

FSME

Viel Bekanntes und noch mehr Unbekanntes

PD Dr. Gerhard Dobler

Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr

Nationales Konsiliarlabor für FSME

München

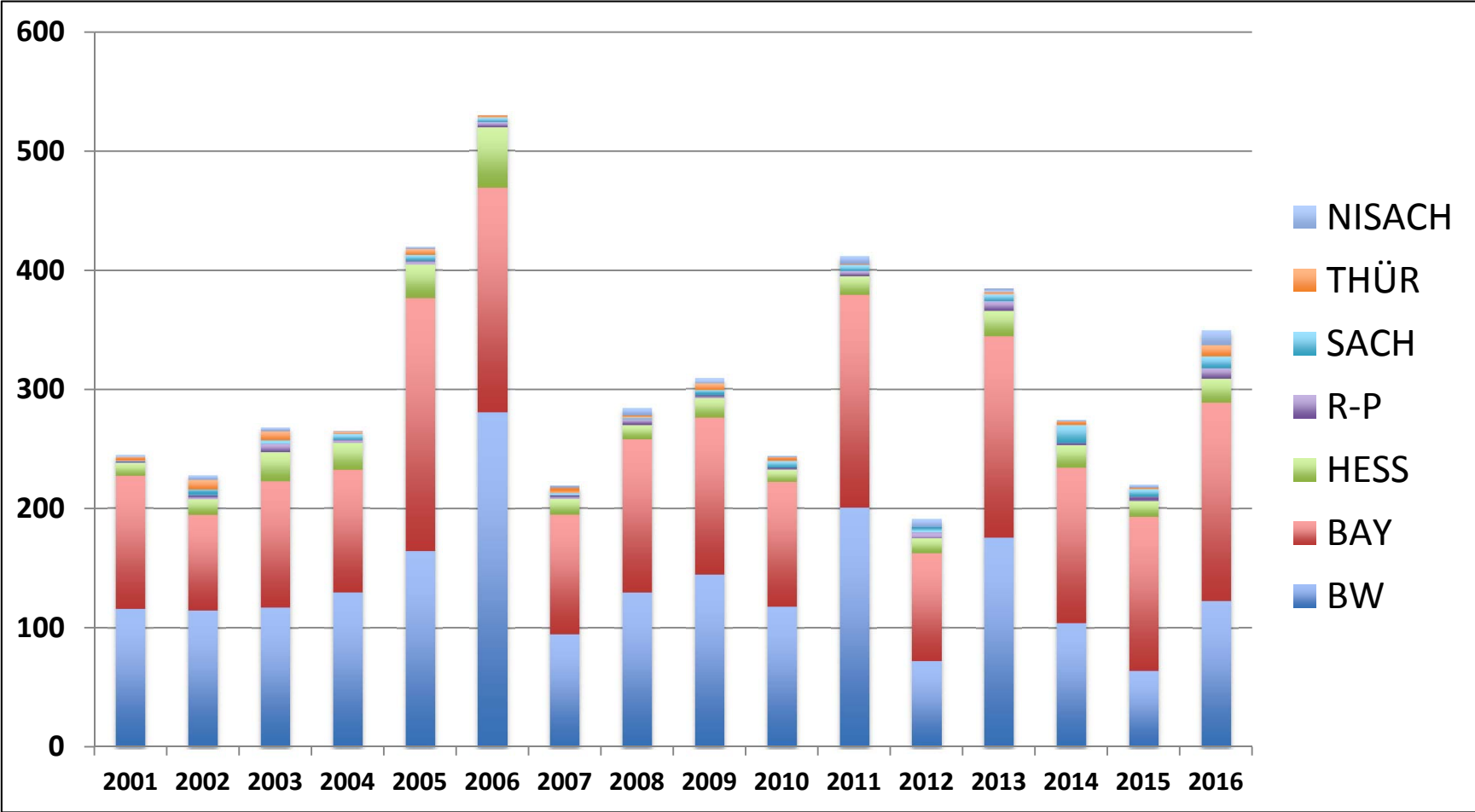


Übersicht

- Epidemiologie in Deutschland
- Ausbreitung der FSME in Europa
- Naturherd-Struktur
- Klinik und Pathogenese

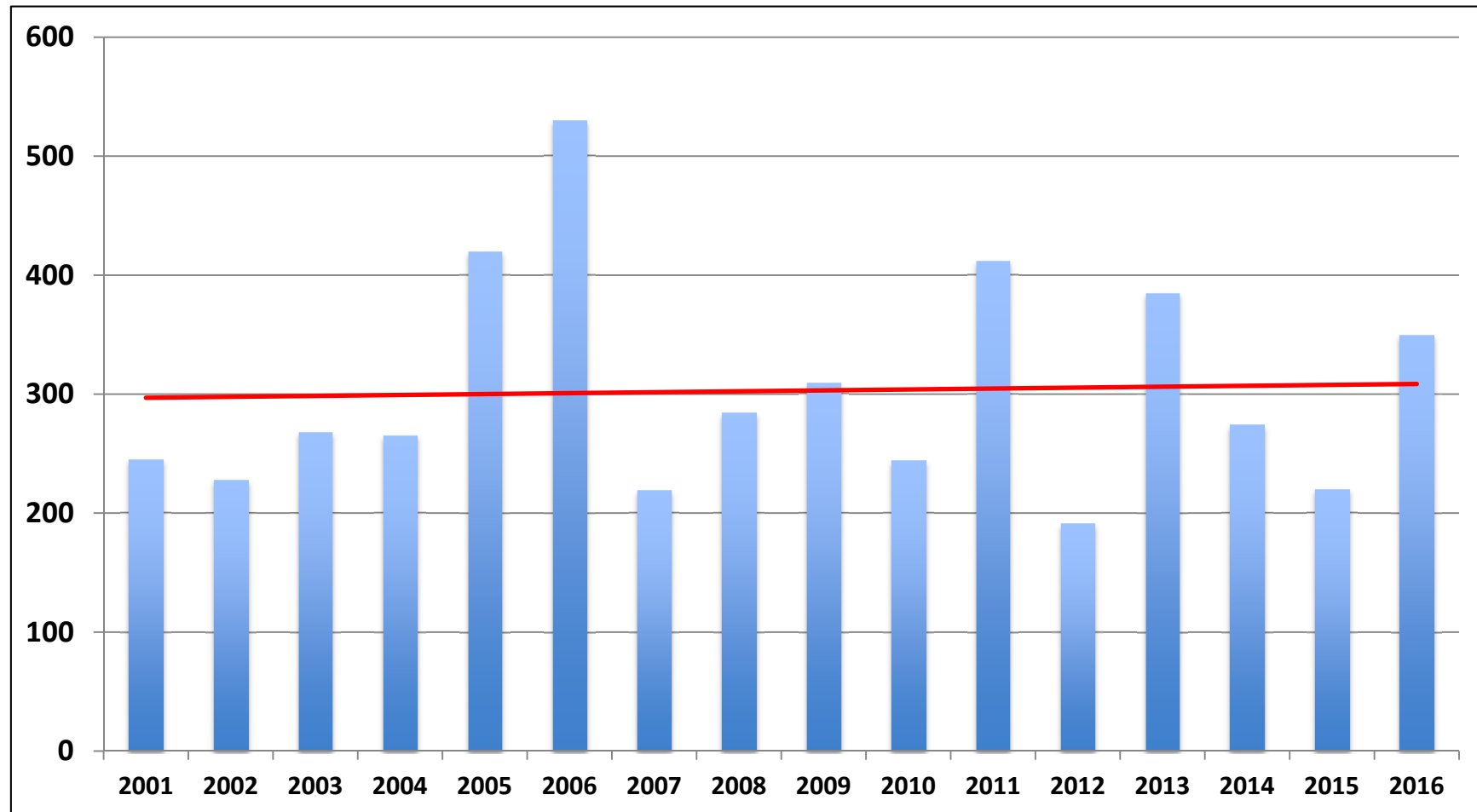
FSME in Deutschland

(SurvStat 2017)



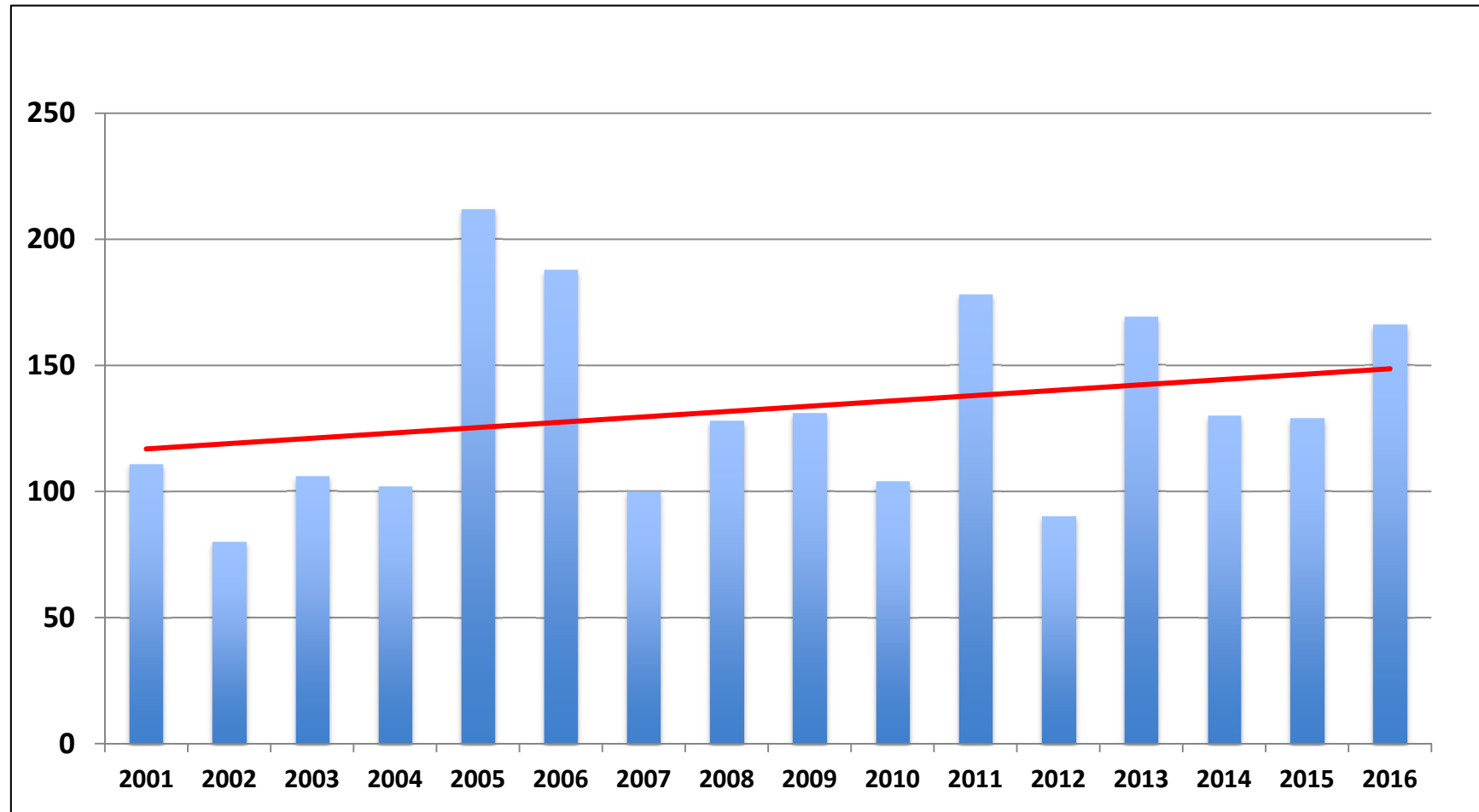
Warum diese natürlichen
Fluktuationen in den
Erkrankungszahlen ?

