom-ähnliche Coronaviren (SARS-ähnliche CoVs) in Fledermäusen weltweit entdeckt wurden, gibt es signifikante Unterschiede in den Genstrukturen, insbesondere in der S1-Domäne, die für die Bestimmung des Wirtstropismus verantwortlich ist, zwischen Fledermaus-SARS-CoVs und menschlichen SARS-CoVs, was darauf hindeutet, dass die meisten gemeldeten Fledermaus-SARS-ähnlichen CoVs nicht die Vorläufer der menschlichen SARS-CoVs sind. Wir haben verschiedene Alphacoronaviren und einen engen Verwandten (LYRa11) von SARS CoV in Fledermäusen identifiziert, die in Yunnan, China, gesammelt wurden. Weitere Analysen zeigten, dass Alpha- und Betacoronaviren eine unterschiedliche Zirkulations- und Übertragungsdynamik in Fledermauspopulationen haben. Insbesondere zeigten die vollständige genomische Sequenzierung und die Antigenstudie, dass LYRa11 phylogenetisch und antigenisch eng mit SARS CoV verwandt ist. Rekombinations-Analysen zeigen, dass LYRa11 eine Rekombination aus bestimmten Fledermaus-SARS-ähnlichen CoVs ist, die in der in der Provinz Yunnan zirkulieren.

...

Seite 80/1

Emerging Microbes & Infections 7(1), 154 (2018).

doi: 10.1038/s41426-018-0155-5.

Genetische Charakterisierung und Infektiosität eines neuartigen SARS-ähnlichen Coronavirus in chinesischen Fledermäusen

Dan Hu 1 2, Changqiang Zhu 2, Lele Ai 2, Ting He 2, Yi Wang 3, Fuqiang Ye 2, Lu Yang 2, Chenxi Ding 2, Xuhui Zhu 2, Ruicheng Lv 2, Jin Zhu 2, Bachar Hassan 4, Youjun Feng 5, Weilong Tan 6, Changjun Wang 7 8

Zugehörigkeiten

Abteilung für Epidemiologie, College für Präventivmedizin, **Third Military Medical Universität**, Chongqing, 400038, China.

2Abteilung für Epidemiologie, Forschungsinstitut für Medizin des Nanjing-Kommandos, Nanjing, 210002, China.

3Jiangsu Institut für Parasitenkrankheiten, Wuxi, Provinz Jiangsu, 214064, Volksrepublik China.

4Stony Brook Universität, Stony Brook, 11794, USA.

5Abteilung für Pathogenbiologie & Mikrobiologie und Abteilung für allgemeine Intensivpflege

Abteilung für Pathogenbiologie und Mikrobiologie und Abteilung für allgemeine Intensivpflege des Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou,

Zhejiang, 310058, China. fengyj@zju.edu.cn.

6Abteilung für Epidemiologie, Forschungsinstitut für Medizin des Kommandos Nanjing, Nanjing, 210002, China. njcdc@163.com.

7Abteilung für Epidemiologie, College für Präventivmedizin, **Dritte Militärmedizinische Universität**, Chongqing, 400038, China. science2008@hotmail.com.

8Abteilung für Epidemiologie, Forschungsinstitut für Medizin des Nanjing-Kommandos, Nanjing, 210002, China. science2008@hotmail.com.

