

# Kurzbericht zum BMG-geförderten Forschungsvorhaben

**Vorhabentitel: Sicherheit von Impfstoffen gegen Zika- und andere Flaviviren**

**Schlüsselbegriffe: Flavivirus, Zika-Virus, experimentelle Impfstoffe, Impfstoffsicherheit, Testsysteme**

**Ausführende Stelle(n): Cindy Horner (PEI), Eduardo Montoya-Diaz (PEI), Lena Bonn (PEI), Maike Herrmann (PEI), Robin Kleinert (PEI), Yvonne Krebs (PEI)**

**Projektleitung: Prof. Veronika von Messling (PEI), Prof. Gülsah Gabriel (LIV)**

**Dr Christian K Pfaller (PEI), Dr Richard JP Brown (PEI)**

**Laufzeit: 01.12.2016 bis 31.12.2023**

**Gesamtfördermittel: 2.551.305 €**

## 1. Vorhabenbeschreibung, Vorhabenziele

Flaviviren stellen eine große Belastung für die globale Gesundheit dar, obwohl für viele der Erreger inzwischen wirksame Impfstoffe verfügbar sind. Am 1. Februar 2016 erklärte die WHO die Epidemie des ZIKA-Virus (ZIKV) in Südamerika aufgrund der hohen Inzidenz von Mikrozephalie bei Neugeborenen nach einer Infektion von Schwangeren zum internationalen Gesundheitsnotstand (1,2). Es gab auch zunehmend Berichte über neurologische Komplikationen. Gleichzeitig erhöhen die Gelbfieber-Ausbrüche in Angola und Brasilien das Risiko einer Einschleppung des Gelbfiebervirus (YFV) nach Asien, wodurch 2 Milliarden Menschen einem Infektionsrisiko ausgesetzt wären: Gelbfieber verursacht mehr als 50 % der jährlichen Todesfälle im Zusammenhang mit hämorrhagischen Fiebern. Obwohl Europa nicht endemisch ist, dehnt sich das Verbreitungsgebiet von Stechmückenarten, die humanpathogene Flaviviren wie ZIKV, YFV, Japanisches Enzephalitis-Virus (JEV) und West-Nil-Virus (WNV) übertragen, aufgrund des vom Menschen verursachten Klimawandels aus, und importierte Fälle treten aufgrund der zahlreichen weltweiten Reisen in endemische Regionen auf (2).

Um auf aktuelle und zukünftige Ausbrüche und Epidemien, die durch Flaviviren verursacht werden, schnell reagieren zu können, ist ein besseres Verständnis der Sicherheitsprofile von Flavivirus-Impfstoffkonzepten erforderlich. Ein erster Schwerpunkt ist die Untersuchung experimenteller Impfstoffe für den Einsatz bei schwangeren Frauen, für die derzeit keine Flavivirus-Impfstoffe zugelassen sind. Gleichzeitig bieten neue Erkenntnisse über strukturelle und funktionelle Ähnlichkeiten innerhalb der Flavivirus-Familie innovative Ansatzpunkte für gemeinsame Modelle zur Risikobewertung entsprechender Impfstoffe hinsichtlich ihres infektionsverstärkenden Potenzials und der potenziellen Auslösung neurologischer Syndrome. Das Projekt entspricht nicht nur den Empfehlungen der WHO für die ZIKV-Epidemie 2016-2017, sondern beantwortet auch

grundlegende Fragen zur Sicherheit experimenteller Impfstoffplattformen gegen diese wichtige Familie von Krankheitserregern.

## **2. Durchführung, Methodik**

**Ziel 1:** Entwicklung von Testsystemen zur Bewertung des teratogenen Potenzials von Flavivirus-Infektionen und Modellimpfstoffen.

Teilziele:

- 1A. Optimierung von Mausmodellen zur Prüfung des teratogenen Potenzials experimenteller Flavivirus-Impfstoffe
- 1B. Entwicklung und Herstellung experimenteller Flavivirus-Impfstoffkandidaten
- 1C. Mögliche Entwicklung von Back-up-Tiermodellen

**Ziel 2:** Entwicklung eines Testsystems zur Prüfung des infektionsverstärkenden Potenzials von Flavivirus-Modellimpfstoffen.