FSME in Deutschland

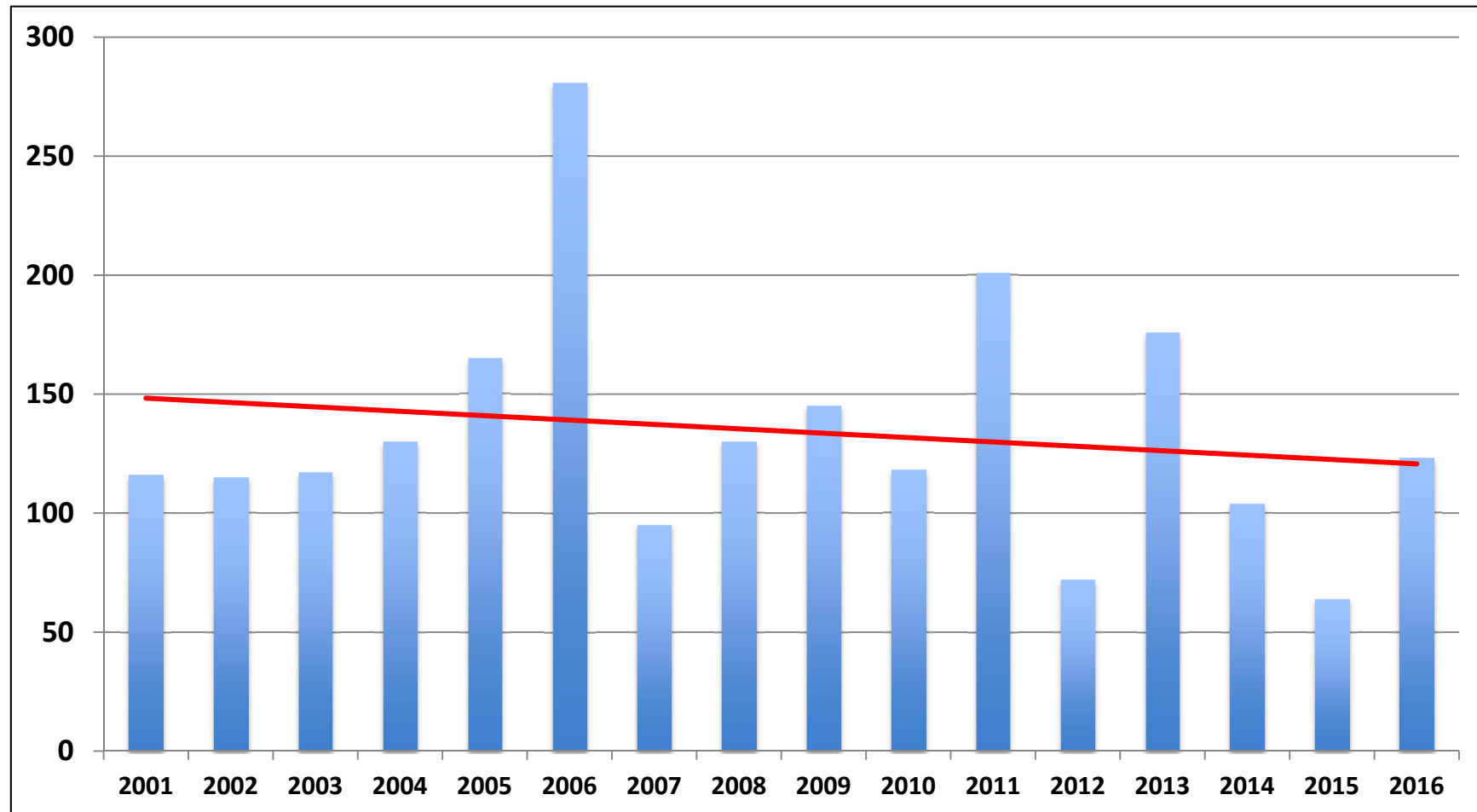


Warum kein Abfall in den
Erkrankungszahlen, trotz einer
verfügbaren wirksamen Impfung ?