Zusammenfassung

Das SARS-Coronavirus (SARS-CoV), der Erreger des großen SARS-Ausbruchs im Jahr 2003 stammt ursprünglich von Fledermäusen. Viele SARS-ähnliche Coronaviren (SL-CoVs) wurden in Fledermäusen nachgewiesen insbesondere bei Fledermäusen, die in China, Europa und Afrika beheimatet sind. Zum weiteren Verständnis der Beziehung zwischen SARS-CoV und seinen Reservoiren, wurden 334 Fledermäuse aus Zhoushan Stadt, Zhejiang Provinz, China, zwischen 2015 und 2017 gesammelt. PCR-Amplifikation des konservierten coronaviralen Proteins RdRp wiesen Coronaviren in 26,65 % der Fledermäuse aus dieser Region auf und diese Zahl wurde durch saisonale Veränderungen beeinflusst. **Vollständige genomische Analysen der beiden neuen SL-CoVs aus Zhoushan (ZXC21 und ZC45) zeigten, dass ihre Genome 29.732 Nukleotide (nt) bzw. 29.802 nt lang sind, mit 13 offenen Leserahmen (ORFs).** Diese Ergebnisse zeigten eine 81-prozentige Nukleotididentität mit den SARS-CoVs von Mensch und Zootier, was weiter entfernt war als das, was zuvor für Fledermaus-SL-CoVs in China beobachtet wurde. **Wichtig ist, dass wir mit Pathogenitätstests feststellen konnten, dass sich das Virus in Saugratten vermehren und Krankheiten verursachen kann. Weitere Studien zeigten, dass sich die virusähnlichen Partikel in den Gehirnen von Saugratten durch Elektronenmikroskopie nachweisen lassen.** Somit hat diese Studie unser Verständnis für die genetische Vielfalt der von Fledermäusen übertragenen SL-CoVs vergrößert und eröffnete **eine neue Perspektive zur Untersuchung der Möglichkeit einer artübergreifenden Übertragung von SL-CoVs zu untersuchen, wobei Saugratten als Tiermodell verwendet wurden.**

...

Seite 82

Biosicherheit und das Risiko für die globale Gesundheit

Christian Enemark

Das Oxford-Handbuch der globalen Gesundheitspolitik

Herausgegeben von Colin McInnes, Kelley Lee, und Jeremy Youde

Online-Publikationsdatum: Jan 2018

Print Erscheinungsdatum: März 2020

DOI: 10.1093/oxfordhb/9780190456818.013.12

Die globale Gesundheit wird potenziell durch Praktiken der Biosicherheit beeinträchtigt, die darauf abzielen, die Gesundheit menschlicher Populationen gegen ausgewählte Infektionskrankheitsrisiken zu schützen.

Einige Krankheiten inspirieren die Regierung zu so viel Sorge dass sie den Status einer Sicherheitsfrage erhalten, und die Annahme einer sicherheitsbasierten Logik für Präventions- und Reaktionsmaßnahmen kann zusätzliche Ressourcen und stärkere Befugnisse zur Risikominderung sammeln. Allerdings kann ein solcher Ansatz zu Praktiken führen die aus gesundheitlicher Sicht kontraproduktiv sind. Dieses Kapitel zeigt, dass Biosicherheit die globale Gesundheit in mindestens vier Bereichen der Politik gefährden kann: die Entwicklung von Schutzmaßnahmen gegen biologische Waffen, das Management von Sicherheitsrisiken, die aus der Laborforschung pathogener Mikroorganismen entstehen, die Priorisierung von Krankheitsrisiken und Reaktionsmechanismen als Teil einer Agenda für globale Gesundheitssicherheit sowie die Nutzung nationaler Grenzen zur Eindämmung transnationalen Ansteckung.

...

Seite 84

30. März 2020 Anmerkung der Redaktion, März 2020: Uns ist bekannt, dass dieser Artikel als Grundlage für unbestätigte Theorien verwendet wird, dass das neuartige Coronavirus, das COVID-19 verursacht, manipuliert wurde. Es gibt keine Beweise, dass dies wahr ist; Wissenschaftler glauben, dass ein Tier die wahrscheinlichste Quelle des Coronavirus ist.

...

The New York Times, 1. November 2017

Führender westlicher Verlag beugt sich der chinesischen Zensur

Javier C. Hernández

BEIJING - Einer der weltgrößten akademischen Verlage wurde am Mittwoch dafür kritisiert, dass er sich dem Druck der chinesischen Regierung gebeugt und den Zugang zu Hunderten von Artikeln auf seiner chinesischen Website blockiert hat.

Springer Nature, zu dessen Publikationen Nature und Scientific American gehören, räumte ein, dass es auf Anfrage der Regierung Artikel von seiner Website auf dem Festland entfernt hat, die die regierende Kommunistische Partei als sensibel betrachtet, einschließlich Taiwan, Tibet, Menschenrechte und Elitenpolitik.

