



Wo stehen wir heute?

Maren Krüger¹, Sylvia Worbs¹, Bettina Kampa¹,
Nahid Derakshani², Brigitte G. Dorner¹

¹ Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene,
Biologische Toxine (ZBS 3)

² Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Referat A.I.3,
Technik im CBRN Schutz

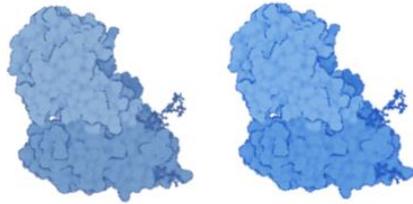


„Moleküle, die **von biologischen Organismen produziert** werden und **auf andere Organismen schädigend wirken**“

- Auch wirksam in Abwesenheit ihrer Produzenten
 - Zwischenstellung zwischen klassischen chemischen und biologischen Kampfmitteln
- ⇒ abgedeckt durch Chemiewaffenübereinkommen (CWÜ)
UND Biowaffenübereinkommen (BWÜ)



Vielfalt biologischer Toxine – einige Beispiele



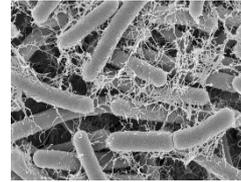
Rizin & Abrin

- Nah verwandte Ribosomen-inaktivierende Proteine (RIP)
- Rizin: Liste 1 des CWÜ
- Zellgift: Inaktivierung der Proteinbiosynthese

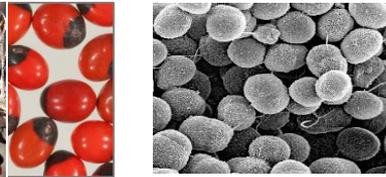
Ricinus communis



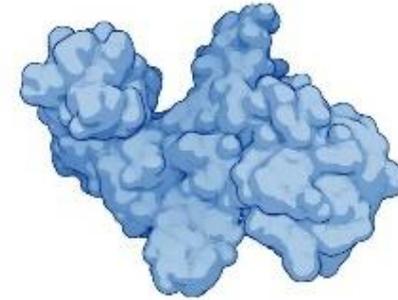
Clostridium botulinum



Abrus precatorius



Staphylococcus aureus



Botulinumtoxin

- Bakteriellies Neurotoxin
- Potentiell schwere Lähmungen

Staphylokokken Enterotoxine

- Bakterielle Superantigene (Toxic Shock Syndrome)
- Emetische Enterotoxine



⇒ **Biotoxine sind vielfältig in Ursprung, Struktur und Wirkung**



Relevanz biologischer Toxine

- Bestandteil ehemaliger **staatlicher Biowaffenprogramme**
- Auch von Interesse für **terroristische Gruppen**

- Nur einige Beispiele:
 - Aum-Kult Japan 1990-1995: Versprühen von ***C. botulinum*-Kulturüberstand** in Tokyo
 - Köln-Chorweiler 2018: Planung eines Anschlags mit einem **Rizin-dotierten Sprengsatz**
 - An politische Mandatsträger in den USA gesendeten **Rizin-Briefe**

- Eigenschaften als **sicherheitsrelevant eingestufte Toxine**
 - Hohe Toxizität
 - Vermeintlich leichte Zugänglichkeit
 - Vermeintlich leichte Herstellung

Gefahrenlagen durch biologische Toxine



Natürliche Ausbrüche
z.B. Lebensmittelvergiftungen

Intentionale Aufnahme
(suizidale Absicht)

