



ARBO-Viren und das Virom/Mikrobiom ihrer Vektoren

F.X. Heinz

Die explosionsartige Ausbreitung des Zika Virus hält uns eindringlich vor Augen, welche unvorhergesehene Dynamik Viren erlangen können, die durch Arthropoden übertragen werden (ARBO-Viren von Arthropod-borne). Dies wird auch durch mehrere andere Beispiele in der jüngeren Vergangenheit dokumentiert, wie das erstmalige Auftreten und die Ausbreitung des West Nil und des Chikungunya Virus in Amerika seit 1999 bzw. 2013, sowie die Zunahme der hyperendemischen Gebiete von Dengue, in denen alle vier Serotypen dieses Virus zirkulieren. Insgesamt kennt man über 600 ARBO-Viren, von denen mehr als 80 auch als Krankheitserreger des Menschen beschrieben sind. Definitionsgemäß vermehren sich ARBO-Viren in zwei sehr unterschiedlichen Gruppen von Wirten, und zwar sowohl in bestimmten Vektoren (Stechmücken, Zecken) als auch in verschiedensten Vertebraten (Säugetiere, Vögel), die in ihrer Wechselwirkung gemeinsam das natürliche Reservoir für diese Viren bilden. In vielen Fällen ist der Mensch nur zufälliger Wirt, der aufgrund der Virusübertragung durch den Vektor zwar schwer erkranken kann, aber für die Zirkulation des Virus in der Natur keinerlei Rolle spielt. Beispiele dafür sind das West Nil Virus und auch das FSME-Virus. Die größte epidemische Bedrohung geht jedoch von jenen ARBO-Viren aus, bei denen ausschließlich der Mensch die Rolle des Vertebraten-Wirts übernimmt und das Virus während der Epidemien nur mehr zwischen Vektoren und dem Menschen zirkuliert. Dies ist bei Zika, Chikungunya, Dengue und in gewissem Ausmaß auch bei Gelbfieber der Fall, die alle durch Aedes Stechmücken übertragen werden und – losgelöst von ihrem ursprünglichen tierischen Reservoir (nichthumane Primaten) - große Epidemien beim Menschen verursachen können. Mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung lebt in tropischen und sub-tropischen Regionen, wo Aedes aegypti (der hauptverantwortliche Vektor für die oben angeführten Infektionen) heimisch ist, und es ist zu befürchten, dass der Klimawandel eine weitere Ausbreitung dieser als Krankheitsüberträger so bedrohlichen Stechmücke begünstigen kann.

In den letzten Jahren ist es zu einem explosionsartigen Anstieg des Nachweises neuer Viren gekommen, die sich nur in Stechmücken, nicht aber in Säugetieren und anderen Vertebraten vermehren können und daher im Gegensatz zu den ARBO-Viren als ‚Insect-only viruses‘ bezeichnet werden. Auch entsprechende

Vertebraten-Zellkulturen sind mit diesen Viren nicht infizierbar. Sie stellen offenbar einen normalen Bestandteil des Insekten Viroms dar, dessen Erforschung genauso wie im Fall des menschlichen Viroms (siehe VEI 24-2015) erst in den Kinderschuhen steckt, das aber möglicherweise eine große Bedeutung für die Biologie ihrer Wirte hat. Die Tatsache, dass diese Insektenviren sowohl vertikal (also von den Weibchen auf deren Nachkommenschaft) als auch geschlechtlich übertragen werden können und Teile ihrer genetischen Information in die chromosomale DNA von Insekten integriert sind weist darauf hin, dass die Symbiose zwischen Virus und Wirt in diesem Fall bereits seit sehr langer Zeit besteht.

Von besonderem Interesse im Zusammenhang mit den ARBO-Viren sind die sich mehrenden Befunde, dass das gesamte in den Stechmücken vorhandene Mikrobiom (also nicht nur das Virom sondern auch Bakterien, Pilze und Parasiten) deren Fähigkeit beeinflussen kann, als effizienter Vektor für humanpathogene Viren zu dienen. Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich vielversprechende neue Ansatzpunkte zur biologischen Vektorbekämpfung. Am weitesten fortgeschritten sind dabei Versuche mit Wolbachia, einem obligat intrazellulären Bakterium, und damit infizierten *Aedes aegypti*. Die Infektion der Stechmücken mit Wolbachia hemmt die Vermehrung und Übertragung von verschiedenen ARBO-Viren wie Dengue, Chikungunya und Gelbfieber, höchstwahrscheinlich auch Zika. Erste Freisetzungsversuche von Wolbachia-infizierten *Aedes aegypti* haben gezeigt, dass diese in der Natur vorhandene nichtinfizierte *Aedes* Populationen verdrängen können und diese Methode daher zu einer wirksamen Maßnahme der Vektorbekämpfung weiter entwickelt werden kann. Verschiedenste andere, ebenfalls bei *Aedes aegypti* ansetzende Technologien, wie z.B. die Freisetzung von gentechnisch veränderten Insekten mit für diese Tiere dominant tödlichen Genen, die das Entstehen einer lebensfähigen Nachkommenschaft unterbinden (RIDL – Release of Insects carrying Dominant Lethal genes) sind ebenfalls im Gange und erweitern die Palette und das Potential der zukünftigen Eindämmung von ARBO-Virusinfektionen.

Die mit der Vielzahl der neuentdeckten ‚Insect-only‘ Viren durchgeführten genetischen Analysen lassen den Schluss zu, dass sie die Vorfahren der für uns so bedrohlichen humanpathogenen ARBO-Viren sind und manche von ihnen im Zuge der Evolution offenbar die Fähigkeit erworben haben, sich nicht nur in Insekten, sondern auch in davon sehr entfernt verwandten Arten wie z.B. Säugetieren und

Insektenviren wieder neue ARBO-Viren des Menschen entstehen? Natürlich ist das möglich und wird auch durch die notorische Mutationsfreudigkeit dieser Viren begünstigt. Allerdings zeigen die bekannten ARBO-Viren, dass die Anpassung an zwei so unterschiedliche Wirte ein äußerst schwieriges Unterfangen ist und den Viren ein enges Korsett auferlegt wird. Wie das Beispiel des Chikungunya Virus zeigt, ist sogar die Anpassung an eine sehr nahe verwandte Stechmückenart (von *Aedes aegypti* an die asiatische Tigermücke *Aedes albopictus*) bereits ein äußerst schwieriges Unterfangen (Vergleich VEI 16-2014) und war aus Gründen molekularer Kompatibilität bzw. Inkompatibilität nur bei einer bestimmten ost-afrikanischen Virusvariante, nicht aber bei dem jetzt in Amerika epidemischen Chikungunya Virus möglich. Versuche haben gezeigt, dass die ‚Insect-only‘ Viren sich gut bei der durchschnittlichen Temperatur von Insekten (28°C), nicht aber bei Temperaturen über 33°C vermehren können. Allein der Temperaturunterschied zwischen Vektoren und Vertebraten ist daher schon ein sehr schwer zu überwindendes Hindernis für die Entstehung neuer ARBO-Viren. Wie das Zika-Beispiel zeigt, müssen wir – begünstigt bedingt durch ökologische Veränderungen, Urbanisierung, internationale Reisetätigkeit und eventuell Klimawandel - eher mit der unvorhersehbaren Ausbreitung bereits in der Natur existierender ARBO-Viren als mit deren Neuentstehung rechnen und unsere Anstrengungen auf deren Eindämmung sowohl durch Vektorbekämpfung als auch die Entwicklung neuer Impfstoffe konzentrieren.