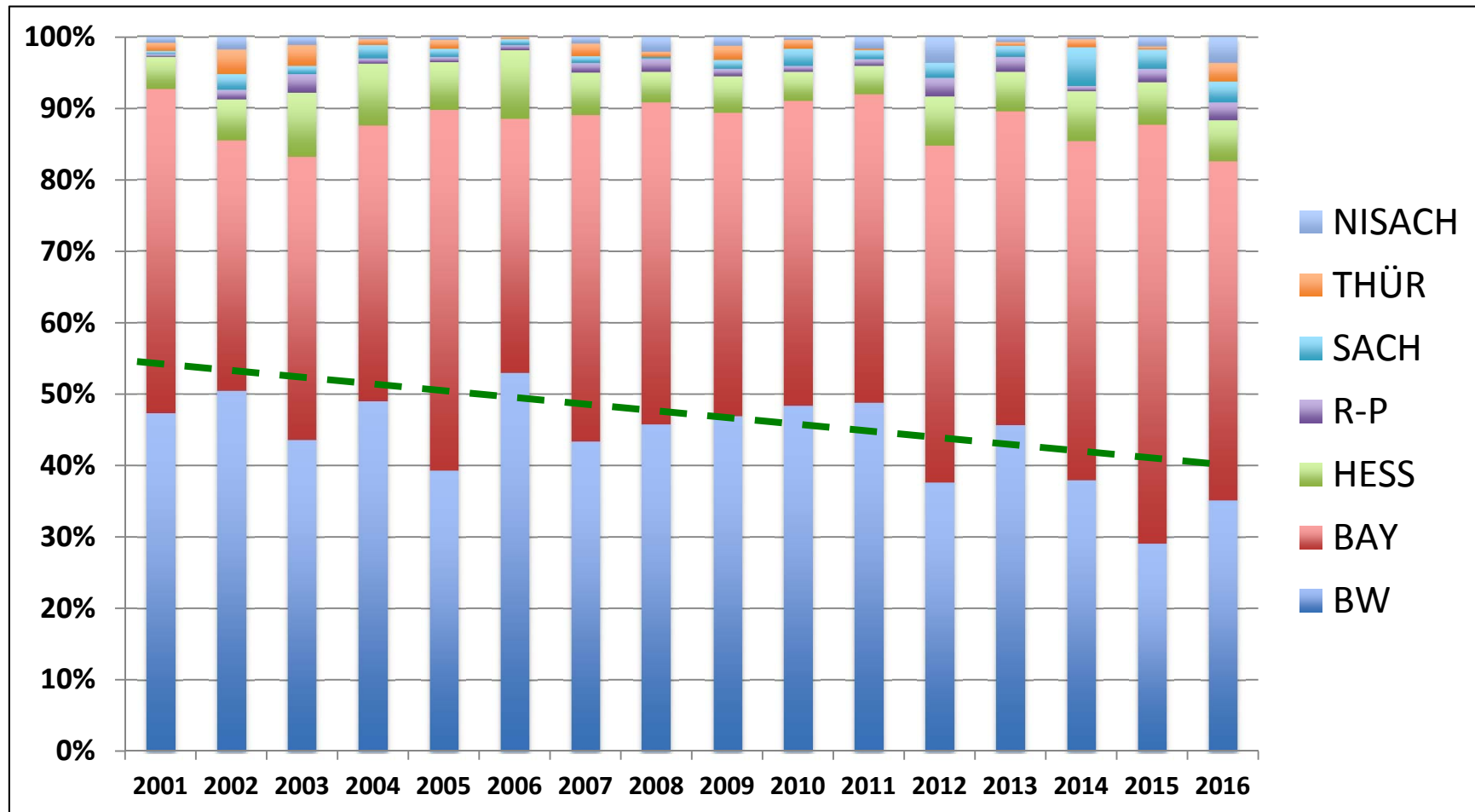
FSME-Trend in Bayern



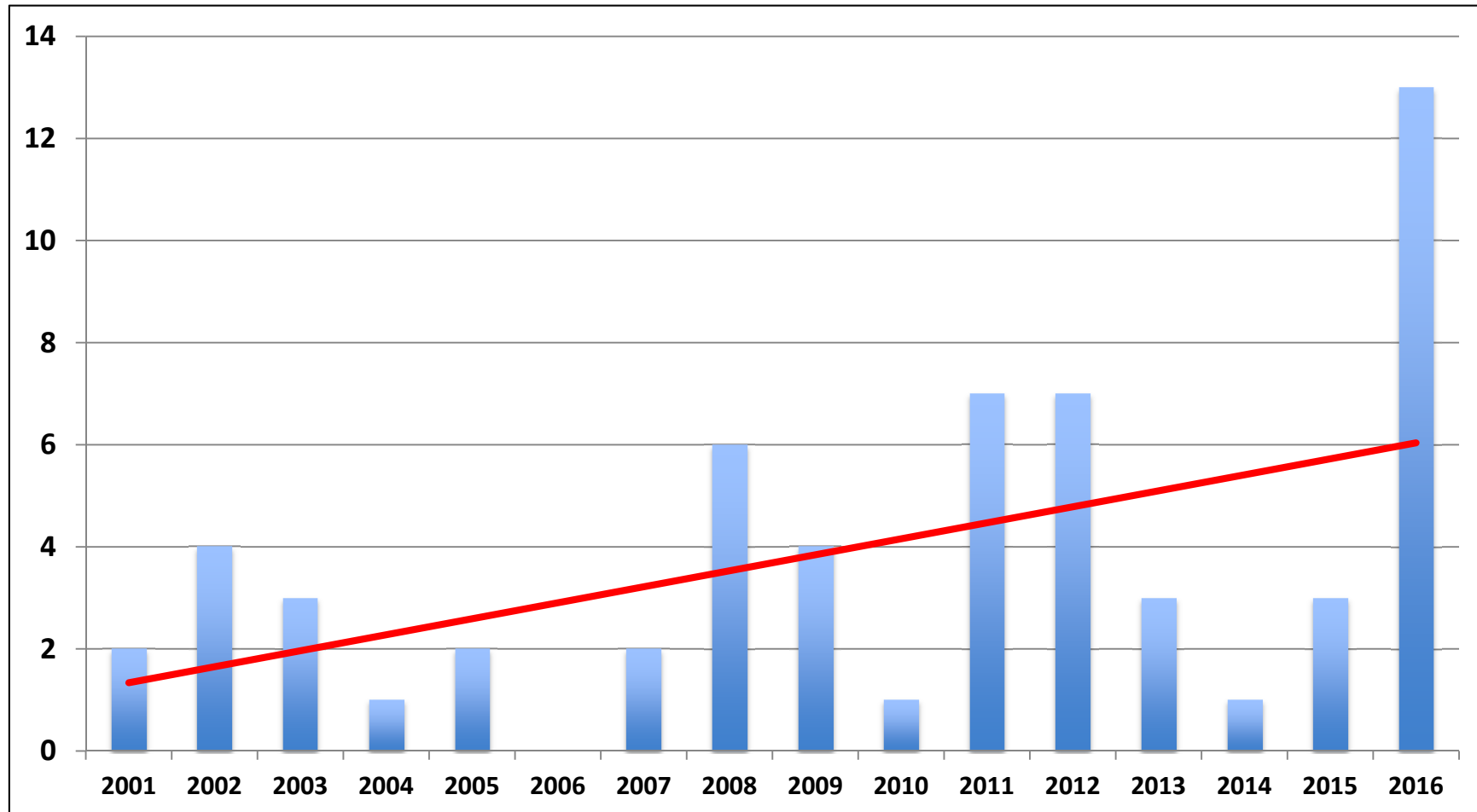
FSME-Trend in Baden-Württemberg



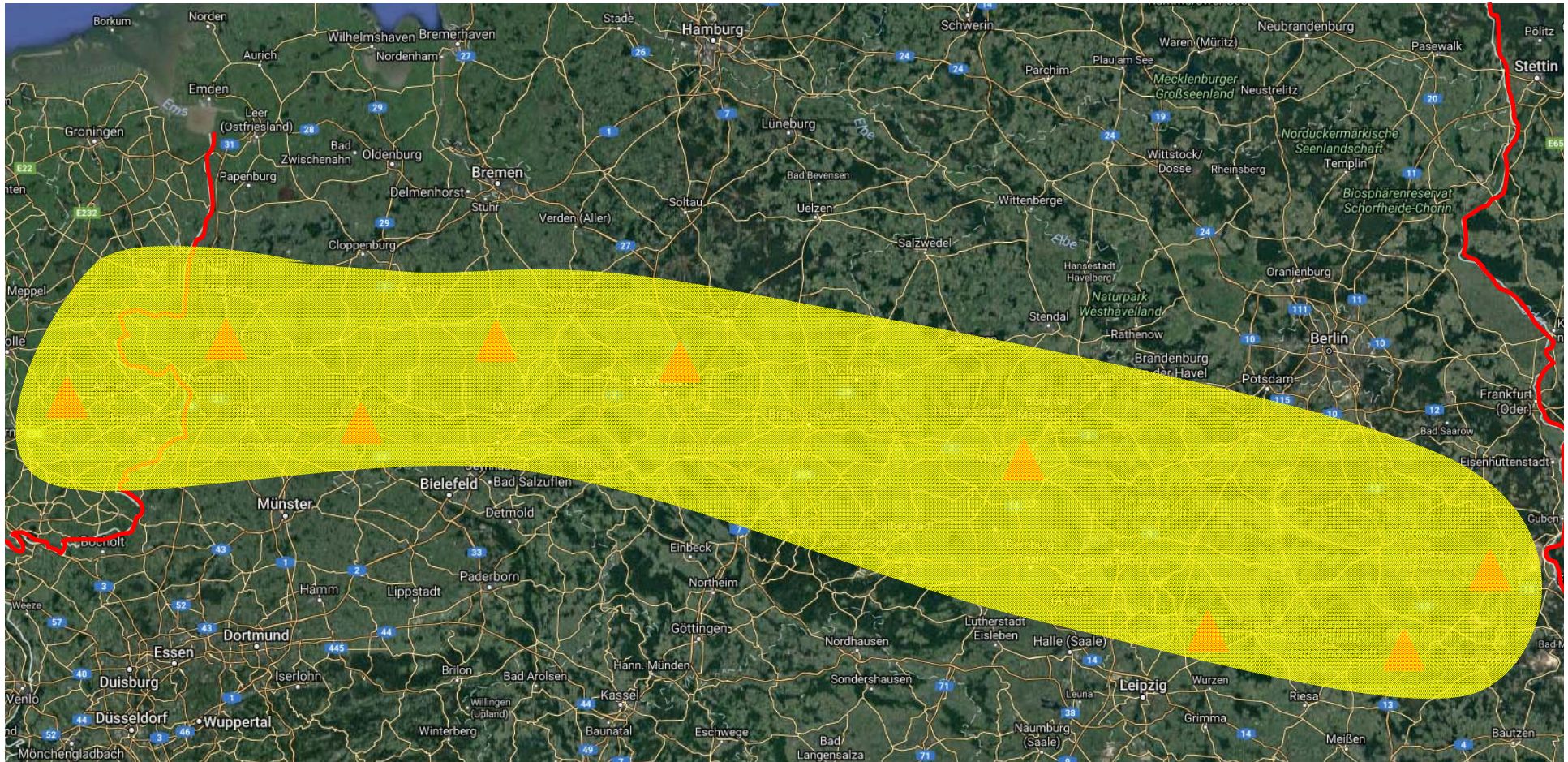
FSME in Deutschland



FSME in Niedersachsen



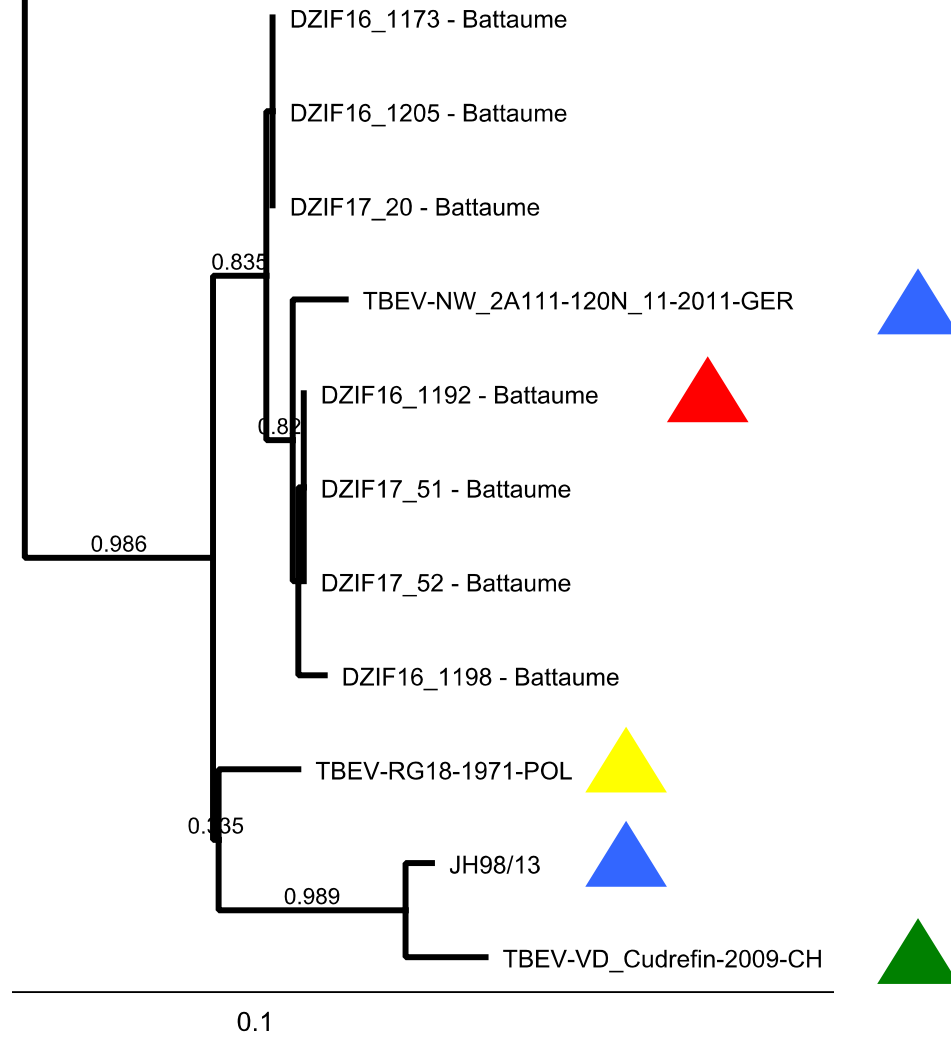
FSME in Mitteldeutschland 2016



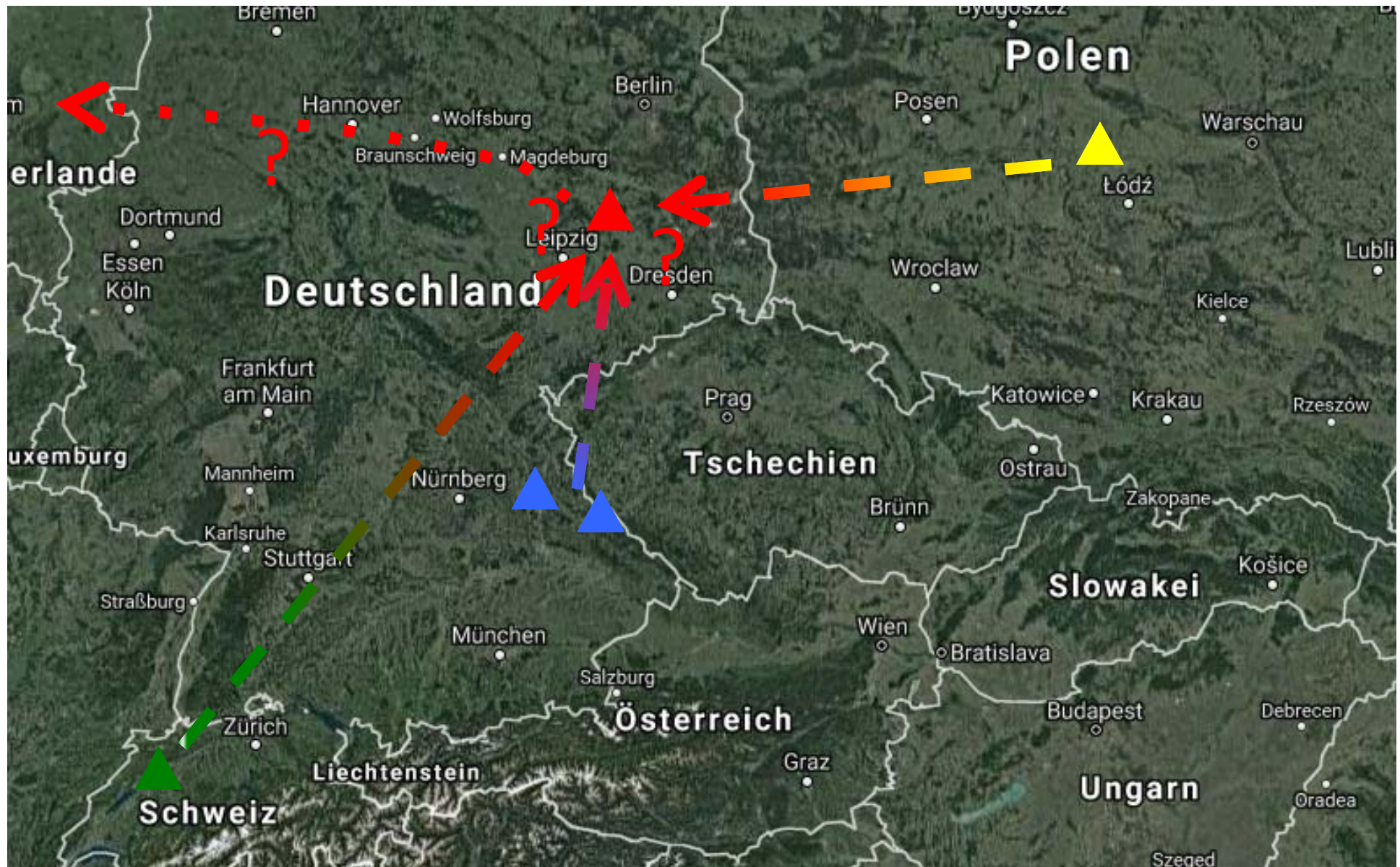
Warum die Verschiebungen in der
Inzidenz und Ausbreitung in den
endemischen Bundesländern ?