Der Verlag verteidigte seine Entscheidung, indem er sagte, dass nur 1 Prozent seiner Inhalte auf dem chinesischen Festland unzugänglich seien.

Unter Präsident Xi Jinping ist China immer selbstbewusster darin geworden, seinen riesigen Markt als Druckmittel als Druckmittel zu nutzen und ausländische Firmen zu zwingen, sich den strengen Anforderungen an die Meinungsfreiheit zu fügen.

Akademische Verlage sind zu einem beliebten Ziel geworden, da sie Teil von Xis Bemühungen sind, den Fluss von Ideen an den Universitäten einzuschränken.

...

Seite 87

LANCET BAND 395, AUSGABE 10224, S565-574, 22. FEBRUAR 2020

Genetische Charakterisierung und Epidemiologie des neuartigen Coronavirus von 2019: Implikationen für die Virusherkunft und Rezeptorbindung

Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao Meng, Ji Wang, Yang Lin, Jianying Yuan, Zhihao Xie, Jinmin Ma, William J Liu, Dayan Wang, Wenbo Xu, Edward C Holmes, George F Gao, Guizhen Wu, Weijun Chen, Weifeng Shi, und Wenjie Tan

Zusammenfassung

Hintergrund

Ende Dezember 2019 wurden Patienten mit viraler Pneumonie aufgrund eines nicht identifizierten mikrobiellen Erregers in Wuhan, China, gemeldet. Ein neuartiges Coronavirus wurde anschließend als ursächlicher Erreger identifiziert und vorläufig als 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) bezeichnet. Bis zum 26. Januar 2020 wurden mehr als 2000 Fälle von 2019-nCoV-Infektionen bestätigt, die meisten davon betrafen Personen, die in Wuhan lebten oder dorthin reisten, und die Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bestätigt.

Methoden

Wir führten eine Next-Generation-Sequenzierung von Proben aus bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit und kultivierten Isolate von neun stationären Patienten, von denen acht den Huanan-Meeresfrüchte-Markt in Wuhan besucht hatten. Von diesen Personen wurden vollständige und partielle 2019-nCoV-Genomsequenzen gewonnen. Die viralen Contigs wurden mittels Sanger-Sequenzierung verbunden, um die Genome in voller Länge zu erhalten, mit terminalen Regionen bestimmt durch schnelle Amplifikation von cDNA-Enden. Phylogenetische Analyse dieser 2019-nCoV-Genome und der Genome anderer Coronaviren wurde genutzt, um die Evolutionsgeschichte des Virus zu bestimmen und auf seinen wahrscheinlichen Ursprung zu schließen. Die Homologie-Modellierung wurde durchgeführt, um die wahrscheinlichen rezeptorbindenden Eigenschaften des Virus zu untersuchen.

Ergebnisse

Die zehn Genomsequenzen von 2019-nCoV, die von den neun Patienten erhalten wurden, waren extrem ähnlich und wiesen mehr als 99-98 % Sequenzidentität auf. Vor allem 2019-nCoV war eng verwandt mit (88 % Identität) mit zwei Fledermaus-Coronaviren, die dem schweren akuten respiratorischen Syndrom (SARS) Coronavirus ähneln, bat-SL-CoVZC45 und bat-SL-CoVZXC21, die 2018 in Zhoushan, Ostchina, gesammelt wurden, waren aber weiter entfernt von SARS-CoV (ca. 79 %) und MERS-CoV (ca. 50%). Die phylogenetische Analyse ergab, dass 2019-nCoV in die Untergattung Sarbecovirus der Untergattung Sarbecovirus der Gattung Betacoronavirus gehört, mit einer relativ langen Zweiglänge zu seinen nächsten Verwandten Bat-SL-CoVZC45 und bat-SL-CoVZXC21, und war genetisch von SARS-CoV verschieden. Bemerkenswert: Homologiemodellierung legte offen, dass 2019-nCoV eine ähnliche rezeptorbindende Domänenstruktur hat wie SARS-CoV trotz Aminosäurevariationen an einigen Schlüsselresten.

