

Seltmann: Herr Bartenschlager, herzlichen Glückwunsch zum Lasker Award. Wie haben Sie es erfahren?

Ralf Bartenschlager: Das habe ich per E-Mail von der Lasker-Stiftung erfahren. Das war ein Anschreiben, wobei es auch im Vorfeld schon mal die Frage gab, ob es Unterlagen zu dem System, für das eigentlich die Auszeichnung erfolgen soll, gibt.

Seltmann: Da schöpft man dann schon Verdacht?

Ralf Bartenschlager: Da schöpft man zumindest Hoffnung, dass man in den Kreis der Kandidaten aufgenommen wird. Und was dabei herauskommt, ist dann natürlich eine ganz offene Frage.

Seltmann: Wer sind die beiden anderen Preisträger Charles Rice und Michael Sofia? Sind das Kollegen oder Konkurrenten?

Ralf Bartenschlager: Charles Rice war, würde ich sagen, lange Zeit ein guter Kollege, aber auch ein Konkurrent. In dieser Konkurrenz haben wir uns sozusagen gegenseitig beflügelt. Er ist auch Molekularvirologe, so wie ich. Unser Ziel war das Verständnis der Vermehrungsstrategie des Virus, aber auch Etablierung von Systemen, um diese Frage zu untersuchen. Michael Sofia ist ein Wissenschaftler, der in der Industrie tätig war und ist, der ganz entscheidend für die Entwicklung eines Wirkstoffs war, der heute einen zentralen Bestandteil der aktuellen Therapie darstellt.

Seltmann: Haben Sie sich gefreut?

Ralf Bartenschlager: Ja, natürlich. (lacht)

Seltmann: Wem haben Sie es zuerst erzählt?

Ralf Bartenschlager: Eigentlich nur der Familie, meiner Frau und meinem Sohn und meinen Töchtern, ansonsten war ich erst einmal ruhig.

Seltmann: Wie waren die Reaktionen?

Ralf Bartenschlager: Die waren überrascht und positiv.

Seltmann: Ihr Thema sind die Viren. Was fasziniert Sie an diesen winzigen Organismen?

Ralf Bartenschlager: Das Interessante an Viren ist, dass sie in der Lage sind, mit einem sehr geringen Anteil an eigenen Genen eine Zelle so umzuprogrammieren, dass diese Zelle quasi gezwungen wird, neue Nachkommenviren zu produzieren, wobei entweder die Zelle darunter leidet und stirbt, oder wie im Falle von vielen chronischen Infektionen die Zelle zwar verändert wird, aber nicht zugrunde geht, sondern dauerhaft über Jahre und Jahrzehnte Viren neu produziert.

Seltmann: Wie kamen Sie auf Hepatitis-C-Viren?

Ralf Bartenschlager: Der Ausgangspunkt war zu Beginn meiner Post-Doc-Zeit, die ich bei einer großen Firma in Basel gemacht habe, wo mein Auftrag war, ein Hepatitis-C-Virus-Programm zu starten. Denn zu dieser Zeit war das Virus-Genom erstmalig kloniert. Das heißt, man wusste, um welches Virus es sich ungefähr handelt, man hatte nur die Gen-Information.

Und die ersten Aufgaben waren: Die genomische Organisation charakterisieren, die Grundbausteine, die viralen Faktoren, und auch Angriffsziele für Therapien zu finden. Das war für mich selbst der Startpunkt, danach ging es mit der eher akademischen Forschung weiter, an der Universität von Mainz und später an der Universität in Heidelberg.

Seltmann: Warum ist es denn so schwierig, diese Viren im Labor zu züchten?

Ralf Bartenschlager: Dafür gibt's verschiedenste Gründe, der Hauptgrund ist wohl beim Hepatitis-C-Virus, dass die Zelllinien, mit denen man im Labor arbeitet, meistens verändert sind, das sind häufig Tumorzellen, die verlieren gewisse Faktoren, die diese Viren für ihre Vermehrung brauchen.

Seltmann: Sie haben es aber schließlich geschafft, das Hepatitis-C-Virus auch im Labor zu vermehren. Wie ist Ihnen das gelungen?