Phylog

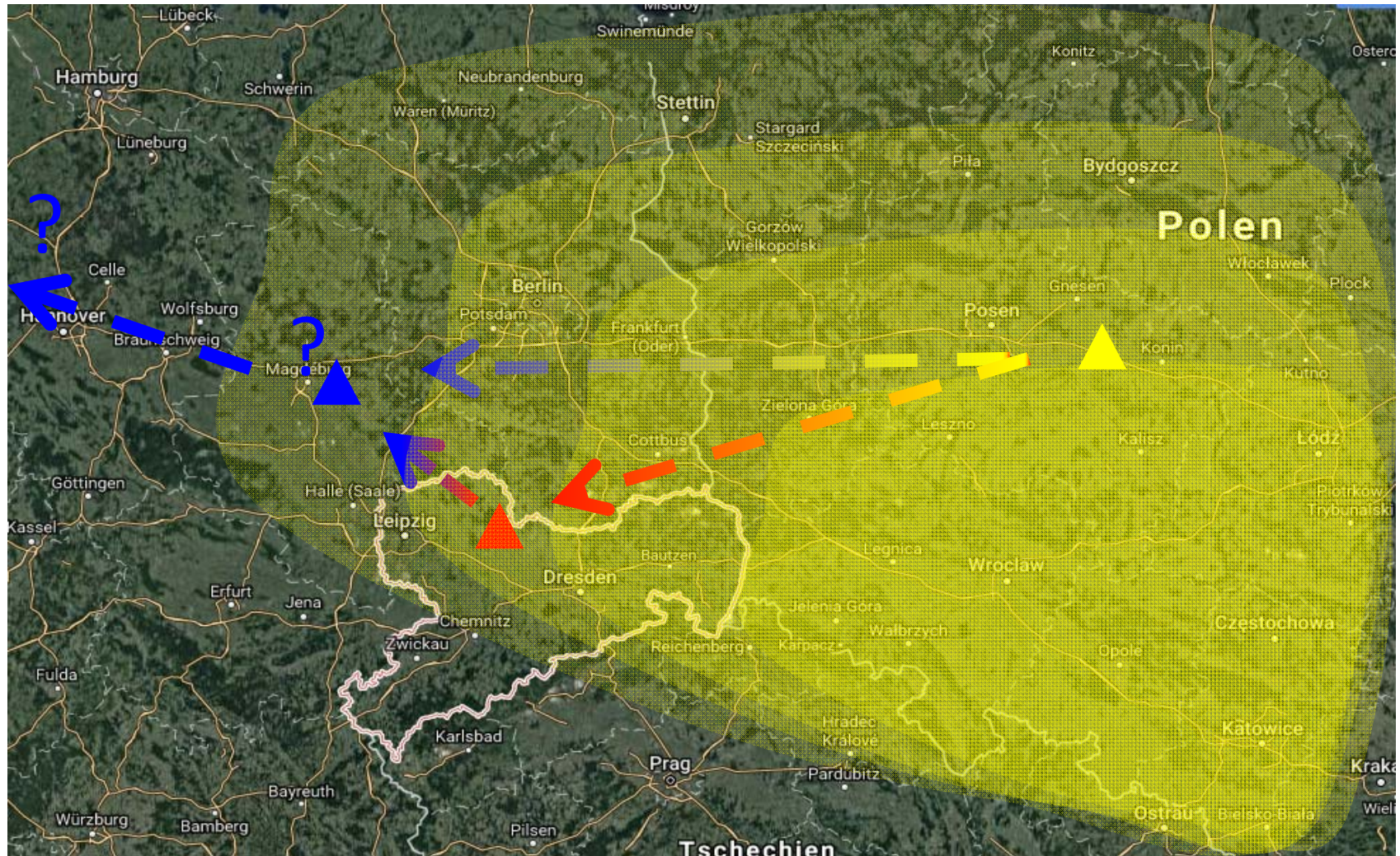
stamms Battaume



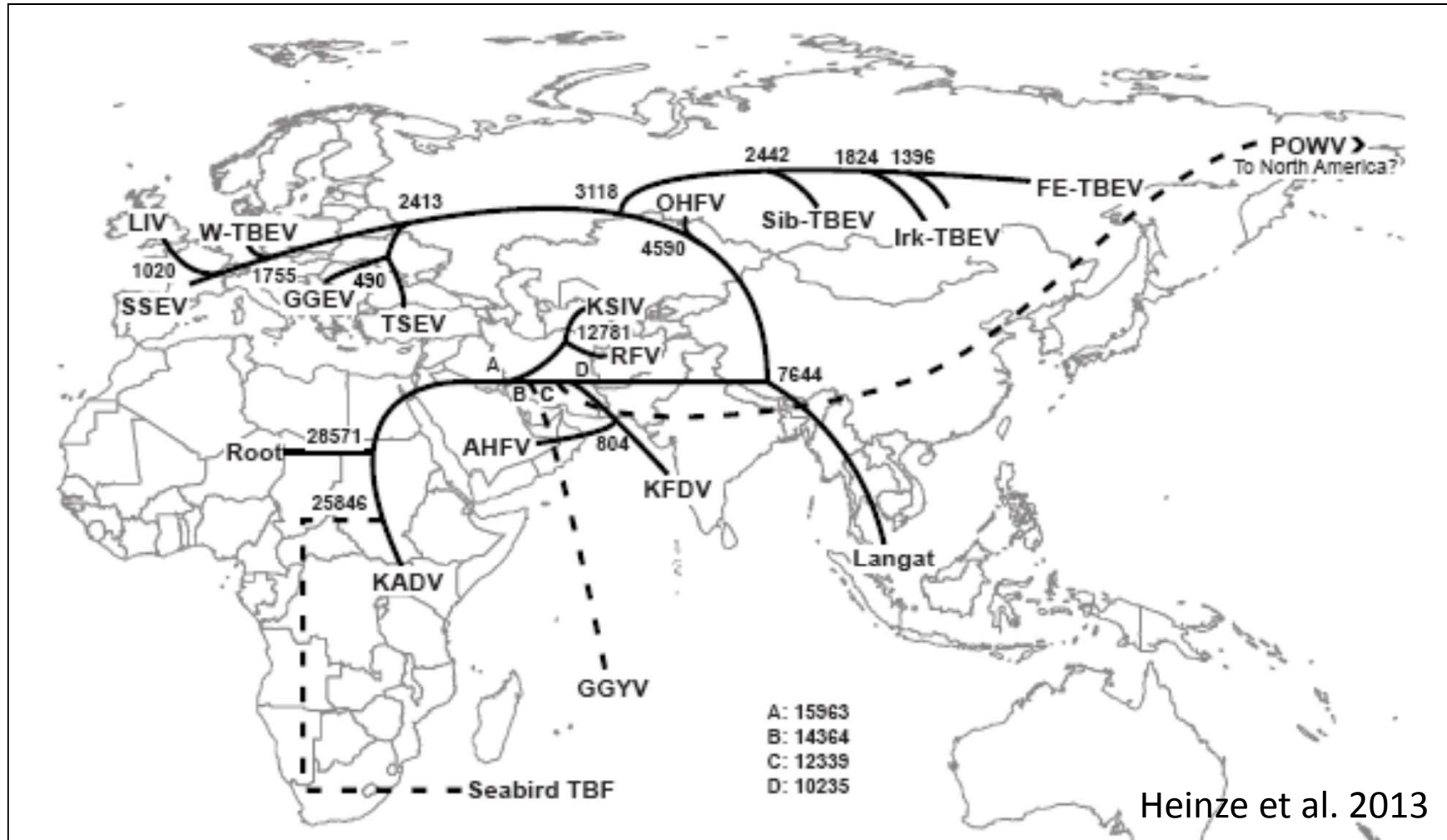
Ausbreitung der FSME in Mittel-Deutschland



