

Dennis Junus Johannes Schäfer-Babajew  
Dr. med.

## **Maternal Serologic Properties Associated with Congenital Zika Infection**

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Hedda Wardemann

Im Zuge seiner Ausbreitung in Süd- und Mittelamerika gelangte das Zika-Virus (ZIKV) 2015/2016 ins globale Rampenlicht, als es ursächlich für den rasanten Anstieg von fetalen neurologischen Missbildungen gemacht werden konnte. In den allermeisten Fällen beschränkt sich eine Infektion mit ZIKV auf keine oder nur wenige, unspezifische Symptome wie Konjunktivitiden, Ausschläge, Myalgien, Malaise und Fieber. ZIKV ist ein Flavivirus und damit eng mit anderen global relevanten viralen Erregern wie Dengue, Gelbfieber, FSME und weiteren verwandt. Die Infektion mit ZIKV erfolgt zumeist über Moskitos als Vektor. Das Virus kann aber auch sexuell und vertikal-transplazentar übertragen werden. Im Gegensatz zum zumeist milden Verlauf in anderen Bevölkerungsgruppen stellen schwangere Frauen eine besonders gefährdete Population dar: Geschätzt kommt es in über 40 % der mit ZIKV infizierten Schwangerschaften zu klinisch oder radiologisch auffälligen sensorisch-neurologischen Ausfällen und Entwicklungsanomalien bei den betroffenen Feten und Neugeborenen – mit Mikrozephalie als charakteristischster Ausprägung. Dadurch besteht derzeit ein akuter Bedarf an präventiven, sowie therapeutischen Maßnahmen, um solche tragischen Verläufe in Zukunft vermeiden zu können.

Antikörper bilden den sogenannten humoralen Teil unseres Immunsystems und tragen erheblich dazu bei uns vor verschiedensten Erregern, inklusive Viren wie ZIKV, zu schützen. So zirkulieren sie im Blut und eliminieren dort besagte Erreger bevor diese es schaffen sich in ihrem Zielgewebe einzunisten. Gleichzeitig helfen sie anderen Immunzellen deren zytotoxische Effekte gegenüber schon infizierten Zellen auszuspielen. Die Isolation und Charakterisierung dieser neutralisierenden Antikörper ist somit in mehrerer Hinsicht erstrebenswert: um unser Verständnis von Pathogenese zu verbessern und gleichzeitig um neue Therapeutika zu entwickeln. Vorgängerstudien dieser Arbeit konnten Antikörper ein und denselben Klons in verschiedenen ZIKV-exponierten Patienten aus Mexiko und Brasilien nachweisen. Diese Antikörper binden an das 'Lateral Ridge' (LR) Epitop auf dem 'Envelope Domain III' Protein und neutralisieren das Virus äußerst potent *in vitro*. Das gehäufte Auftreten dieser potenten, neutralisierenden Antikörper in zwei geografisch distinkten Kohorten sowie ihre konkrete genetische Komposition legen die Vermutung nahe, dass diese Antikörper zum einen relativ häufig natürlich vorkommen, aber auch, dass sie unter Umständen durch eine zielgerichtete Vakzinierung induziert werden können. Außerdem hat es die Frage aufgeworfen, ob das Vorhandensein dieser Antikörper im Blut von mit ZIKV-infizierten Schwangeren einen protektiven Effekt hat und mit günstigeren fetalen Verläufen vergesellschaftet ist?

Um diese Frage zu beantworten, habe ich einen neuen Assay zur Detektion von Epitop-spezifischen Antikörpern entwickelt und damit die Seren einer Kohorte von 112 schwangeren Frauen aus einem brasilianischen ZIKV-Endemiegebiet untersucht. Analog zu Vorgängerstudien wiesen die Titer für LR- und EDIII-Antikörper eine große Spannweite auf und waren mit dem *in vitro* ZIKV-Neutralisationspotential der Seren assoziiert. Entgegen meiner ursprünglichen Hypothese konnte ich jedoch keine Korrelation zwischen den Titern von neutralisierenden LR-Antikörpern und günstigen fetalen Verläufen feststellen. Ganz im Gegenteil hatten Frauen mit mikrozephalen Babys im Schnitt eher höhere Titer.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in dieser Arbeit keine positive Korrelation zwischen den Titern neutralisierender LR-Antikörper und positiven fetalen Verläufen in vermutlich ZIKV-infizierten Schwangerschaften aufgezeigt werden konnte. Die Gründe hierfür sind potentiell mannigfaltig: Die hier verwendeten Serumproben wurden post partum entnommen. Wahrscheinlich entsprechen sie eher dem Resultat einer gestationalen ZIKV Infektion und der damit einhergehenden chronischen Antigenexposition und lassen somit keine wirklichen Rückschlüsse auf eine vorbestehende, potentiell protektive Immunität zu. Weiterhin wäre es, dem unerwartet gehäuften Auffinden von klonal expandierten LR-Antikörpern in der Vorgängerstudie zum Trotz, eher ungewöhnlich, dass die Antikörperantwort auf ein einziges Epitop einen klinischen Phänotyp erklären kann. Außerdem wird eine Korrelation von klinischem Verlauf, Immunantwort und tatsächlich vonstattengegangener ZIKV Infektion dadurch erschwert, dass die definitive Diagnose einer stattgehabten ZIKV Infektion nur äußerst schwierig zu stellen ist. Schlussendlich muss auch in Betracht gezogen werden, dass unzählige weitere Faktoren potentiell Einfluss auf den klinischen Verlauf einer kongenitalen ZIKV Infektion haben können. Zukünftige Studien zu dieser Fragestellung sollten daher die Immunantwort auf eine Infektion durch ZIKV mit einem breiteren Fokus betrachten. Außerdem sollten diese Studien maternale Serumproben verwenden, welche vor Schwangerschaft sowie Infektion mit ZIKV gewonnen wurden, um tatsächlich ein besseres Verständnis der Pathogenese des Kongenitalen Zika Syndroms zu bekommen, sowie um etwaige protektive Faktoren herauszuarbeiten. Dies wird uns hoffentlich dazu befähigen dieses tragische Krankheitsbild in der Zukunft besser zu diagnostizieren, behandeln und verhindern zu können