Ralf Bartenschlager: Der Trick war, ein System zu entwickeln, mit dem man sehr seltene Vermehrungsereignisse unter vielen, vielen Millionen von Zellen nachweisen kann. Das heißt, wir haben in das Virus ein Resistenz-Gen eingebaut, sodass eine Zelle, die die Virusvermehrung unterstützt, resistent gegen ein Zellgift wird. Das heißt, aus Millionen und Abermillionen von Zellen kann man dann, wenn man dieses Zellgift verabreicht, diejenigen Zellen herausfinden, in denen sich dieses Virus vermehrt. Mit dem allerersten System waren das 20 bis 40 Zellen unter ungefähr zehn Millionen.

Seltmann: Was für Zellen waren das?

Ralf Bartenschlager: Das waren menschliche Leberkrebszellen, Hepatoma-Zelllinien und da eine ganz besonders, in der sich das Virus sehr gut vermehrt, und das ist auch heute noch die Stammzelllinie, die man in der HCV-Forschung benutzt.

Seltmann: Wie hat die Fachwelt reagiert, als Sie dieses System veröffentlicht haben?

Ralf Bartenschlager: Die Fachwelt, sowohl die akademische als auch die industrielle Fachwelt, war sehr angetan. Alle hatten eigentlich das Problem, dass sie mit ihren Projekten nicht so recht weiterkamen, da man mit der Forschung im Reagenzglas Viren eigentlich nicht richtig studieren kann. Das erste Zellkultursystem war natürlich das, worauf die Allermeisten gewartet haben. Entsprechend groß war dann auch die Nachfrage.

Seltmann: Im Gegensatz zum Labor ist das Virus im lebenden Menschen sehr erfolgreich. Es nistet sich häufig chronisch ein. Warum gelingt es dem menschlichen Immunsystem nicht, das Virus wieder loszuwerden?

Ralf Bartenschlager: Das ist eine gute Frage, das ist ein Hauptgegenstand eines großen Forschungsverbundes, der seit zwei Monaten von der DFG gefördert wird, den ich auch koordiniere. Es gibt Befunde, die darauf hinweisen, dass das Virus aktiv die angeborene Immunantwort unterdrückt und die erworbene, also die zelluläre Immunantwort dahingehend verändert, dass die Zellen gegen das Virus selbst nicht mehr funktionieren. Das ist ein bisschen wie bei der Krebstherapie. Man hat Zellen gegen den Tumor, die reagieren nicht mehr. Man kann ihnen dann eben mit diesen Immuntherapien auf die Sprünge helfen.

Wir wissen mittlerweile, wenn man Hepatitis-C-Patienten mit diesen neuen Therapien behandelt, dass die zelluläre Immunantwort gegen diese Viren wieder zurückkommt, und zwar relativ schnell, was und ganz klar sagt: Das Virus ist darauf angewiesen, sich dauerhaft zu vermehren, um die Immunantwort gegen sich selbst zu unterdrücken. Der dritte Trick, den das Virus nutzt, ist quasi eine Flucht vor Antikörpern, denn das Virus ist hochvariabel. Es hat die Eigenschaft, sich mit Lipiden, also mit Fetten, zu assoziieren. Es ist in hohem Maße durch eine Zuckerhülle abgeschirmt, das heißt, Antikörper haben da ein großes Problem, überhaupt zu wirken.

Seltmann: Das heißt, man versucht jetzt, die Immuntherapien, die für Krebs entwickelt wurden, auch bei Hepatitis-C-Infektionen einzusetzen?

Ralf Bartenschlager: Könnte man denken, aber die neuen Therapien, die unmittelbar am Virus angreifen, sind so effektiv, dass man diesen indirekten Ansatz gar nicht mehr braucht, denn die Erfolgsraten, das heißt, der Prozentsatz an Patienten, der das Virus unter der Therapie eliminiert, liegt bei 95 Prozent und mehr. Das heißt, die allermeisten Patienten können mit einer Therapie von acht bis zwölf Wochen das Virus einfach verlieren.

Seltmann: Diese neuen Medikamente sind fantastisch, auf der anderen Seite sind sie sehr, sehr teuer, eine einzige Dosis kostet 1.000 Euro und wie Sie sagen, braucht man die Therapie mehrere Monate, sodass sich eine Gesamttherapie auf 50.000 Euro belaufen könnte. Halten Sie diesen hohen Preis für gerechtfertigt?