Iatrogene Intoxikationen
z.B. iatrogener Botulismus

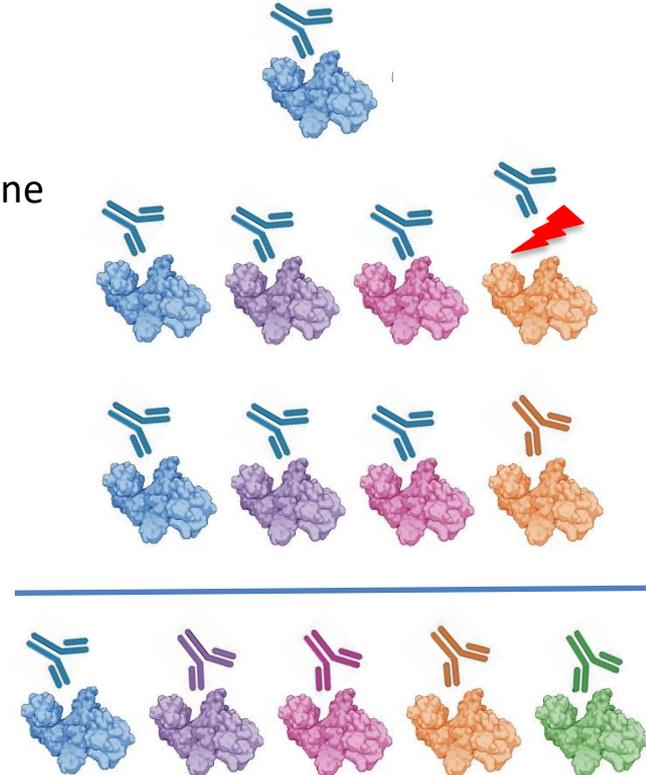
Intentionale Ausbringung
(Anschläge auf Gruppen oder
Einzelpersonen)



Herausforderungen bei der Detektion von Protein-Biotoxinen

- **Komplexe und große Proteine** (30-300 kDa; ggfs. Subdomänen)
- Jeweils **diverse Varianten** unterschiedlicher Häufigkeit
 - Rizin: verschiedene Varianten, nah verwandte Toxine / Proteine
 - Botulinumtoxin: > 40 Varianten und nicht-toxische Komplexproteine
 - Staphylokokken Enterotoxine: > 33 Varianten
- **Umfangreiches (orthogonales) Methodenspektrum** notwendig zum eindeutigen Nachweis
- **Extrem hohe Toxizität bedarf spezieller Sicherheitsmaßnahmen und besonders sensibler Analytik**

⇒ **Hoher Anspruch an die Analytik**





Proteinebene	Immunologischer Proteinnachweis	
	Massenspektrometrische Proteinidentifizierung	
	Funktioneller Nachweis	
DNA	Mikrobiologische Anzucht / genetischer Nachweis	



Aufgaben des RKI in Vorbereitung und Reaktion auf biologische Gefahrenlagen

- **Frühzeitiges Erkennen und Bewerten von Ausbrüchen** durch absichtliche Freisetzung biologischer Agenzien
- **Beratung** der zuständigen Stellen zu **klinischen und seuchenhygienischen Maßnahmen** zum Schutz der Bevölkerung
- **Information und Beratung der Fachöffentlichkeit**
- **Bewertung bioterroristischer Gefahrenlagen in Zusammenarbeit mit den Sicherheitsbehörden**
- Unterstützung von Einsatzkräften (Pol, Fw , ÖGD) vor Ort mit eigenen Spezialkräften; Mitwirken als Fachbehörde im **UnterstützungsverBund CBRN**
- **Laboranalysen zur Identifizierung/Charakterisierung hochpathogener Agenzien**

Organisation RKI



- Leitung
- Abt. 1 – Infektionskrankheiten
- Abt. 2 – Epidemiologie & Gesundheitsmonitoring
- Abt. 3 Infektionsepidemiologie
- ZBS Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene
- MFI Methodenentwicklung, Forschungsinfrastruktur und Informationstechnologie
- ZIG Zentrum für Internationalen Gesundheitsschutz
- ZKI-PH Zentrum für Künstliche Intelligenz in der Public Health-Forschung

- ZBS 1 Hochpathogene Viren
- ZBS 2 Hochpathogene mikrobielle Erreger
- ZBS 3 Biologische Toxine
- ZBS 4 Spezielle Licht- und Elektronenmikroskopie
- ZBS 5 Hochsicherheitslabor
- ZBS 6 Proteomik und Spektroskopie
- ZBS 7 Strategie und Einsatz

