



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE  
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:  
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,  
Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer  
Redaktion:  
Dr. Eva Geringer  
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien  
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15  
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599  
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at  
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

## **Freisetzung biologisch veränderter Stechmücken zur Bekämpfung von ARBO- Viren**

**F.X. Heinz**

Einige der bedeutendsten humanpathogenen ARBO (Arthropod-Borne)-Viren werden durch *Aedes aegypti* bzw. nahe verwandte Stechmücken als Vektoren auf den Menschen übertragen. Dazu gehören Gelbfieber-, Dengue-, Chikungunya- und Zika-Viren, die jährlich Millionen von Infektionen in tropischen und subtropischen Regionen der Welt mit zum Teil schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen verursachen (siehe auch VEI 13-2016; 9-2016; 17-2014; 13-2012). Für uns sind Infektionen mit diesen Viren vor allem im Zusammenhang mit Fernreisen von Bedeutung. Entscheidend für deren oft explosive Ausbreitung ist die Tatsache, dass der Mensch für sie als einziger Vertebratenwirt dienen kann und *Aedes aegypti* ebenfalls fast ausschließlich den Menschen für seine Blutmahlzeiten verwendet. Die weiblichen Stechmücken leben innerhalb oder in nächster Umgebung menschlicher Behausungen und saugen mehrere Male hintereinander, wodurch ideale Voraussetzungen für die Weitergabe des Virus von Mensch zu Mensch und damit für eine epidemische Ausbreitung in den von *Aedes aegypti* betroffenen Gebieten gegeben sind.

Wie das Gelbfieber-Beispiel zeigt, können Impfungen nicht nur eine wirksame Maßnahme sein, diese Erkrankungen im Einzelfall zu verhindern, sondern durch die beim Menschen als Hauptwirt erzeugte Herdenimmunität auch Ausbrüche von urbanem Gelbfieber eindämmen. Leider gibt es vorläufig weder Chikungunya- noch Zika-Impfstoffe am Markt, und der vor kurzem in manchen Ländern eingeführte Dengue-Impfstoff entspricht noch nicht den in ihn gesetzten Erwartungen. Parallel zur Impfstoffforschung haben sich auch

innovative Methoden zur Bekämpfung der Stechmücken als Vektoren zu einem spannenden Feld anwendungsorientierter Forschung entwickelt. Im Mittelpunkt stehen dabei Ansätze zur Freisetzung von biologisch oder gentechnisch veränderten *Aedes aegypti*, die entweder ihre Fähigkeit zur Reproduktion und/oder zur Übertragung der oben genannten Viren verloren haben. Nicht zuletzt der Ausbruch des Zika-Virus hat zu vermehrten Anstrengungen in diesem Bereich geführt. Die bisher gemachten Erfahrungen sind ermutigend, sodass diese Strategien weiterentwickelt und - zur Erprobung ihrer Wirksamkeit unter Feldbedingungen - in betroffenen Gebieten bereits eingesetzt werden.

Am weitesten fortgeschritten sind dabei Freisetzungsexperimente mit in Labors gezüchteten *Aedes aegypti*, die mit *Wolbachia* Bakterien infiziert sind. Diese intrazellulären Bakterien (die sich in Menschen nicht vermehren können) kommen weltweit bei etwa 60% aller Insekten-Spezies natürlich vor (z.B. bei vielen Stechmücken, Schmetterlingen, Käfern, Ameisen und Bienen), nicht aber bei *Aedes aegypti*. Durch die experimentelle Infektion von *Aedes aegypti*-Eizellen kann im Labor eine Nachkommenschaft erzeugt werden, die persistierend mit *Wolbachia* infiziert ist. Entscheidend für die Eignung der biologisch veränderten Stechmücken zur Eindämmung der durch sie übertragenen Infektionen sind drei Eigenschaften: 1. Die persistierende Infektion mit bestimmten *Wolbachia*-Stämmen führt zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung der biologischen Fitness, sodass sich die mit *Wolbachia* infizierten Stechmücken gegen die natürlich vorkommenden behaupten können. 2. Bei der Paarung nichtinfizierter Weibchen (wie sie in der Natur vorkommen) mit *Wolbachia*-infizierten Männchen (die freigesetzt wurden) entsteht keine Nachkommenschaft, ein Phänomen, das auf der sogenannten, durch *Wolbachia* induzierten ‚Zytoplasmatischen Inkompatibilität‘ beruht. 3. *Wolbachia*-infizierte Stechmücken sind stark in ihrer Funktion beeinträchtigt, die oben angeführten Viren zu vermehren und zu übertragen.