Ralf Bartenschlager: Das ist eine sehr politische Diskussion, in die ich mich jetzt erst einmal nicht so sehr einmischen möchte. Es gibt Länder, da ist er deutlich billiger. Wenn wir als das Gegenbeispiel Ägypten nehmen, wo ungefähr 15 Prozent der Bevölkerung Virusträger sind, kostet eine Therapie 900 Dollar. In südlichen Ländern wie beispielsweise Italien liegt der Preis meines Wissens bei 30.000 und weniger. Ich denke, man kann und sollte durchaus auch hier die Preise entsprechend reduzieren, um die Therapie auf breiter Basis für alle Virusträger zur Verfügung zu stellen.

Seltmann: Die schlimmste Folge einer chronischen Hepatitis-Infektion ist Leberkrebs. Wie kommt es dazu?

Ralf Bartenschlager: Die Entstehung des Leberkrebses bei der chronischen Hepatitis C ist eigentlich wenig verstanden, was daran liegt, dass wir keine Untersuchungssysteme haben. Ich kann eine komplexe Erkrankung wie Krebs nicht untersuchen, wenn ich eine schon Krebs-Zelle mit dem Virus infiziere und dann schauen möchte, was passiert. Das muss man in Tierversuchen machen, es gibt keine Alternative dazu. Man braucht einen kompletten Organismus, aber das Virus lässt sich bisher in keinem Kleintiermodell vermehren, sodass wir über die Krebsentstehung bisher wenig wissen.

Was man generell annimmt, ist, dass der Hauptinduktor der Krebsentstehung eine chronische Entzündung ist. Man weiß: Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion haben eine dauerhafte Leberentzündung, die dann über Jahre oder Jahrzehnte anhält. Diese chronische Entzündung erhöht deutlich das Risiko für fortschreitende Leberschäden. Das ist zunächst einmal häufig eine massive Fettablagerung. Es werden Leberzellen zerstört

und der Körper reagiert darauf durch die Einlagerung von Bindegewebe. Die Leber vernarbt über die Zeit. Sie schrumpft, verliert ihre Eigenschaften zu entgiften. Man spricht dann von der Leberzirrhose und Zirrhotiker haben ein sehr hohes Risiko für einen Lebertumor. Also die chronische Entzündung ist sicherlich ein Hauptaspekt, der das Ganze antreibt.

Daneben gibt's aber auch gute Erkenntnisse, dass das Virus selbst direkt in bestimmte zelluläre Prozesse, wie beispielsweise die Kontrolle der Zellteilung eingreift. Das könnte die Entstehung des Leberkrebses beschleunigen. Man muss aber ganz klar sagen: Die Infektion mit Hepatitis-C-Virus per se ist kein Krebsereignis. Ob sich ein Tumor entwickelt und wie lange das dauert, hängt entscheidend von Kofaktoren ab. Die beiden größten Risikofaktoren sind Alkoholkonsum und ein starkes Übergewicht. Mit diesen beiden Kofaktoren ist das Risiko, dass ein Patient eine Leberzirrhose und einen Leberzelltumor entwickelt, deutlich höher, als wenn er eine HCV-Infektion hat, abstinent ist, Sport treibt, gesund lebt. So ein Patient hat ein deutlich geringeres Risiko für einen Leberkrebs. Also auch hier, wie bei Krebs generell, multifaktoriell, viele Faktoren spielen eine Rolle, die Infektion mit dem Virus ist ganz sicher ein wesentlicher Faktor dabei.

Seltmann: Eine Leber hat verschiedene Zellen mit verschiedenen Aufgaben. Die spielen bei diesem Krankheitsprozess mit und jeder hat da so seine Rolle.

Ralf Bartenschlager: Genau. Die Hauptakteure machen ungefähr 80 oder 85 Prozent der Leber aus, das sind die Leberzellen selbst, die in vielen verschiedenen Stoffwechselprozessen beteiligt sind. Die produzieren auch die Galle, was für die Aufnahme von Fetten wichtig ist. Dann haben wir die Blutzellen, das Endothel, die die Leber sehr intensiv auskleiden, weil die Leber eine Art Filterfunktion hat. Alles, was wir essen und zu uns nehmen, strömt zunächst einmal durch die Leber. Dann haben wir die sogenannten Kupffer-Zellen, Fresszellen, die dazu da sind, Fremdkörper, Eindringlinge zu vernichten. Und wir haben sogenannte Stellate Cells. Das sind Zellen, die unter anderem auch Bindegewebe ausschleusen. Es passiert leider gerade bei der chronischen Entzündung bei der Hepatitis C, dass die Leberzellen zugrunde gehen und diese Stellate-Zellen zur Einlagerung von Bindegewebe angeregt werden. Dann kommt es zur Vernarbung und zur Zirrhose der Leber.

