



7. Juli 2016

Dreidimensionale Struktur der Zikavirus-Protease aufgeklärt

- Lübecker Biochemiker schaffen Grundlage für die Entwicklung eines antiviralen Wirkstoffes

Lübecker Wissenschaftlern ist es gelungen, die dreidimensionale Struktur des Spaltungsenzyms des Zikavirus aufzuklären. Damit ist die Grundlage für die Entwicklung eines antiviralen Wirkstoffes geschaffen. Die Ergebnisse der Forschergruppe von Prof. Dr. Rolf Hilgenfeld wurden am 7. Juli 2016 in der renommierten Wissenschaftszeitung „Science“ veröffentlicht (*Jian Lei, Guido Hansen, Christoph Nitsche, Christian D. Klein, Linlin Zhang, Rolf Hilgenfeld: Crystal Structure of Zika virus NS2B-NS3 Protease in Complex with a Boronate Inhibitor*). Prof. Hilgenfeld ist Direktor des Instituts für Biochemie der Universität zu Lübeck.

Die Übertragung des Zikavirus kann durch Stechmücken der Aedes-Familie, von der Mutter auf das ungeborene Kind, durch Bluttransfusion und durch Geschlechtsverkehr erfolgen. Inzwischen sind mehr als eine Millionen Patienten mit einer Zikavirus-Infektion in 60 Ländern und Tausende von Mikrozephalie-Fällen registriert worden.

Da Infektionen mit dem Zikavirus und neu beobachtete Schädigungen von Föten bei Schwangeren seit 2015 erstmals und zugleich gehäuft in Lateinamerika beobachtet werden, erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 1. Februar 2016 den „Öffentlichen Gesundheitsnotstand internationalen Ausmaßes“. Ein Impfstoff oder ein antiviral wirksames Medikament stehen nicht zur Verfügung, beide werden aber dringend benötigt.

Eine Grundlage für die Entwicklung eines antiviralen Wirkstoffes hat jetzt die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rolf Hilgenfeld, Direktor des Instituts für Biochemie der Universität zu Lübeck, geschaffen: Die Forscher klärten die dreidimensionale Struktur der Zikavirus-Protease durch Röntgenstrukturanalyse von Kristallen dieses Schlüsselenzyms auf. Das Virus benötigt dieses Enzym, um die für seine Vermehrung notwendigen Proteine und die Hüllbestandteile neuer Viruspartikel herzustellen.

Hilgenfeld und Mitarbeiter nutzten einen von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Christian Klein an der Universität Heidelberg hergestellten Hemmstoff, um die Zikavirus-Protease zu blockieren und zu kristallisieren. Die atomare Struktur der Zikavirus-Protease zeigt Möglichkeiten für das Design von Hemmstoffen mit verbesserter Spezifität für das Zikavirus-Enzym auf.

"Natürlich ist es extrem schwierig, ein Medikament zu entwickeln, welches schwangeren Frauen verabreicht werden kann", sagt Professor Hilgenfeld. "Unsere Ergebnisse werden eher das Design von Wirkstoffen unterstützen, die prophylaktisch an Kontaktpersonen von

Schwangeren gegeben werden, um die Übertragungskette via Moskitos zu unterbrechen." Außerdem könne ein solches Medikament möglicherweise helfen, neurologische Spätfolgen einer Zikavirus-Infektion zu vermeiden.

Das Zikavirus wurde schon 1947 im "Zika Forest" in Uganda entdeckt, aber bis zum Jahr 2007 wurden nur zwölf Fälle von Infektionen des Menschen durch dieses Virus beschrieben. Bis dahin zirkulierte das Virus zwischen Moskitos und Affen in den tropischen Wäldern Afrikas und Asiens. Seit 2007 kam es zu mehreren Zikavirus-Epidemien auf Inseln im Pazifischen Ozean, die große Teile der jeweiligen Bevölkerung betrafen. Meist verliefen die Erkrankungen jedoch relativ glimpflich, nach einigen Tagen mit hohem Fieber sowie Muskel- und Kopfschmerzen gesundeten die Patienten vollkommen.

Erst während des seit 2015 wütenden Ausbruchs in Brasilien und anderen süd- und mittelamerikanischen Ländern wurde entdeckt, dass eine Infektion schwangerer Frauen mit dem Zikavirus zur Mikrozephalie beim Fötus und beim Neugeborenen führen kann. Die Entwicklung des Gehirns ist bei Mikrozephalie-Geschädigten nicht vollkommen abgeschlossen, und mittlere bis schwere geistige Behinderungen sind die Folge. Das kann auch dann eintreten, wenn die Mutter keinerlei Symptome der Zikavirus-Infektion gezeigt hatte. Eine weitere Spätfolge einer Zikavirus-Infektion kann das Guillain-Barré-Syndrom sein, eine Erkrankung des Nervensystems, welches anscheinend durch einen Angriff von Antikörpern auf Nervenzellen hervorgerufen wird.

Die Arbeiten von Prof. Hilgenfeld und seiner Arbeitsgruppe werden durch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF; siehe www.dzif.de) finanziell unterstützt.