- ⇒ Außergewöhnliche Seuchengeschehen
- ⇒ Bioterroristische Anschlaglagen

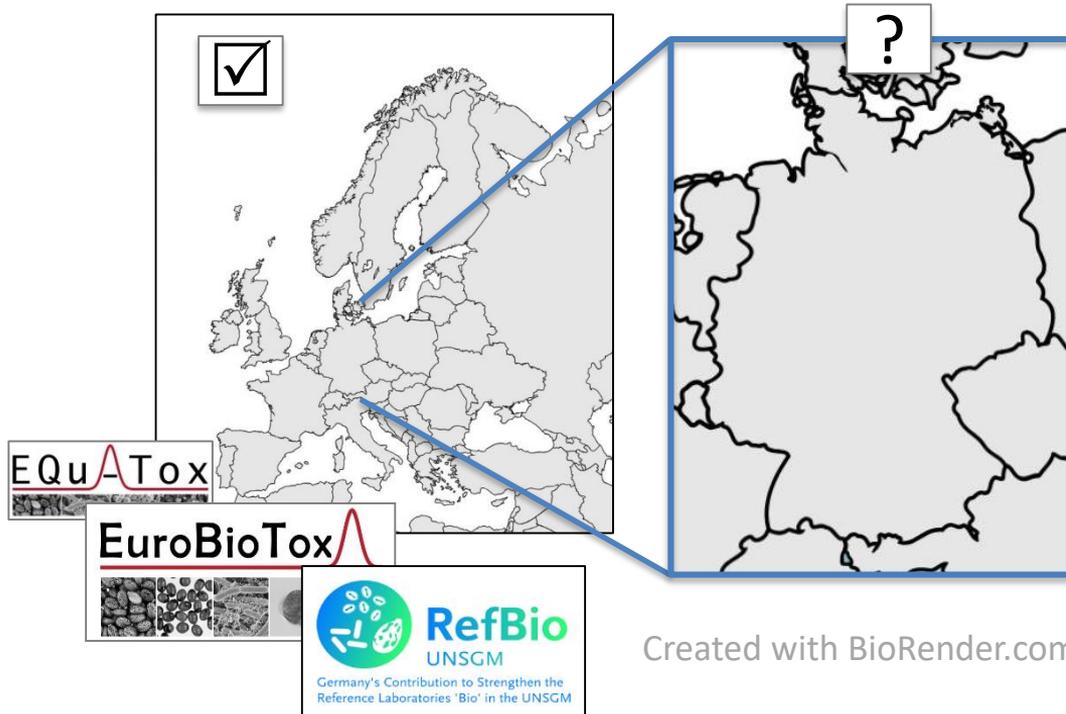
- ZBS 3:** Hochspezialisiertes Labor für biologische Toxine
- Diagnostik, Variabilität und Funktionalität von Biotoxinen
 - Konsiliarlabor für Botulismus und Tetanus (human & vet.med.)
 - Antikörper für Forschung und Therapie
 - Innovative Multiplex-Methoden
 - Tierversuchersatzmethoden
 - Nationale und internationale Projekte und Netzwerke



Wie gut sind wir in Europa auf Toxin-Lagen vorbereitet? Wie ist eigentlich die Situation in DE?



Bundesamt
für Bevölkerungsschutz
und Katastrophenhilfe



- 2017 Bestandaufnahme DEU (Projekt SensTox 2015-2018)
- Netzwerkkordinierung RKI / ZBS 3
- Fokus auf hochmolekulare Toxine
- Mitglieder: ca. 20 Institution in DEU (u.a. ÖGD, Bundeswehr, Forschungseinrichtungen)
- Regelmäßige Teilnahme an Netzwerktreffen, Trainings und Übungen