Wenn man das Virus dann aus dieser Gleichung mithilfe der neuen Therapien herausnimmt, kommt es nicht mehr zur Zerstörung der Leberzellen, denn interessanterweise gehen die Leberzellen nicht am Virus selbst kaputt, sondern sie werden durch die Immunantwort abgetötet. Das hat den Vorteil: Wenn die Zelle zerstört ist, macht sie auch keine neuen Viren mehr. Der Nachteil ist: Das Gewebe kann natürlich darunter leiden, wenn besonders viele Zellen zerstört werden. Wenn solch ein Prozess dann über Jahre oder Jahrzehnte andauert, ist klar, dass die Leber auch trotz ihrer hohen Regenerationsfähigkeit durchaus leidet und irgendwann nicht mehr funktioniert.

Seltmann: Weiß man, wie die Medikamente wirken, wo sie angreifen?

Ralf Bartenschlager: Ja. Das Virus hat mehrere Enzyme, zwei davon sind die Angriffsziele. Das eine ist eine Protease, also ein Enzym, das Eiweiße

in verschiedene Bruchteile spaltet. Das Virus macht zunächst ein unreifes Vorläufer-Protein, das durch diese Protease klein geschnitten werden muss. Erst dann sind diese Bruchstücke aktiv. Das heißt, wenn man dieses Enzym lahmlegt, kommt die Vermehrung zum Erliegen. Das zweite Medikament greift an der Polymerase an, das ist sozusagen das Herzstück der Vermehrungsmaschinerie. Das ist das Enzym, das die Vervielfältigung der viralen RNA, also des viralen Erbguts, katalysiert. Das dritte ist ein sehr interessanter Faktor, der durch Screening-Methoden gefunden wurde. Das heißt, man hat Millionen von potenziellen Wirkstoffen mit unserem Zellkultursystem getestet, mit der Frage: Welcher dieser Wirkstoffe ist antiviral? Und man hat hochpotente Wirkstoffe gefunden und als Angriffsziel hat sich ein viraler Faktor herausgestellt, der gar keine enzymatische Aktivität hat, sondern ein Protein mit einer sehr bizarren Struktur und auch mit einer sehr bizarren Funktionsweise ist. Das nennt sich NS5A. Die Inhibitoren von NS5A sind mit Abstand die potentesten Inhibitoren, sie sind in einem pikomolaren Bereich wirksam und hatten eine unglaubliche antivirale Aktivität, die dazu geführt hat, dass mittlerweile NS5A-Inhibitoren Bestandteil von fast jeder Kombinationstherapie sind, die man bei HCV heute gibt.

Seltmann: Was passiert während dieser langen Therapie mit den Viren? Sind die am Schluss alle verschwunden?

Ralf Bartenschlager: Also die Therapie ist sehr kurz. Eine Therapie, die dazu führt, das Virus komplett zu eliminieren und das in nur acht bis zwölf Wochen, ist für eine chronische Infektion unglaublich schnell. Das liegt daran: Das Virus hat keine Möglichkeit, sich irgendwo zu verstecken. Es hat kein Reservoir, in das es sich zurückziehen kann. Es kann seine Chronizität nur dadurch aufrechterhalten, dass es sich dauerhaft vermehrt. Das heißt, in dem Moment, in dem ich die Vermehrung blockiere, verschwinden die Viren. Diese Viren sind extrem kurzlebig. Die haben eine Halbwertszeit, also eine Lebensdauer, von nur 45 Minuten. Wenn man das einmal hochrechnet, bedeutet das, dass ein Patient pro Tag ungefähr 10^{12} , also eine 1 mit 12 Nullen, Viren produziert. Diese 10^{12} Viren werden pro Tag abgeräumt und werden quasi wieder neu gebildet. Das heißt, das ist eine extrem hohe Dynamik. Wenn man diese hohe Dynamik mit effizienten Wirkstoffen blockiert, kommt es zu einem sehr, sehr schnellen Abfall der Virusmenge im Blut, was man auch im Patienten sieht. Innerhalb von 24 Stunden nimmt die Virusmenge ungefähr um den Faktor 1000 ab. Und das ist rasend schnell. Wenn das Virus sich langsamer vermehren würde, müsste man klar länger therapieren, deswegen sind acht bis zwölf Wochen eigentlich eine relativ kurze Zeit.

Seltmann: Wer infiziert sich mit HCV?