Teilziele:

- 2A. Vergleichende Analyse der infektionsverstärkenden Wirkung von Antikörperreaktionen gegen etablierte und experimentelle Flavivirus-Impfstoffe
- 2B. Charakterisierung der Auswirkungen experimenteller Impfstoffe auf den Krankheitsverlauf, die transplazentare Infektionshäufigkeit und die Immunreaktionen
- 2C. Untersuchung der infektionsverstärkenden Wirkung von Antikörperantworten bei Probanden aus Dengue- und Gelbfieberimpfstoffstudien

**Ziel 3:** Entwicklung eines Testsystems zur Prüfung des Risikos der Induktion des Guillain-Barré-Syndroms und anderer neurologischer Schäden durch eine Flavivirus-Infektion und Modellimpfstoffe

Teilziele:

- 3A. Identifizierung gemeinsamer Epitope in Flavivirusproteinen und menschlichen Myelinscheidenproteinen
- 3B. Entwicklung von Tiermodellen zur Bewertung des vom ZIKV-Virus ausgelösten Guillain-Barré-Syndroms und neurologischer Schäden
- 3C. Kreuzreaktivität von Seren aus Teilprojekt 1 und 2 mit Gangliosiden und Oligodendrozyten

### **3. Ergebnisse, Schlussfolgerung, Fortführung**

**Ziel 1:** In einem Maus-Trächtigkeitsmodell hat sich ein bivalenter, von Masernviren abgeleiteter ZIKV-Impfstoffkandidat als sehr vielversprechend erwiesen, so dass eine weitere Entwicklung und Evaluierung hin zu einer klinischen Prüfung gerechtfertigt ist. Seine Wirksamkeit bei der Induzierung einer Schutzreaktion und der Verhinderung einer ZIKV-Infektion in einem Trächtigkeitsmodell durch Begrenzung der transplazentaren Übertragung und der damit verbundenen teratogenen Wirkungen unterstreicht sein Potenzial als Notimpfstoffkandidat.

**Ziel 2:** Unter Verwendung von immunkompetenten Mäusen, experimentellen und etablierten Impfstoffen sowie in vitro-Tests zeigen unsere Daten, dass bei der Entwicklung von Flavivirus-Impfstoffen neben der gewünschten Produktion von infektionsneutralisierenden Antikörpern auch eine kreuzreaktive, antikörperabhängige Verstärkung der Infektion möglich ist. Laufende Untersuchungen zielen darauf ab, die immunogenen Determinanten aufzudecken, die zur Infektionsverstärkung beitragen, und zu untersuchen, ob die Wahl der Impfstoffplattform das Antikörperprofil weiter in Richtung eines neutralisierenden Typs verschieben kann.

**Ziel 3:** Die ZIKV-Übertragung von der Mutter auf den Fötus ist mit einer Plazentainsuffizienz verbunden, und männliche Nachkommen überleben eine mütterliche ZIKV-Infektion mit geringerer Wahrscheinlichkeit als ihre weiblichen Wurfgeschwister. Eine ZIKV-Infektion erhöht den Testosteronspiegel, was bei männlichen Nachkommen zu schwereren neurologischen Schäden führt, die bei der Geburt nicht offensichtlich sind. Darüber hinaus löst eine ZIKV-Infektion in einzigartiger Weise Autoantikörper gegen Epitope im Komplementfaktor C1q aus, die wahrscheinlich zu den neurologischen Schäden beitragen.

#### **Publikationen**

a. Stanelle -Bertram S, Walendy-Gnirß K, Speiseder T, Thiele S, Asante IA, Dreier C, Kouassi NM, Preuß A, Pilnitz -Stolze G, Müller U, Thanisch S, Richter M, Scharrenberg R, Kraus V, Dörk R, Schau L, Herder V, Gerhauser I, Pfankuche VM, Käufer C, Waltl I, Moraes T, Sellau J, Hoenow S, Schmidt- Chanasit J, Jansen S, Schattling B, Ittrich H, Bartsch U, Renné T, Bartenschlager R, Arck P, Cadar D, Friese MA, Vapalahti O, Lotter H, Benites S, Rolling L, Gabriel M, Baumgärtner W, Morellini F, Hölter SM, Amarie O, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Löscher W, Calderon de Anda F, Gabriel G. (2018). Male offspring born to mildly ZIKV-infected mice are at risk of developing neurocognitive disorders in adulthood. *Nat Microbiol.* 3: 1161-1174. c.

b. Koma T, Veljkovic V, Anderson DE, Wang LF, Rossi SL, Shan C, Shi PY, Beasley DW, Bukreyeva N, Smith JN, Hallam S, Huang C, von Messling V, Paessler S. (2018) ZIKV virus infection elicits auto - antibodies to C1q. *Sci Rep.* 8(1):1882. doi: 10.1038/s41598-018-20185-8.