Aus diesen biologischen Eigenschaften ergeben sich zwei mögliche Strategien für die Verwendung *Wolbachia*-infizierter *Aedes aegypti* in der Infektionsbekämpfung: 1. Es werden nur infizierte Männchen freigesetzt. Da diese bei Paarung mit den in der Natur vorkommenden nichtinfizierten Weibchen keine Nachkommenschaft generieren können, kann es zu einer

starken Reduktion oder sogar zum Verschwinden der *Aedes aegypti*-Populationen kommen. Diese Methode wird daher im Englischen als ‚Mosquito Suppression Strategy‘ bezeichnet und ist in Singapur in Erprobung.

2. Es werden sowohl infizierte Männchen als auch infizierte Weibchen freigesetzt. Da die Befruchtung freilebender nichtinfizierter Weibchen durch freigesetzte infizierte Männchen ergebnislos bleibt, führt nur die Befruchtung gleichzeitig freigesetzter infizierter Weibchen wieder zu einer Nachkommenschaft, die wiederum mit *Wolbachia* infiziert ist. Auf diese Weise könnte mit der Zeit die natürliche Stechmückenpopulation durch ihre infizierten ‚Verwandten‘ ersetzt werden, deren Fähigkeit zur Virusübertragung jedoch stark eingeschränkt ist. Diese Methode wird daher im Englischen als ‚Mosquito Replacement Strategy‘ bezeichnet. Sie wird im Rahmen von Feldversuchen bereits in fünf Ländern (Australien, Brasilien, Kolumbien, Indonesien und Vietnam) im Rahmen des sogenannten ‚EliminateDengue‘ Programms evaluiert ([www.eliminatedengue.com](http://www.eliminatedengue.com)), das von der Bill & Melinda Gates Stiftung, dem Wellcome Trust sowie den Regierungen der USA und Großbritanniens finanziert wird.

Erste Ergebnisse von Freisetzungsversuchen in Cairns, Australien, wurden vor kurzem publiziert (Schmidt et al., PlosBiology 2017) und geben Anlass zur Hoffnung, dass diese Strategie tatsächlich erfolgreich sein könnte. *Wolbachia*-infizierte Stechmücken waren in Arealen mit einer Größe von 0,1 bis 1 Quadratkilometer freigesetzt worden, und deren Ausbreitung wurde nun zwei Jahre lang verfolgt. In den größeren Arealen breiteten sich die infizierten *Aedes aegypti* langsam aber stetig aus, was darauf hinweist, dass urbane Stechmückenpopulationen tatsächlich mit dieser Methode ausgetauscht werden können. Bestimmte Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Erfolg der Ausbreitung auch stark von lokalen Gegebenheiten (wie z.B. Straßen als Barrieren) abhängig ist, weil *Aedes aegypti* sich generell nur langsam ausbreitet und sich am liebsten in und um menschliche Behausungen aufhält. Man muss daher mit Spannung auf die Ergebnisse der Freisetzungsversuche aus den anderen Ländern warten um abschätzen zu können, wie erfolgversprechend diese Technologie in großen urbanen Zentren (inklusive deren Favelas) in den Tropen und Subtropen sein kann.

Neben der technologischen Herausforderung, die erforderlichen großen Mengen an Stechmücken (oder deren Eier) zu produzieren, ist die Einbeziehung und Aufklärung der betroffenen Öffentlichkeit mit Sicherheit ein entscheidender Faktor für den Erfolg dieser Maßnahme. Die bewusste Freisetzung von Stechmücken, die man ja eigentlich nicht haben will und als Problem betrachtet, klingt intuitiv zunächst mehr alarmierend als vertrauenerweckend. Daher werden bei allen derzeit laufenden Programmen große Anstrengungen unternommen, die Bevölkerung zu involvieren und die Hintergründe dieser Maßnahme zu erklären. Im Gegensatz zur Verwendung von in ihrem Erbgut veränderten Stechmücken (die ebenfalls für ähnliche Zwecke entwickelt werden) ist die Wolbachia-Infektions-Technologie sicher die ‚mildere‘ Form und kann daher sowohl bei den Zulassungsbehörden als auch bei den in Freisetzungsarealen betroffenen Menschen mit einer höheren Akzeptanz rechnen.