Ralf Bartenschlager: HCV wird mit allem übertragen, was in irgendeiner Form mit Blut zu tun hat, Bluttransfusionen waren in den 1970er-, 80er-Jahren sicherlich der Hauptübertragungsweg, heutzutage sind es vor allem Personen, die intravenös Drogen konsumieren. Es können sein: Nadelstichverletzungen, Tätowierungen, Piercing. Die sexuelle Übertragung spielt eine sehr geringe Rolle, das ist deutlich anders als bei Hepatitis B, was auch ein sehr günstiger Faktor ist, wenn man daran denkt, das Virus auf breiter Front zu bekämpfen.

Seltmann: Wird es eine Impfung gegen Hepatitis C geben?

Ralf Bartenschlager: Da sind die Meinungen geteilter Natur. Das eine Lager sagt: Wir brauchen das nicht, weil man alle Patienten mit der Therapie heilen kann. Das ist korrekt. Dann stellt sich aber die Frage: Wie sieht es mit der Verfügbarkeit aus? Wie sieht es selbst in einem Land aus, in dem die Therapie verfügbar ist? Wie bringe ich die Therapie an den Patienten? Das heißt, es braucht auch die entsprechende Infrastruktur. Wenn man alle Infizierten auf diesem Planeten therapieren könnte, dann würde ich sagen: Ja, damit müsste eigentlich eine Ausrottung gelingen. Es ist aber unrealistisch. Deswegen ist auch eine Impfstoffentwicklung nicht zu vernachlässigen. Die Impfstoffentwicklung selbst ist natürlich ein hochriskantes Gebiet, zum einen hat das Virus eben seine Strategien, der Immunantwort zu entkommen. Das heißt, man braucht einen Impfstoff, der all diese Fluchtstrategien ins Kalkül zieht. Man hat außerdem noch zwei weitere Probleme, das eine ist ein schlichtes ökonomisches Problem: Wie groß ist der Markt? Wen soll man vakzinieren? Das andere große Problem ist, wie man eigentlich den Impfstoff Erfolg messen soll. Es gibt ja kein Tiersystem, das wir mit dem Virus infizieren können. Die Frage ist natürlich, wie viel Energie noch in diese Art von Forschung hineinfließen wird. Ich glaube, auf industrieller Seite ist das Interesse sehr, sehr begrenzt, im akademischen Bereich ist die Frage sicherlich dadurch verkompliziert, dass jetzt auch die Geldgeber eher sagen: „Na ja, es gibt ja effiziente Therapien. Wie viel Impfstoff brauchen wir denn noch?“ Ich persönlich bin der Meinung: Ein Impfstoff hat durchaus seine Berechtigung. Aber es gibt natürlich auch berechtigte Gründe der anderen Seite, die sagen: „Bei diesem Therapieerfolg wird die Chance für einen Bedarf für einen Impfstoff sehr klein sein.“

Seltmann: Trotz der hohen Therapiekosten?

Ralf Bartenschlager: Trotz der hohen Therapiekosten. Aber ich denke, jetzt ist die Politik ist gefordert. Es müssen Verhandlungen geführt werden. Das Beispiel Ägypten ist ein Paradebeispiel, in Indien werden diese Wirkstoffe generisch hergestellt, auch dort sind die Kosten sehr gering. Ich denke, wenn der Preis keine Rolle mehr spielt, dann hätten auch diejenigen was davon, die momentan von dieser Therapie nicht profitieren können.

Seltmann: Das hört sich jetzt fast so an, als sei das Hepatitis-C-Virus aus ökonomischen Gründen, wissenschaftlichen Gründen durch. Oder gibt's auch beim Hepatitis-C-Virus noch genug, was Sie interessiert?

Ralf Bartenschlager: Also mich persönlich interessieren noch einige Fragen. Es gibt spannende Fragen zur Wechselwirkung zwischen dem Virus und der Wirtszelle. Es gibt jetzt auch eine einzigartige Möglichkeit, mit den neuen Therapien, dass wir im Patienten nachforschen können: Wie kommt es denn eigentlich dazu, dass das Virus diese Immunantwort unterdrückt? Und wie wird diese Immunantwort wiederhergestellt? Also wissenschaftliche ist das Hepatitis C Virus sicher noch lange nicht durch.

Seltmann: Vielen Dank für das Gespräch.

Das Gespräch führte Dr. Stefanie Seltmann, Pressesprecherin des Deutschen Krebsforschungszentrums DKFZ in Heidelberg.