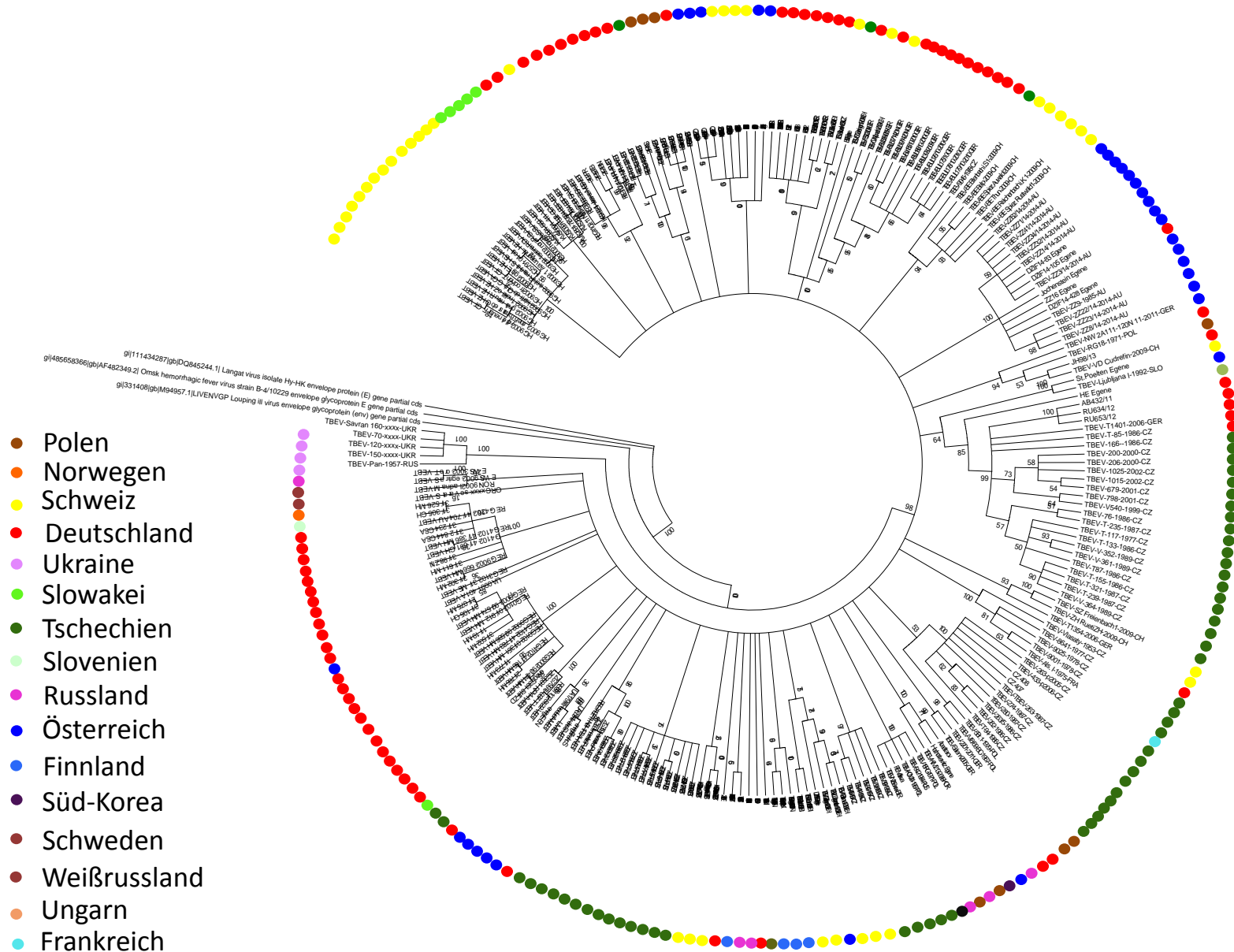
Dermacentor reticulatus und FSME



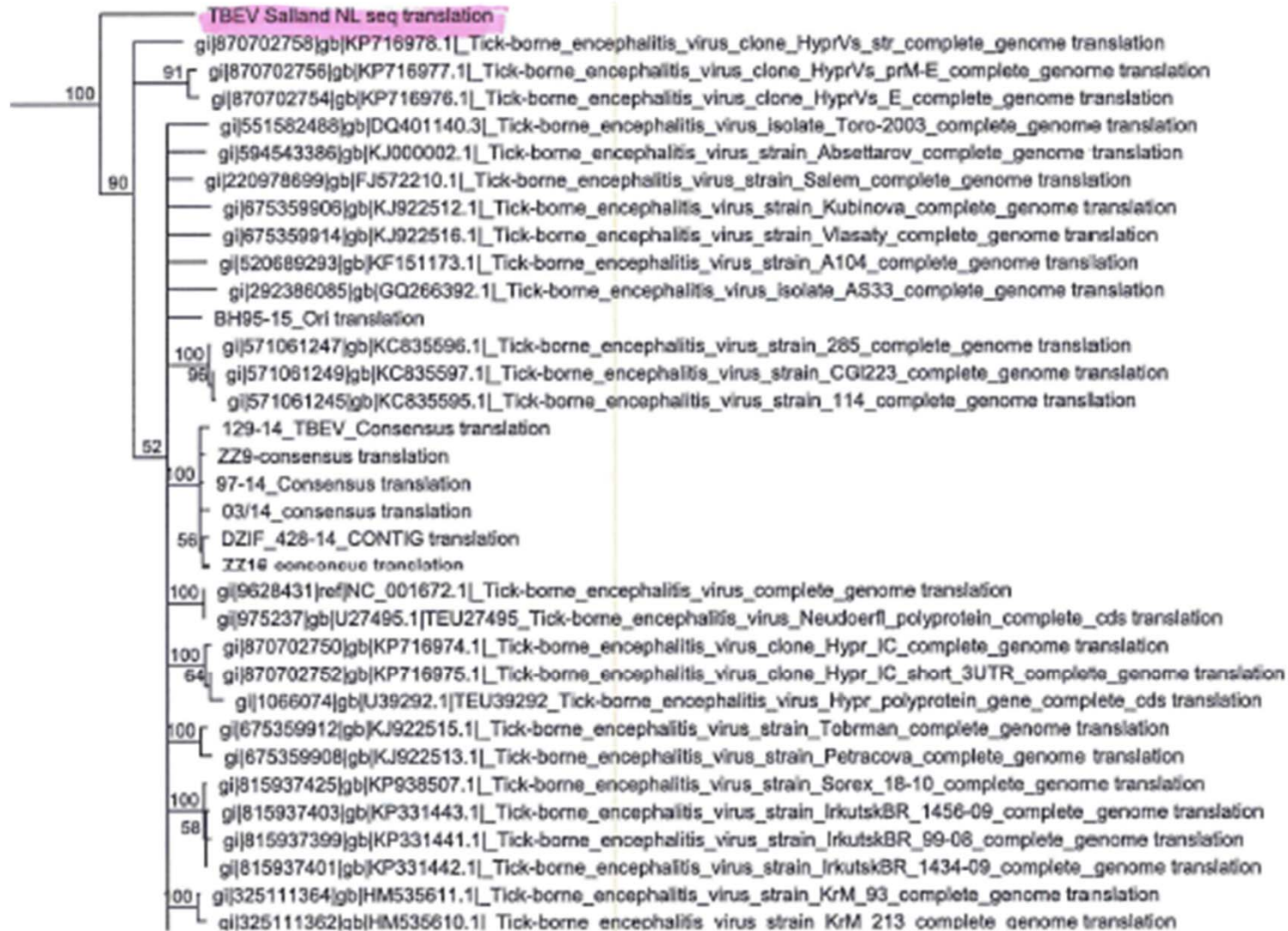
FSME-Ausbreitung



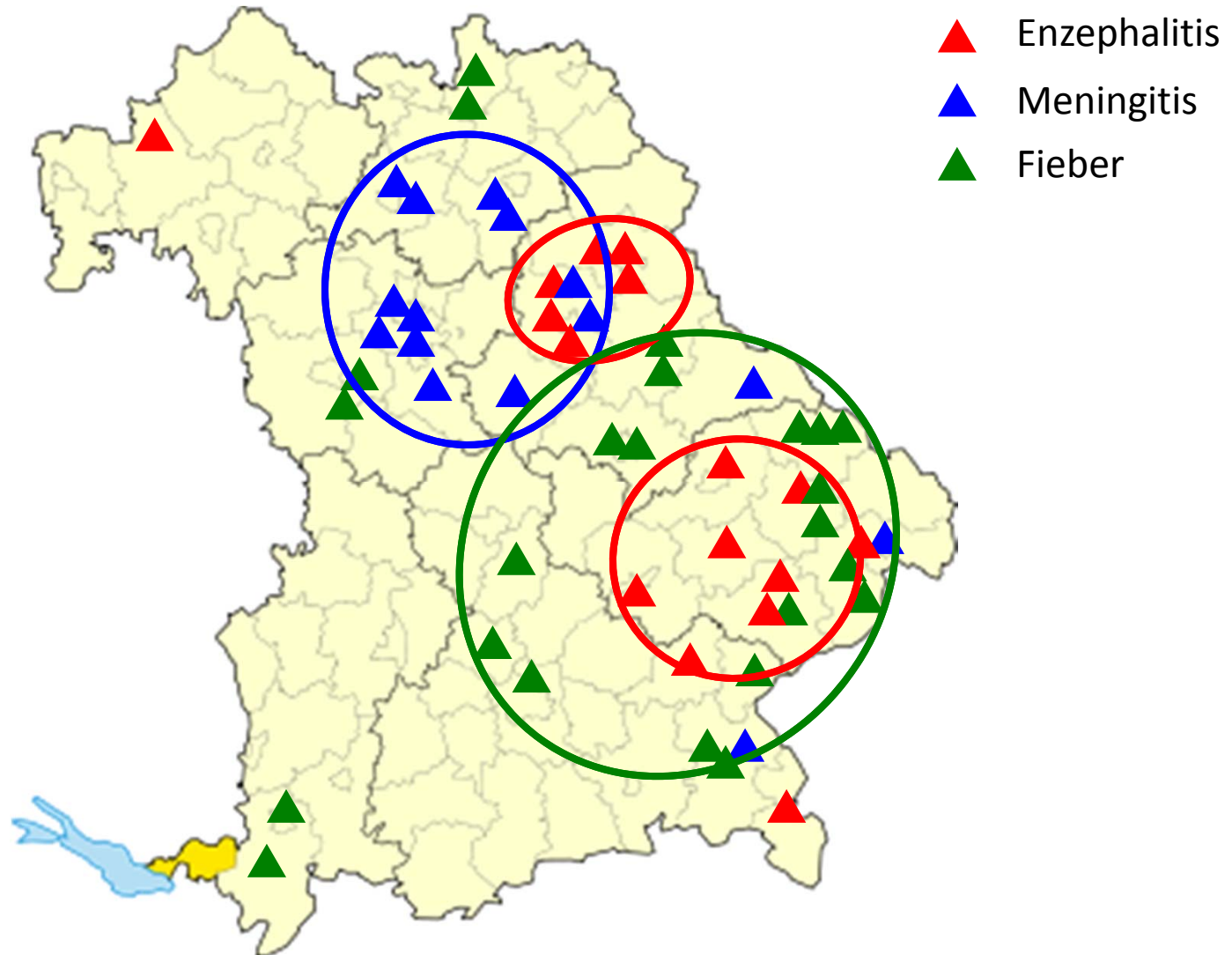
Phylogenie der FSME-EU Virusstämme (E-Gen)



FSMEV-Gesamtphylogenie



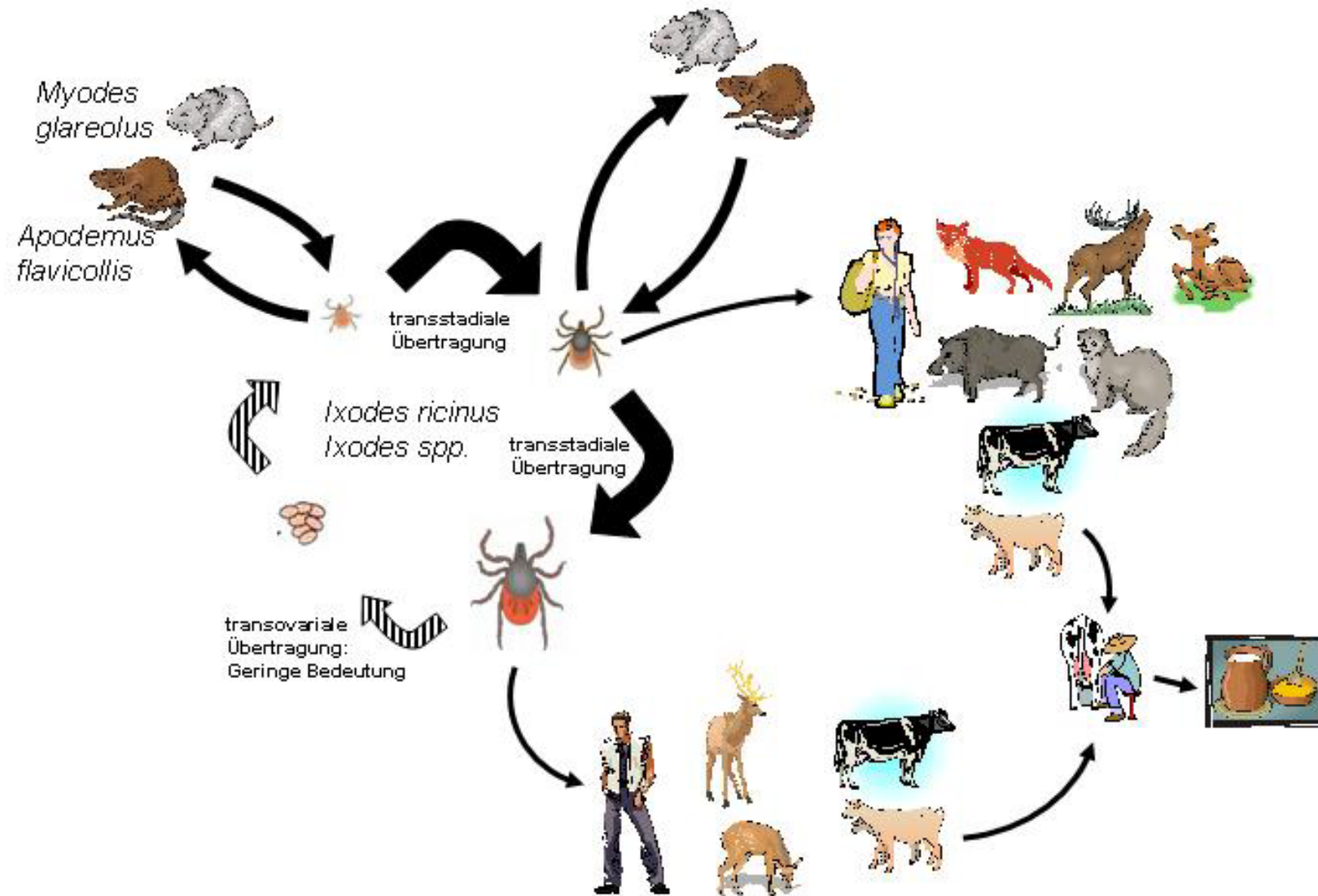
FSME: Klinische Manifestationen Bayern 2015



Welche Krankheitsbilder werden durch FSME wirklich hervorgerufen ?

Wie ist die Krankheitslast im Zeitverlauf ?