Aufgaben des DTox-Net

⇒ **Stärkung der Biotoxin-Detektionskapazitäten in Deutschland**

- ⇒ Detektion eines breiten Spektrums biologischer Toxine mit bioterroristischem Potential aus klinischem Material, Lebensmittel- und Umweltproben
- ⇒ Einsatz immunologischer, funktioneller, massenspektrometrischer und molekularbiologischer Methoden; Fokus auf Protein-basierten Methoden

■ **Forschungsnetzwerk zur Förderung von**

- Austausch von **Wissen und Erfahrungen**
- Austausch **qualitätsgesicherter Methoden und Materialien** (Toxine, Antikörper, ...)
- **Weiterentwicklung und Qualitätssicherung der Detektionsverfahren** (Schulungen und Übungen)
- Etablierung **einheitlicher Standards, Leistungskriterien und Protokolle** (>> Akkreditierung)
- Entwicklung von Empfehlungen zu **Probenmanagement und – transport, Beweismittelkette, Berichterstellung**

Laborübungen - Anbieterseite

- **Probendesign und Vorversuche zu Wiederfindung und Stabilität**

- **Probenansatz**

- Ca. 50 pro Probenart

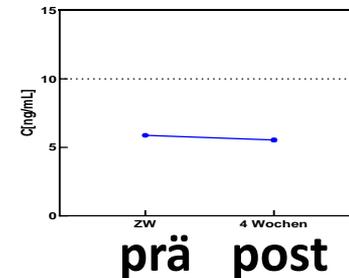
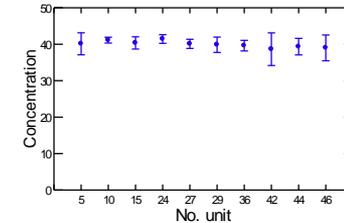
- **Homogenitätstestung**

- 10 zufällige Aliquots; ELISA

- **Versand**

- **Poststabilitätstestung**

- 3 zufällige Aliquots; ELISA



⇒ **Statistische Auswertung & Berichterstellung (nach DIN ISO 13528:2022)**



Laborübungen - Teilnehmerseite

- **Rund 10 Proben, möglichst nah an Realproben**
 - Matrices: Klinisch, Umwelt, Lebensmittel
 - Toxine: Gereinigt, Rohextrakte, Bakterienüberstände
 - Unterschiedliche Konzentrationen, Mischungen mehrerer Toxine
- **3 Wochen Bearbeitungszeit**
- **Freie Wahl der Methoden**
 - Fokus auf protein-basiertem Nachweis
- **Aufgabenstellungen:**
 - Detektion, Identifizierung, Typisierung
 - Quantifizierung
 - Aktivitätsnachweis
 - Berichterstattung





- **Konsolidierung des Toxin-Labornetzwerks durch Koordinierungsstelle**
 - Problematik auf Ebene mancher Länder: limitierte Ressourcen
- **Diskussion für ein operatives Netzwerk für biologische Gefahrenlagen läuft**
 - In Abhängigkeit davon Planung weiterer Aktivitäten
- **Laufende Aktivitäten: Laborübungen, Netzwerktreffen, Austausch von Materialien und Reagenzien (zukünftig ggfs. wieder Trainings)**
 - Qualitätssicherung von Verfahren und Reagenzien
 - Standardisierung von Methoden und Prozessen

Danke an



RKI / ZBS3:

Bettina Kampa
Sven Meißner
Sylvia Worbs
Anyess von Bock
Rebecca Mietzner
Brigitte Dorner



Bundesamt
für Bevölkerungsschutz
und Katastrophenhilfe



Bundesministerium
für Gesundheit



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Nahid Derakshani
Anna Zmorzynska

CHEMSTAT Werner Luginbühl

... und alle anderen Mitwirkenden im Toxin-Labornetzwerk!

Kontakt:

E-Mail: DTox-Net@rki.de

Tel.: +49 30 18754-2949

Internet: www.rki.de -> 🔍 DTox-Net

Webauftritt DTox-Net :

https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Biologische-Gefahren/Projekte-Netzwerke/Projekte/DTox-Net_inhalt.html



DTox-Net

Deutsches Toxin-Labornetzwerk