Offener Brief an das Internationale WHO COVID-19 Untersuchungsteam

Prof. Dr. Thea Fisher, MD, DMSc(PhD) (Nordsjællands Hospital, Dänemark)

Prof. John Watson (Public Health England, Vereinigtes Königreich)

Prof. Dr. Marion Koopmans, DVM PhD (Erasmus MC, Niederlande)

Prof. Dr. Dominic Dwyer, MD (Westmead Hospital, Australien)

Vladimir Dedkov, Ph.D (Institut Pasteur, Russland)

Dr. Hung Nguyen, PhD (Internationales Institut für Viehzuchtforschung (ILRI), Vietnam)

PD. Dr. med. vet. Fabian Lendertz (Robert Koch-Institut, Deutschland)

Dr. Peter Daszak, Ph.D. (EcoHealth Alliance, USA)

Dr. Farag El Moubasher, Ph.D (Ministerium für öffentliche Gesundheit, Katar)

Prof. Dr. Ken Maeda, PhD, DVM (Nationales Institut für Infektionskrankheiten, Japan)

Kopie an: Peter K. Ben Embarek Wissenschaftler - Programm-Manager bei der Weltgesundheitsorganisation.

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Wissenschaftler,

Die COVID-19-Pandemie wütet seit über einem Jahr auf der ganzen Welt und In vielen Ländern gibt es keine Anzeichen für ein Abklingen der Pandemie, und die Zahl der Infektionsfälle und Todesfälle steigt weiter an. Millionen unserer Brüder und Schwestern haben ihre Angehörigen verloren, ihre Arbeit, ihr Geschäft, ihre Existenzgrundlage und Bildungschancen. Die Wirtschaft vieler Länder wurde stark beeinträchtigt, was zu großer Not in vielen Bereichen führte, mit vielen geschlossenen oder bankrotten Unternehmen und Millionen von Arbeitslosen.

Traurigerweise sind wir heute alle immer noch so ahnungslos über die Ursprünge von COVID-19 wie vor 10 Monaten, trotz zahlreicher wissenschaftlicher Studien und Forschungen, die seither weltweit durchgeführt wurden.

Wir sind froh, dass die WHO in der Lage ist, ein Untersuchungsteam aus 10 internationalen Experten im Osten zu bilden, um die Aufgabe zu übernehmen, diese Geheimnisse zu enträtseln und uns aus der Dunkelheit zum Licht zu führen.

Wir, die betroffenen Menschen auf der ganzen Welt, im Namen all derer, die gestorben sind, Witwer, Witwen, verzweifelten Söhne, Töchter und Waisen, fordern Sie daher auf, die Untersuchung mit Transparenz, Unparteilichkeit und Tapferkeit durchzuführen, ohne sich irgendeinem Druck zu beugen oder nationalen Interessen zu beugen.

Eine solche Untersuchung muss, um sowohl glaubwürdig als auch erfolgreich zu sein, alle Szenarien auf wissenschaftliche Weise berücksichtigen, ohne einer Standardhypothese den Vorzug zu geben, wie beunruhigend diese auch sein mag.

Um diese Untersuchung zu unterstützen, hat eine engagierte Gruppe von Forschern in verschiedenen Teilen der Welt Monate damit verbracht, Dokumente, Webseiten, Papiere und Berichte auszugraben, um eine Liste von relevanten und noch unbeantworteten Fragen über die Herkunft von COVID-19 zusammenzustellen.

Wir fordern daher das Untersuchungsteam der WHO auf, die folgenden Fragen zu beantworten, die die unserer Meinung nach für eine erfolgreiche Untersuchung der Herkunft von SARS-COV-2 von größter Bedeutung sind.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg und danken Ihnen aufrichtig für Ihre Bemühungen auf der Suche nach der Wahrheit!