FSME-Übertragung

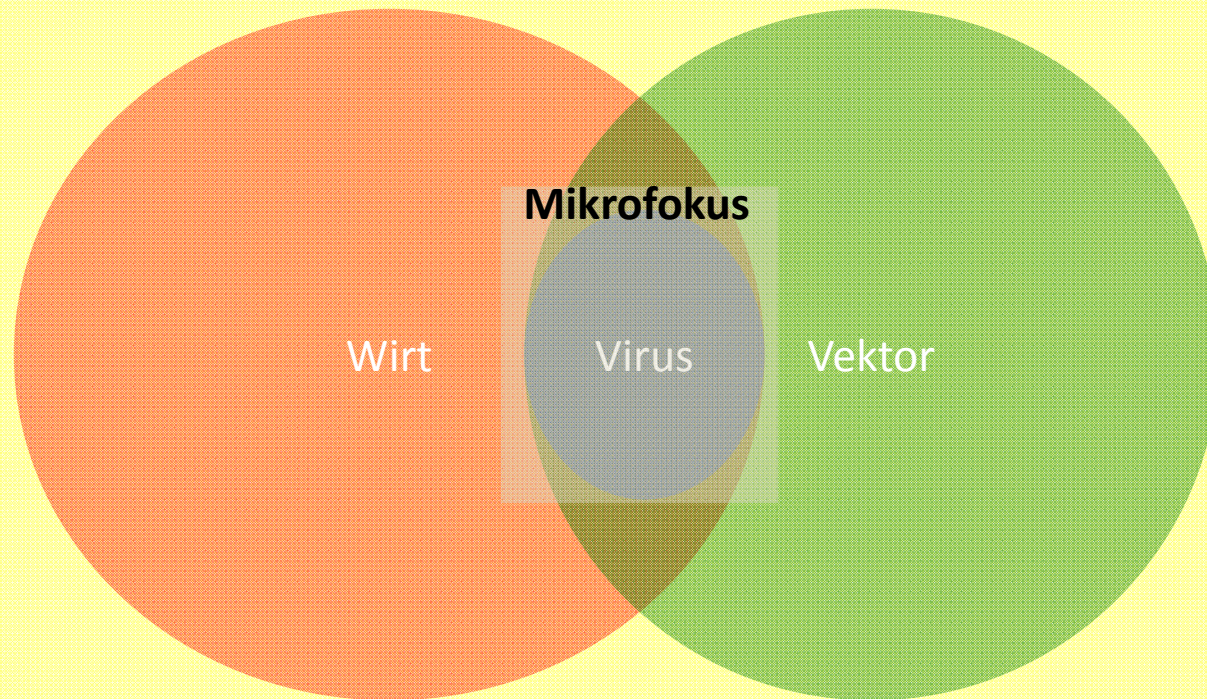


Die FSME - eine nicht verstandene Erkrankung

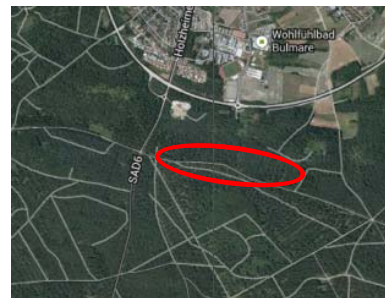
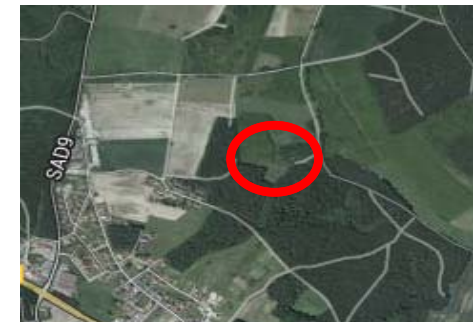
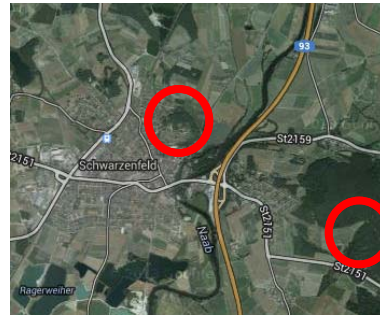
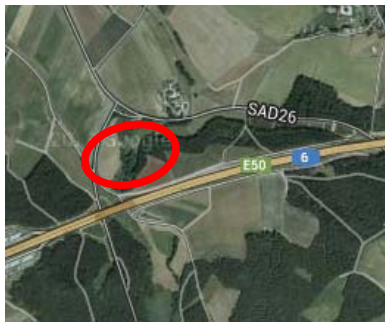
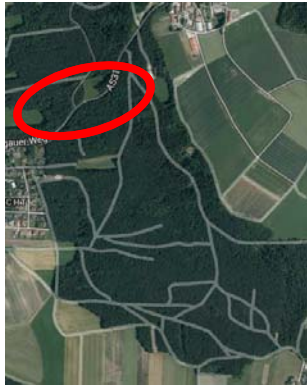
- Zecken sind „gefährliche“ Tiere
- Zecken sind „unheimliche“ Tiere
- Tiere erkranken nicht
- Ein komplexer, bisher nicht verstandener Übertragungszyklus

Komponenten des FSME-Zyklus

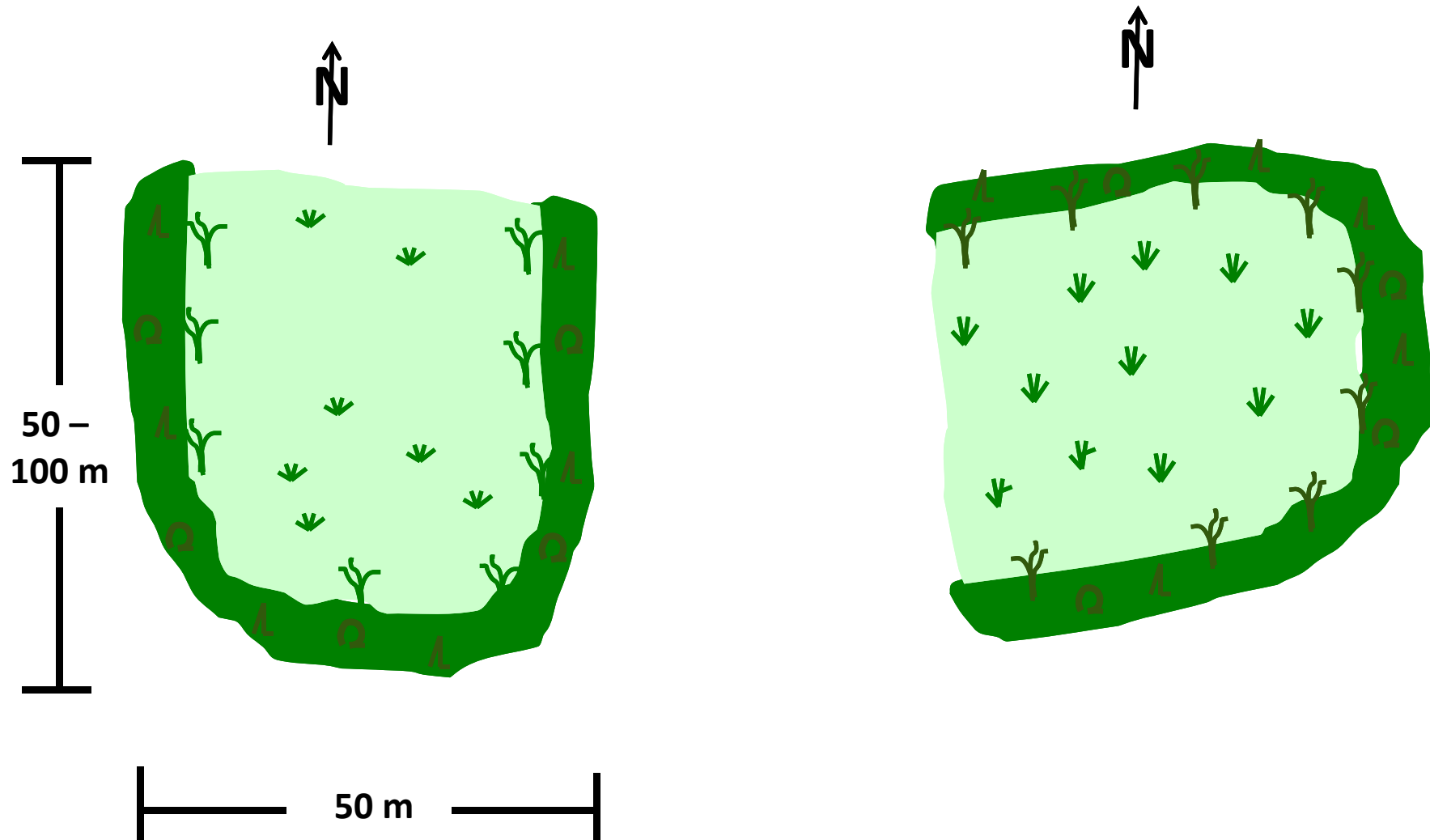
Makrozönose



Räumliche Struktur von 13 FSME-Naturherden in Ostbayern



Naturherd-Struktur



Ein neuer FSME-Herd



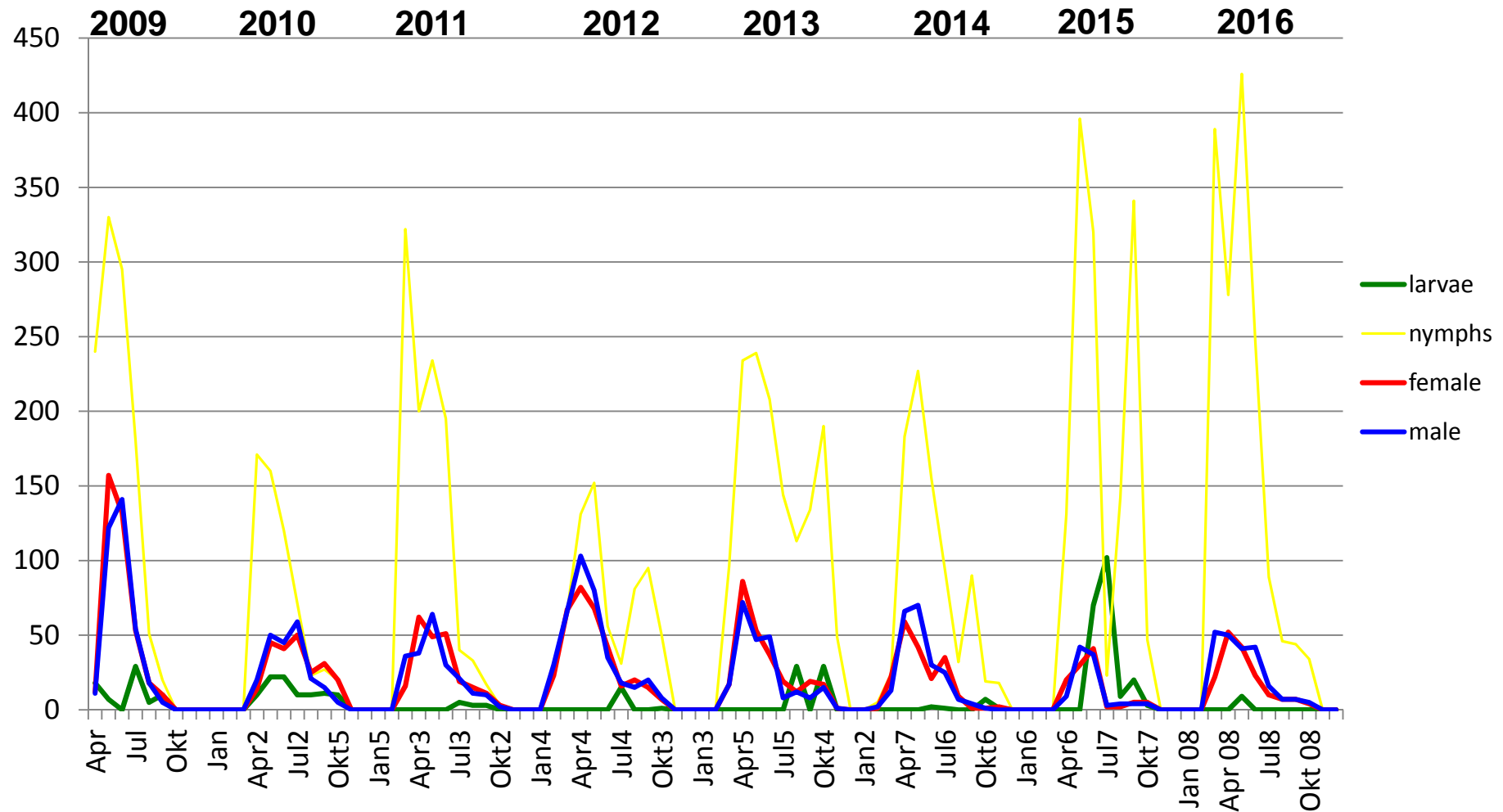
FSME-Naturherd Haselmühl



„Nanofoci“ in Haselmühl



Dynamik der Zeckenpopulation in Haselmühl 2009 bis 2016



Gesamtgenome von 11 FSME-Virusstämmen aus Haselmühl

27 Positionen mit nt-/aa Austausch in 7 Genen

Master Sequence: **HM_475/09**

Nt position	HM_474/09	HM_148/10	HM_153/10	HM_17/11	HM_91/11	HM_305/11	HM_329/11	HM_166/12	HM_567/12	HM_570/12	Gene
55									X		5'-NCR
284									X		C-protein
441									X		
937	X	X	X	X	X	X		X	X	X	preM
1494		X			X	X				X	E-protein
1569	X							X			
1986									X		
2295										X	
2767		X							X		Ns1
2787									X		
3669					X	X					Ns2a
4011	X	X	X		X	X		X	X	X	
4059					X						
4061				X							
4209		X			X	X				X	Ns2b
5614				X							Ns3
6519		X			X	X				X	Ns4a
6998				X							Ns4b
7209				X							
8703						X					Ns5
9396	X							X			
10122		X			X	X				X	
10154	X	X	X		X	X		X		X	
10281	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
10682			X								3'-NCR
10848									X		