c. Nürnberger C, Bodmer BS, Fiedler AH, Gabriel G, Mühlebach MD. (2019) A Measles Virus-Based Vaccine Candidate Mediates Protection against ZIKV Virus in an Allogeneic Mouse Pregnancy Model. *J Virol.* 93: e01485-18. doi: 10.1128/JVI.01485-18.

d. Kleinert RDV, Montoya-Diaz E, Khera T, Welsch K, Tegtmeyer B, Hoehl S, Ciesek S, Brown RJP. (2019) Yellow Fever: Integrating Current Knowledge with Technological Innovations to Identify Strategies for Controlling a Re-Emerging Virus. *Viruses*. 11: E960. doi: 10.3390/v11100960.

e. Saivish MV, da Costa VG, Rodrigues RL, Féres VCR, Montoya-Diaz E, Moreli ML. (2020) Detection of Rocio virus SPH 34675 during dengue epidemics, Brazil, 2011-2013. *Emerg Infect Dis*. 26: 797-799. doi: 10.3201/2604.190487.

f. Meister TL, Frericks N, Kleinert RDV, Rodriguez E, Steinmann J, Todt D, Brown RJP, Steinmann E. (2024): Inactivation of yellow fever virus by WHO recommended hand rub formulations and surface disinfectants. *PLoS Negl Trop Dis*. 18(6): e0012264. doi: 10.1371/journal.pntd.0012264.

g. Montoya-Diaz E, Kleinert RKV, Krebs Y, Sawatsky B, Steinmann E, Pietschmann T, Pfaender S, Todt D, Brown RJP. Comparison of neutralizing and infection enhancing antibodies induced by VLP and LNP vaccine platforms against pathogenic flaviviruses. Manuskript eingereicht und in Prüfung.

#### **4. Gender-Mainstreaming**

**Ziel 1:** Für ZIKV-Infektionen gibt es Modellimpfstoffe, die eine wirksame Immunantwort auslösen können und die nachweislich die transplazentare Verbreitung des Flavivirus und damit verbundene fetale Schäden verhindern.

Daher könnten in künftigen Ausbruchssituationen, in denen Impfstoffe gegen ZIKV zum Einsatz kommen könnten, ggf. in den ersten Impfwellen bevorzugt Frauen geimpft werden, um das Auftreten von ZIKV-induzierter Mikrozephalie aufgrund von Plazentatransfer während einer folgenden Schwangerschaft zu verringern.

**Ziel 2:** In unseren Studien wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der durch den Impfstoff induzierten Immunität oder dem Potenzial für eine durch den Impfstoff induzierte Infektionsverstärkung beobachtet oder an anderer Stelle berichtet. Die Ergebnisse gelten daher gleichermaßen für beide Geschlechter.

**Ziel 3:** Die Modellimpfstoffe weisen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Wirksamkeit oder im Schutz auf. Bei ZIKV-Infektionen überlebten männliche Nachkommen jedoch mit geringerer Wahrscheinlichkeit als weibliche Wurfgeschwister. Auch die neurologischen Schäden bei männlichen Nachkommen waren stärker ausgeprägt. Diese Daten zeigen die Auswirkungen einer Infektion mit dem ZIKV während der Schwangerschaft, einschließlich der durch Testosteron vermittelten Schädigung der neuronalen Entwicklung des fötalen Gehirns, die die kognitiven Funktionen bei Erwachsenen, insbesondere bei Männern, beeinträchtigt. Diese Daten bieten wertvolle Einblicke in die potenziellen Risiken, die mit einer ZIKV-Infektion während der Schwangerschaft verbunden sind, und legen nahe, dass in Ländern mit hoher ZIKV-Prävalenz eine erhöhte geschlechtsspezifische Wachsamkeit erforderlich ist, da eine beeinträchtigte Neuroentwicklung durch ein gesundes Erscheinungsbild bei der Geburt getarnt werden kann.

## 5. Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG

Die Ergebnisse könnten zur Entwicklung sicherer und wirksamer Flavivirus-Impfstoffe beitragen und innerhalb der Behörden für deren Bewertung herangezogen werden, insbesondere was die potentielle Auslösung neurologischer Symptome in Föten betrifft sowie die Risikobeurteilung zur Auslösung infektionsverstärkender Antikörper. Das BMG unterstützt die Weiterverbreitung der Ergebnisse des Forschungsprojekts.

## 6. Verwendete Literatur

1. WHO Zika Strategic Response Plan, Quarterly update, July-September 2016. WHO Reference Number: WHO/ZIKV/SRF/16.4
2. Pierson TC, Diamond MS (2020) The continued threat of emerging flaviviruses. Nat Microbiol. (6):796-812. doi: 10.1038/s41564-020-0714-0

Gefördert durch:



Bundesministerium  
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages