

Andrea Zbinden¹

Virologische Hintergründe zum Ebolavirus-Ausbruch in Westafrika 2014

Die explosionsartige Epidemie mit Ebolavirus, welche seit Anfang dieses Jahres nicht nur Virologen in einen Ausnahmezustand versetzt, scheint kein Ende zu nehmen. Einige antivirale Substanzen und Vakzine-Kandidaten, welche in den letzten Jahren entwickelt und am Tiermodell getestet wurden, fanden Einsatz in experimentelle Behandlungen beim Menschen.

Die Ebolavirus-Epidemie in Westafrika 2014 ist die grösste und schwerste in der Geschichte. Bis jetzt sind 10 143 Menschen an Ebolavirus erkrankt, 4922 davon starben (Stand 25. Oktober 2014, www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa). Verschiedene Länder in Westafrika sind davon betroffen, u.a. Guinea, Liberia und Sierra Leone. Die ersten Fälle von hämorrhagischem Fieber, verursacht durch Ebolavirus, wurden 1976 in der Demokratischen Republik Kongo (Zaire) (318 Fälle) und Sudan (284 Fälle) bekannt. Seither gab es sporadisch Epidemien in Zentralafrika und 1994 erstmals auch in Westafrika (Elfenbeinküste).

Die Infektion führt zu einem Zelluntergang, z.B. von Leberzellen, und einer Dysregulation des Immunsystems.

Struktur des Ebolavirus

Das Ebolavirus (EBOV) ist ein behülltes Virus mit einer nichtsegmentierten Negativstrang-RNA. Das Genus *Ebolavirus* gehört – wie das Genus *Marburgvirus* – zur Familie der *Filoviridae* (lateinisch *filum*, Faden), welche elektronenmikroskopisch eine fadenförmige Struktur aufweist. Bisher sind fünf verschiedene Spezies des Genus *Ebolavirus* bekannt: *Zaire Ebolavirus* (ZEBOV), *Sudan Ebolavirus* (SEBOV), *Reston Ebolavirus* (REBOV), *Tai forest Ebolavirus* (TEBOV, früher Elfenbeinküste EBOV) und *Bundibugyo Ebolavirus* (BEBOV). Das REBOV kommt insbesondere bei Affen vor und wurde bis heute noch nicht beim Menschen nachgewiesen. Das EBOV-Virion be-

steht aus Glykoproteinen, welche in der Virushülle eingelagert sind und für die Bindung an Zell-Rezeptoren und damit Eintritt in die Wirtszelle verantwortlich sind, aus Proteinen, welche das Nukleokapsid bilden und in der Virus-Replikation und Transkription involviert sind und aus der RNA-abhängigen RNA-Polymerase. Die Glykoproteine bilden sogenannte Peplomere oder «spikes», welche antigenetische Eigenschaften haben und so als potentielles Immunogen für Vakzine in Frage kommen.

Übertragung von Ebolavirus

Die Erkrankung mit EBOV beim Menschen ist primär eine Zoonose. Das Erregerreservoir sind wahrscheinlich Flughunde, welche selber nicht an EBOV erkranken; in die menschliche Population gelangt das EBOV möglicherweise über erkrankte Schweine und Primaten. Das EBOV kann von Mensch zu Mensch übertragen werden; dazu ist ein enger Kontakt mit infektiösen Körperflüssigkeiten (z.B. Blut, Speichel, Exkremente) eines erkrankten Menschen notwendig. Das EBOV gelangt dann über die Schleimhaut, allenfalls über die verletzte Haut oder parenteral in den menschlichen Körper. Am meisten gefährdet sind Personen aus dem Gesundheitswesen. Das EBOV gehört wegen der möglichen Transmission und dem Fehlen spezifischer Therapie oder Impfung zur Risiko-Gruppe 4.

Pathogenese, Klinik und Labordiagnostik

Das EBOV hat einen breiten Zelltropismus und kann viele verschiedene Zelltypen infizieren. Die ersten Zellen, welche infiziert werden, sind Entzündungszellen wie Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen. Kli-

nisch imponiert nach einer Inkubationszeit von 4 bis 21 Tagen (meist 4 bis 10 Tage) eine unspezifische Symptomatik mit Fieber, Malaise und Myalgien, oft gefolgt von Erbrechen und Durchfall. Es kommt dann zur Disseminierung von EBOV in das lymphatische System, Milz und Leber. Die Infektion führt zu einem Zelluntergang, z.B. von Leberzellen, und einer Dysregulation des Immunsystems. Im späteren Krankheitsstadium können Gerinnungsstörungen, innere und äussere Hämorrhagien und hämodynamische Instabilitäten zum Multiorganversagen mit Todesfolge führen. Die Therapie gegen EBOV besteht bislang aus intensiv-medizinischen, supportiven Massnahmen. Die Letalität von ZEBOV ist mit 60–90% am höchsten, die anderen EBOV-Spezies haben eine Letalität von 25–60%.

Labordiagnostisch kann die EBOV-RNA mittels spezifischer, reverser Transkriptase-PCR aus Blut oder Gewebeprobe nachgewiesen werden. Serologisch können mittels spezifischen ELISAs IgM- oder IgG-Antikörper detektiert werden.

Experimentelle Therapieoptionen, Impfung

In den letzten Jahren wurden verschiedene, antivirale Substanzen gegen das EBOV untersucht und auch schon im Primaten-Modell getestet. Ein neutralisierender Antikörpercocktail gegen drei verschiedene Regionen des EBOV-Glykoproteins führte beispielsweise im Makakenmodell zu einem 100%-igen Überleben, wenn die Antikörper 24h nach Infektion injiziert wurden [1]. Das entsprechende monoklonale Antikörpergemisch ZMappTM (LeafBio, San Diego, CA) wurde als experimenteller Therapieansatz bereits postexpositionell bei erkrankten

¹ Dr. med. Andrea Zbinden, FAMH Medizinische Mikrobiologie, Leiterin Virologische Diagnostik, Institut für Medizinische Virologie, Universität Zürich

Menschen eingesetzt. Der Einsatz von sogenannten small interfering RNA (siRNA), welche durch Interferenz mit der RNA die Genexpression beeinflussen und damit die Virusreplikation hemmen, wurde bei ZEBOV-infizierten Makaken postexpositionell getestet und zeigte vielversprechende Resultate [2]. Diese siRNA-TKM-Ebola (Tekmira Pharmaceuticals, Burnaby, BC, Canada) wurde Anfang 2014 in einer Phase-I-Studie getestet und wird nun weiter untersucht. Verschiedene Vakzine-Kandidaten wurden entwickelt und werden zurzeit in klinischen Studien getestet [3]. Es handelt sich um eine Schimpansen-Adenovirus-ba-

sierte Vakzine [4] und eine Vesikulär-Stomatitis-Virus-basierende Vakzine; beiden Viren wurde das ZEBOV-Glykoprotein eingebaut und diese Vektoren zeigten im Tiermodell eine Schutzwirkung [3].

Die Ausbreitung von EBOV ist beschränkt; ein infizierter Mensch generiert im Durchschnitt 1–3 sekundäre Ansteckungen. Zum Vergleich: Das Masern-Virus breitet sich mit 14–17 Sekundärfällen pro infizierten Menschen deutlich schneller aus. Phylogenetische Analysen konnten zeigen, dass der aktuelle ZEBOV-Stamm aus Westafrika zwar am nächsten verwandt ist zu ZEBOV-Stämmen aus der

Demokratischen Republik Kongo und Gabon, aber eine eigene Linie bildet und somit nicht aus Zentralafrika importiert wurde [5]. Flughunde, welche ein potentielles Reservoir von EBOV darstellen, sind auch in Westafrika weitverbreitet. Woher das EBOV dieses Jahr Eingang in die menschliche Population gefunden hat und wie es sich so schnell ausbreitet und hoffentlich auch wieder verschwindet, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen und Erfahrungen der aktuellen, explosiven Epidemie.

Korrespondenz:
Zbinden.Andrea@virology.uzh.ch

Andrea Zbinden¹

Contexte virologique de la flambée de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014

L'épidémie fulgurante de maladie à virus Ebola, qui depuis le début de l'année ne place pas seulement les virologues dans un état d'urgence, semble interminable. Certaines substances antivirales et certains candidats-vaccins, qui ont été développés au cours des dernières années et testés sur des modèles animaux, ont été utilisés chez l'homme dans le cadre de traitements expérimentaux.

L'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014 est la plus vaste et la plus sévère de l'histoire. A l'heure actuelle, 10 143 personnes ont été infectées par le virus, et 4922 en sont décédées (situation au 25 octobre 2014, www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa). Différents pays d'Afrique de l'Ouest sont touchés, dont la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone. Les premiers cas de fièvre hémorragique causée par le virus Ebola ont été rapportés en 1976 en République Démocratique du Congo (Zaïre) (318 cas) et au Soudan (284 cas). Depuis lors, des épidémies sporadiques sont apparues en Afrique centrale et, pour la première fois en 1994, en Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire).

Structure du virus Ebola

Le virus Ebola est un virus enveloppé à ARN négatif non segmenté. Au même titre que le genre *Marburg-*

virus, le genre *Ebolavirus* appartient à la famille des *Filoviridae* (du latin *filum*, fil), qui présentent au microscope électronique une structure filamenteuse. Aujourd'hui, cinq espèces différentes du genre *Ebolavirus* sont connues: *ebolavirus Zaïre*, *ebolavirus Soudan*, *ebolavirus Reston*, *ebolavirus Forêt de Taï*, et *ebolavirus Bundibugyo*. *Ebolavirus Reston* est principalement présent chez les singes et aucun cas humain n'a à ce jour été mis en évidence. Le virion du virus Ebola est constitué de glycoprotéines stockées dans l'enveloppe virale et responsables de la liaison aux récepteurs cellulaires et ainsi de la pénétration dans la cellule hôte, de protéines formant la nucléocapside et impliquées dans la réplication et la transcription du virus, et de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN. Les glycoprotéines forment ce qu'on appelle les péplomères ou «spikes», qui présentent des caractéristiques antigéniques et

entrent ainsi en ligne de compte en tant qu'immunogène potentiel pour les vaccins.

Transmission du virus Ebola

L'atteinte de l'homme par le virus Ebola est d'abord une zoonose. Le réservoir naturel du virus pourrait être les roussettes, qui elles-mêmes ne sont pas affectées par le virus; le virus Ebola pourrait atteindre la population humaine par le biais de cochons ou primates malades. Le virus peut être transmis d'homme à homme, ce qui nécessite un contact rapproché avec des liquides biologiques infectieux (par ex. sang, salive, excréments) d'une personne malade. Le virus Ebola pénètre ensuite dans le corps humain via les muqueuses, éventuellement via des blessures cutanées ou par voie parentérale. Les personnes les plus menacées sont les professionnels de la santé. De par sa possible transmission et l'absence de traitement ou de vac-