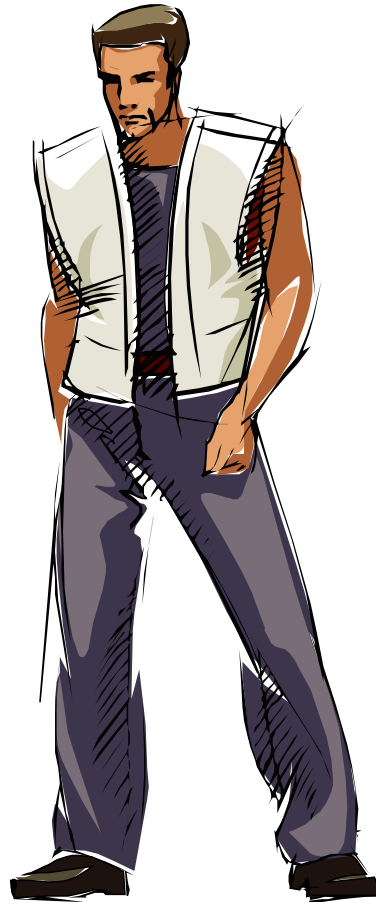
Was sind die Voraussetzungen für
einen klinisch manifesten
Krankheitsverlauf ?

Manifestations-beeinflussende Faktoren

Alter

Genetischer
Hintergrund
(CCR5)

Immunologische
Situation



Molekulare Charakteristika von Neuroinvasivität und Neurovirulenz

Table 1
Mutations increasing the positive charge of protein E

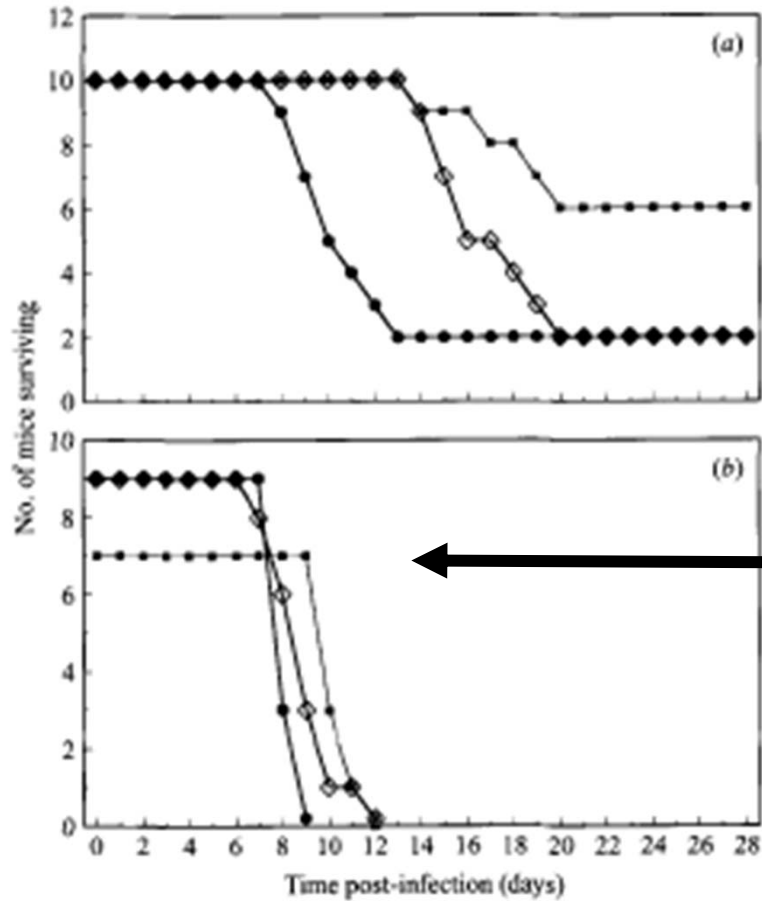
Virus (strain)	Residue #	Mutation	Neuroinvasiveness	Generation
TBEV (Neudoerfl)	51	Glu → Lys	n.d. ^a	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	67	Asp → Gly	n.d.	MAb escape
TBEV (Neudoerfl)	84	Glu → Lys	n.d.	BHK-21 passages
TBEV (4387)	84	Glu → Lys	Attenuated	Tick passages
TBEV (Neudoerfl)	87	Gln → Arg	n.d.	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	122	Glu → Gly	Attenuated	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	123	Ala → Lys	n.d.	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	123	Ala → Lys	Attenuated	MAb escape
TBEV (Neudoerfl) ^b	158	Ser → Arg	Attenuated	BHK-21 passages
	159	Gly → Arg		
TBEV (Neudoerfl)	181	Asp → Tyr	Attenuated	MAb escape
TBEV (Neudoerfl)	201	Glu → Lys	Attenuated	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	203	Asp → Gly	n.d.	BHK-21 passages
TBEV (Oshima)	203	Asp → Gly	Attenuated	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	207	Glu → Gly	n.d.	MAb escape
TBEV (Neudoerfl)	233	Gln → Lys	n.d.	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	233	Gln → Lys	n.d.	MAb escape
TBEV (Neudoerfl)	253	Asp → Asn	n.d.	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	295	Glu → Lys	n.d.	BHK-21 passages
LIV (369/T2)	308	Asp → Asn	Attenuated	MAb escape
LGTV (TP21)	308	Asp → Ala	Attenuated	PCR cloning
TBEV (Neudoerfl)	310	Thr → Lys	n.d.	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	310	Thr → Lys	Attenuated	Engineered
TBEV (Neudoerfl)	368	Gly → Arg	Attenuated	MAb escape
TBEV (Neudoerfl)	387	Glu → Lys	n.d.	BHK-21 passages
TBEV (Neudoerfl)	389	Ser → Arg	n.d.	MAb escape

^a n.d., not determined.

^b Mutant with two amino acid changes at positions 158 and 159.

(Mandl et al. 2005)