Von betroffenen Menschen der Welt

"Jeder Mensch hat ein Recht darauf, die Wahrheit über die Ursprünge der COVID-19-Pandemie zu erfahren"

Seite 91 ff

Fragen an die WHO-Mission im Januar 2021

A. Fragen zu den positiven Proben vom Markt

1. Welche Tiere auf dem Wuhan Huanan Seafood Market wurden getestet, welche Arten von Proben wurden gewonnen (abgesehen von gefrorenen Tierkadavern), und wie lauteten die Ergebnisse?

2. Wurden auf dem Huanan-Markt Proben entnommen, bevor er desinfiziert wurde? Wenn ja, wurden diese Proben mit der WHO geteilt und was haben sie ergeben?
3. Kürzlich ist ein Grundrissplan des Huanan Seafood Market an die Öffentlichkeit "durchgesickert"

Grundriß siehe Original Seite 91

Warum hat es 10 Monate gedauert, bis diese Karte veröffentlicht wurde und dann nur über ein "Leck"?

4. Was offenbart diese "One Health"-Blaupausen-Karte des Marktes in Bezug auf
 - a. die 33 positiven & 552 negativen "Umweltproben"
 - b. die 27 + Personen, die epidemiologisch mit dem Markt verbunden sind
 - c. alle negativen & alle positiven Proben von bestimmten Tieren
 - d. die Rolle des Abwassers und der Drainage beim Ausbruch des Marktes.
5. Warum wurden am 12. Januar weitere 70 Umweltproben vom Markt entnommen nach den 515 Proben, die am 1. Januar entnommen wurden, und was haben diese späteren Proben ergeben?
6. Wie viele der am 12. Januar entnommenen Proben wurden positiv auf SARS-CoV-2 getestet?
7. Wie lauten die Ergebnisse der Tests auf anderen Märkten in Wuhan, wie z.B. dem North Hankou Seafood Markt, und jenen außerhalb von Wuhan in der Provinz Hubei, und außerhalb der Provinz Hubei?
8. Welche Tierarten wurden getestet? Zum Beispiel die Arten, von denen jetzt bekannt ist, dass sie anfällig für das Virus sind, wie z. B.: Frettchen, Katzen, Nerze, Tiger, Hunde und andere?
9. Welche Tiere wurden an den 22 Ständen in der westlichen Sektion des Wuhan Seafood Market verkauft, aus denen 14 der 31 positiven Proben stammten?
10. Was waren die Quellen und Arten der auf diesem Markt verkauften Wildtierarten und warum hat China diese Informationen fast ein Jahr nach den Ereignissen immer noch nicht offengelegt?
11. Welche Informationen über die Untersuchung der mutmaßlichen tierischen Quelle des Virus auf dem Wuhan Seafood Market wurden im Bericht der WHO-Mission angegeben?
12. Warum sind die Antikörpertests (IgM & IgG), die zur Identifizierung infizierter Menschen & Tiere in Wuhan zwischen Sep-Dez 2019 nicht öffentlich gemacht worden?
13. Wohin wurden die Tiere nach der Schließung des Marktes gebracht?
14. Warum hat China die Ergebnisse der Untersuchung der 4 Schlüsseldatenströme die von Dr. Alyward im Anhang D des WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 Report (28-02-2020) identifiziert wurden, nicht veröffentlicht?

1. Aufzeichnungen der Verkäufer von Tierverkäufen
2. Proben von Abstrichen, einschließlich Rinnen, in denen sich Urin und Kot sammeln.
3. Gefrierschränke voller Tierteile.
4. Verfolgung der frühesten Patienten

B. Fragen zu dem angeblichen Patienten vom 17. November

15. In Anbetracht des bestätigten Berichts über den Covid-19-Patienten vom 17. November, der in der SCMP veröffentlicht wurde, warum ist dieser Patient nicht offiziell anerkannt?
16. Was wurde vom CCDC bezüglich der Kontaktverfolgung dieses Patienten festgestellt?

