



Neue Erkenntnisse zum Zika Virus

F.X. Heinz

Die plötzliche explosive Ausbreitung des Zika Virus zunächst auf pazifischen Inseln (seit 2013) und in weiterer Folge in Süd- und Zentralamerika (seit 2014) sowie dessen Assoziation mit dem Guillain Barré Syndrom und fötalen Missbildungen (insbesondere Mikrozephalie) nach transplazentalen Infektionen hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 1. Februar 2016 veranlasst, eine ‚Gesundheitsnotlage von internationaler Tragweite‘ (‚Public Health Emergency of International Concern‘) auszurufen. Das Zika Virus war Spezialisten zwar auch schon vorher als Verwandter der prominenten Gelbfieber, Dengue, West Nil, Japanischen Enzephalitis oder FSME Viren bekannt, wurde aber als unbedeutend eingestuft, weil es in seinen ursprünglichen Verbreitungsgebieten Äquatorial-Afrikas und –Asiens nur sporadische Infektionen beim Menschen verursachte. Auch gab es keinerlei Hinweise für schwere Erkrankungen, die über einen fieberhaften Infekt eventuell mit Exanthem hinausgingen. Welche Änderungen haben also zur unerwarteten Ausbreitung geführt, welche Mechanismen liegen den nun beobachteten schweren Verlaufsformen der Zika Virusinfektion zugrunde und gibt es Ansätze für Zika Impfstoffe?

Durch zwei vor kurzem erschienene Publikationen in ‚Nature‘ und ‚Nature Immunology‘ (Barba-Spaeth et al. bzw. Dejnirattisai et al., beide Artikel online publiziert am 23. Juni 2016) kommt jetzt zumindest zur Beantwortung der beiden letzteren Fragen ein wenig Licht ins Dunkel. Es freut mich besonders, dass unser Department als Kooperationspartner mit dem Pasteur Institut in Paris und dem Imperial College in London zur Publikation in ‚Nature‘ beigetragen hat. Im Wesentlichen beschäftigen sich die beiden Arbeiten mit der Antigenverwandtschaft zwischen Dengue und Zika Viren. Dabei zeigt sich, dass im Zuge von Dengue Virusinfektionen gebildete Antikörper auch sehr stark mit dem Zika Virus reagieren. Die meisten davon sind jedoch nicht nur nicht in der Lage das Zika Virus zu neutralisieren (und damit eine Infektion zu verhindern), sondern können sogar dessen Infektion von myeloischen Zellen wie Makrophagen und Monozyten dramatisch verstärken. Dieses Phänomen wird im Englischen als ‚Antibody-Dependent Enhancement of Infection‘ (ADE) bezeichnet und stellt jenen immunpathologischen Mechanismus dar, der hinter der Entstehung des

hämorrhagischen Dengue Fiebers und Dengue Schock Syndroms nach sequentiellen Infektionen mit verschiedenen Dengue Serotypen vermutet wird. Da in den derzeitigen Zika-Epizentren die Durchseuchung mit Dengue Viren sehr hoch ist (in manchen Regionen mehr als 90%) wird nun vermutet, dass präexistierende kreuzreaktive Dengue Antikörper im Zusammenhang mit dem beschriebenen ADE-Mechanismus zu den beobachteten transplazentalen Infektionen und der Entstehung des Guillain-Barré Syndroms beitragen. Dieser Infektions-verstärkende Effekt könnte aber nicht nur die Pathogenese beeinflussen sondern auch die Ausbreitung des Virus begünstigen, indem höhere Virustiter in Infizierten möglicherweise auch eine verstärkte Infektion der Überträger-Stechmücken *Aedes aegypti* zur Folge haben. Die Weibchen dieser extrem domestizierten Moskitos holen sich ihre Blutmahlzeit fast ausschließlich vom Menschen (nicht nur einmal sondern mehrere Male) und übertragen dadurch das Virus von einem Familienmitglied auf das andere. Daher können durch *Aedes aegypti* übertragene Infektionen (wie Dengue, Chikungunya und nun auch Zika) derart dramatische Ausmaße annehmen.

Die gute Nachricht ist jedoch, dass Dengue und Zika Viren auch eine andere, bisher nicht vermutete Antigengemeinschaft besitzen, die zur Bildung von stark neutralisierenden Antikörpern führt. Die atomare Struktur des dafür verantwortlichen Teils des viralen Oberflächenproteins wurde in der ‚Nature‘ Arbeit im Detail beschrieben. Durch die darin gezeigte Struktur von Antigen-Antikörper Komplexen wird klar, wie ein und derselbe Antikörper nicht nur alle vier Serotypen der Dengue Viren sondern auch das Zika Virus äußerst wirksam neutralisieren kann. Diese Erkenntnisse werden mit großer Wahrscheinlichkeit Forschungsprojekte zur Entwicklung eines universellen Dengue-Zika Impfstoffes stimulieren. Aufgrund der technischen Komplexität eines solchen Unterfangens ist das allerdings noch Zukunftsmusik. In der Zwischenzeit müssen wir abwarten, wie schnell die zurzeit mit großem Einsatz betriebenen Anstrengungen zur Entwicklung eines konventionellen Zika Impfstoffes zum Erfolg führen werden.