Der Stamm ts263



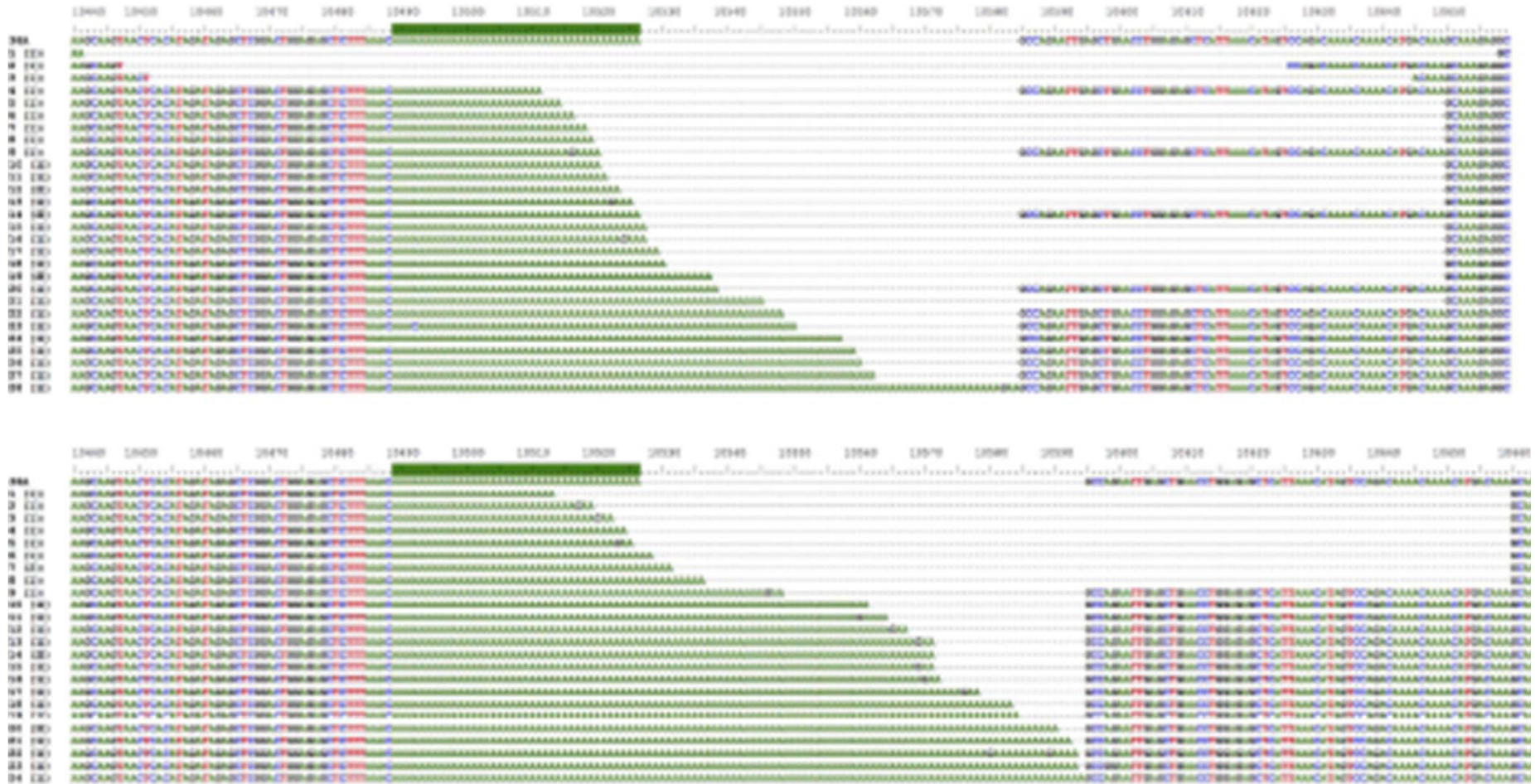
ts263 subkutan



ts263 intrazerebral

Kopecky et al. 1996

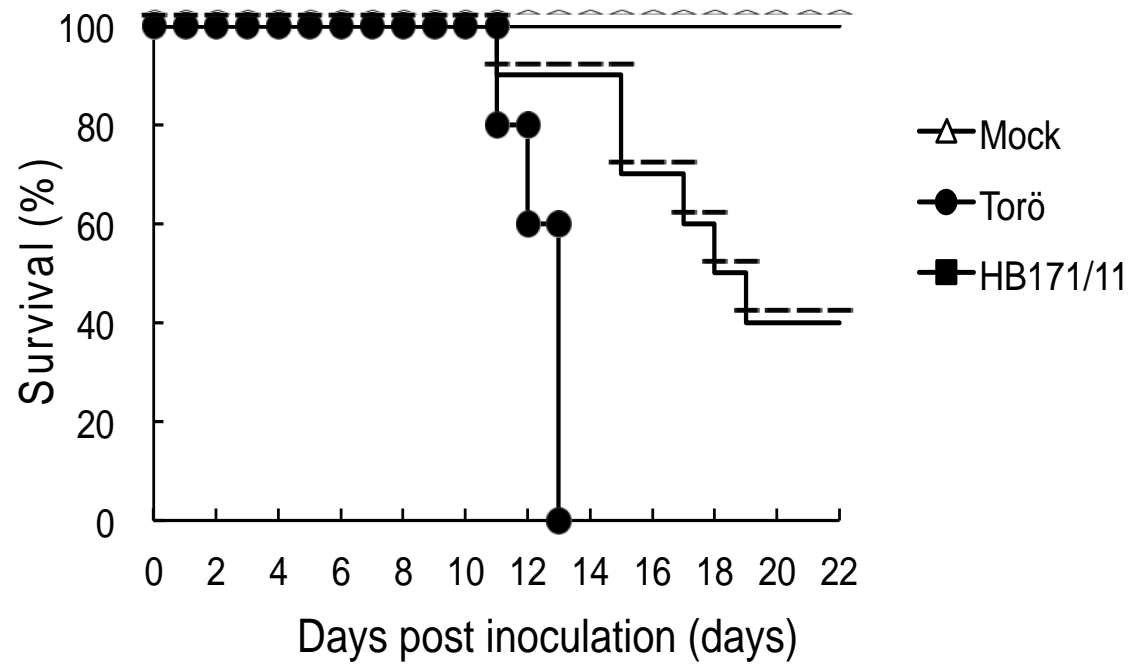
FSMEV-Quasispezies



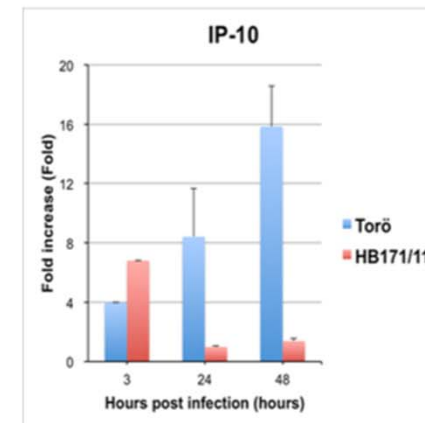
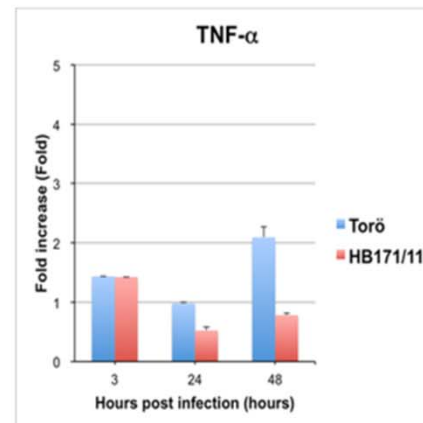
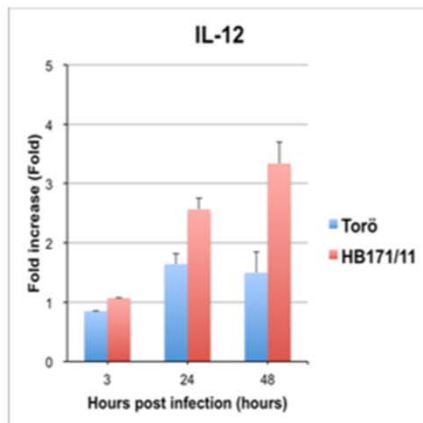
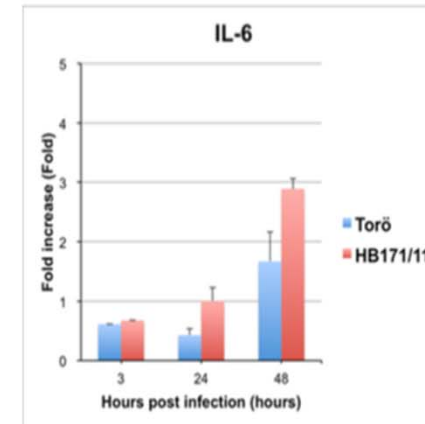
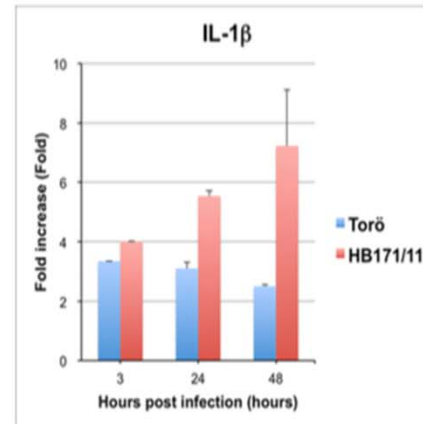
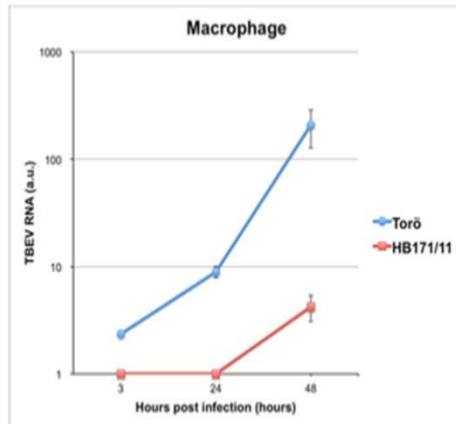
Der Stamm HB171/11

- Im Jahr 2011 Isolierung eines FSME-Virusstamms in einem FSME-Naturherd mit Patienten mit gastrointestinaler Symptomatik
- Isolierung einer Reihe von Virusstämmen aus Zecken des Naturherds
- 2014 Abgabe des Stamms HB171/11 an Anna Överby, Universität Umea, Schweden zur Pathogenitätstestung
- Nachweis eines gering neuroinvasiven und niedrig-neuropathogenen FSME-Virusstamms

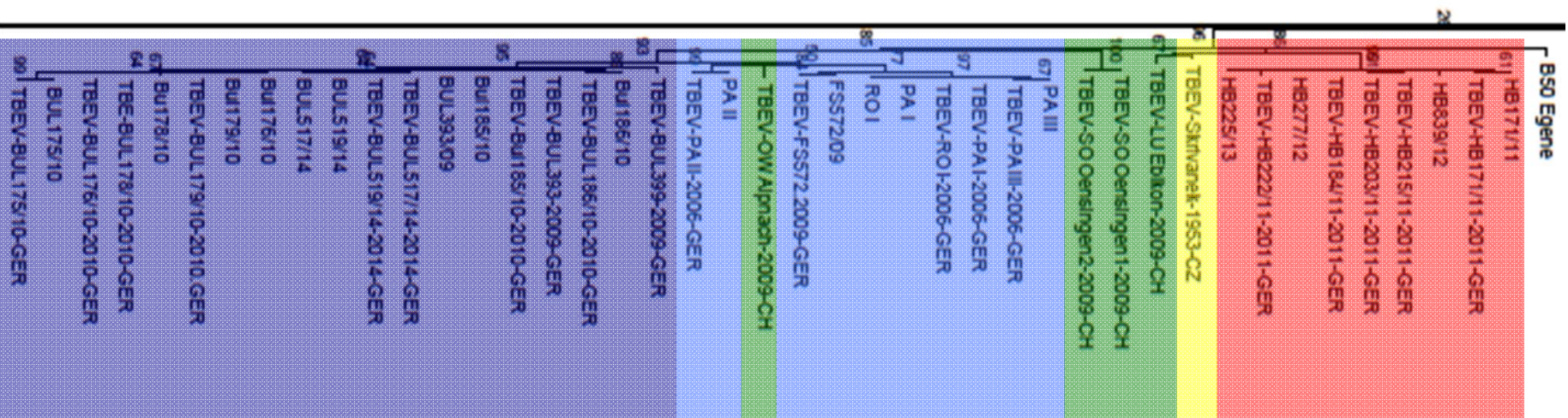
HB171/11 ic-Inokulation



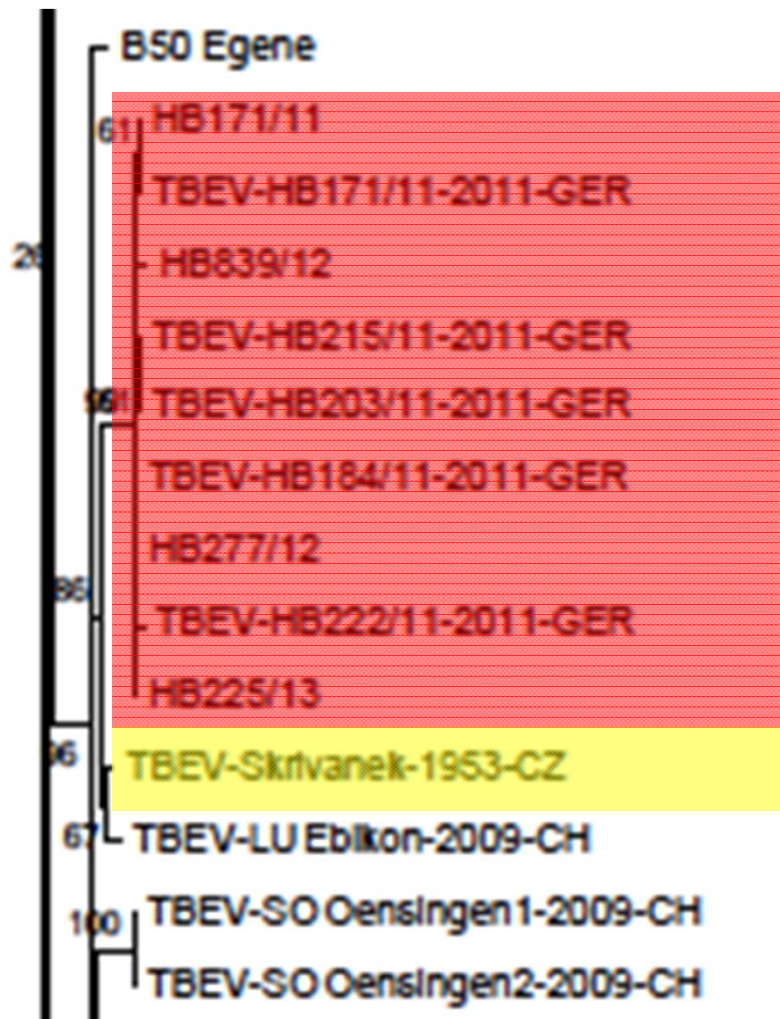
Replikation HB171/11 vs. Torö



Genetik des HB171/11



Phylogenie HB171/11 - Skrivanek



R-300-K	-	prM
M-710-L	-	E
T-817-A	-	E
K-981-M	-	NS1
A-1161-T	-	NS1
V-1281-A	-	NS2a
V-1307-I	-	NS2a
M-1481-T	-	NS2b
N-1526-T	-	NS2b
R-1613-K	-	NS3
M-2453-I	-	NS4b
M-2905-R	-	NS5
A-3145-T	-	NS5

Vergleich von 5 HB-Stämmen

Position	171-11	HB184-11	HB203-11	HB277-12	HB388-15	Skrivanec
710	M	L	L	L	L	L
935	F	F	F	F	C	F
936	G	G	G	G	R	G
937	V	V	V	V	R	V
939	L	L	L	P	P	L
1161	A	T	T	A	T	T
1240	L	L	L	F	L	A
1481	M	T	T	M	T	T
1671	A	A	A	A	V	A
2702	E	E	Q	E	Q	E

Ebola

Fsmers

Mers

***Dem Vogel, der
heut sang,
dem war der
Schnabel hold
gewachsen.***

(R. Wagner, Die Meistersinger von Nürnberg)