C. Fragen zur Datenerhebung vom 20. Februar über frühe Covid-19-Verdachtsfälle in Wuhan

Referenzmaterial: <https://gillesdemanuef.medium.com/early-cases-of-suspected-covid-19-in-wuhan-feb-20-data-collection-b7740ed1436f>

17. Wurden der WHO diese Daten tatsächlich gezeigt?
18. Wurde das WHO-Team während seines eintägigen Besuchs in Wuhan im Februar zu Krankenhäusern mit frühen Fällen geleitet?
19. In Anbetracht der Tatsache, dass die sehr eilige Anfrage nach medizinischen Daten und Aufnahmedaten noch einige Kandidaten für frühen Covid-19-Fälle offenbahrten(die bis Anfang Oktober oder früher zurückreichen), hat sich China die Zeit genommen, eine gründlichere und kohärentere Datenerhebung durchzuführen? Wenn nicht, warum nicht? Wenn ja, wo sind die Ergebnisse?
20. Wurden diese frühen Fälle weiterverfolgt, um die Diagnostik zu verfeinern, insbesondere in den Fällen von Todesfällen (z. B. durch Testen jeder verfügbaren Probe auf Antikörper), und wurden Arbeitsbereich, Standort und Wohnort der frühen Patienten erfasst? Wenn nein, warum nicht? Wenn ja, wo liegen die Ergebnisse vor?
21. Wurde diese Datenerfassung eventuell auch auf Verdachtsfälle vor dem 1. Oktober 2019 ausgedehnt?
22. Wie sollten wir die Häufung von bildgebenden Fällen mit Ähnlichkeiten zu Covid-19 Pathologie am Wuhan Puren Riverside Hospital mit Aufnahmedaten vom 1. und 2. Oktober 2019, in denselben gesammelten Daten interpretieren?
23. Hat das WHO-Team Zugang zu Patientendaten und -akten und kann es ausgewählte Fälle zu befragen?

D. Fragen zu der offiziellen nationalen Datenbank von Covid-19, die von Pr. Yu

Chanhua verwaltet wird

24. Hat die von Pr. Yu Chanhua (宇传华) und seinem Team verwaltete offizielle nationale Datenbank für tatsächliche und vermutete Fälle irgendwelche Verdachtsfälle vom Oktober oder November vor der Wuhan-Datenerfassung im Februar?
25. Wurden die Ergebnisse der oben genannten Datenerfassung in die nationale Datenbank aufgenommen, die von Pr. Yu Chanhua verwaltet wird, auch wenn sie zunächst als Verdachtsfälle behandelt wurden (insbesondere für Form 2 und Form 3 Fälle) vor weiteren Überprüfungen?
26. Wurden die Verdachtsfälle vor Dezember - wie der CT-Fall vom 29. September und einige November-Fälle, die er als in der nationalen Datenbank vorhanden erwähnte - bestätigt?
27. Wurden diese Schlussfolgerungen dieser Überprüfungsarbeit schließlich mit der WHO geteilt?

E. Fragen über die NUDT "War Epidemic Resumption Big Data" Plattform und zugehörigen Daten

28. Wurde die "War Epidemic Resumption Big Data"-Plattform (战疫复工大数据) entwickelt an der NUDT (National University of Defense Science and Technology) und die entsprechenden Epidemiedaten der WHO-Mission gezeigt?
29. Wurden Pr. Yu Chanhua's Datenarbeit in die "War Epidemic Resumption Big Data Plattform" eingefügt?
30. Warum war eine Version der "War Epidemic Resumption Big Data platform" mit begrenzter Datenauflösung nur eine Zeit lang auf dem Webportal des NUDT (<https://nudtdata.com.cn>) verfügbar, bevor sie offline genommen wurde?

F. Fragen zum Ablauf der WHO-Mission im Februar 2020

31. Hat die WHO die Auswirkungen auf das öffentliche Vertrauen durch die Einbeziehung von Pr. Dong Xioaping (董小平) in einer prominenten Rolle auf der chinesischen Seite der WHO-Mission im Februar 2020 berücksichtigt angesichts seiner Rolle bei den mehrfachen SARS-Lecks im Pekinger CDC P3-Labor im Jahr 2004?
32. Warum wurde der WHO-Besuch in Wuhan bis nach dem überstürzten Abschluss der Datensammlung (Punkt C oben) verschoben?

...

übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version)