



Immunität gegen das Zika-Virus kann zu schwereren Verläufen bei Dengue-Virus-Infektionen führen

F.X. Heinz

Dengue ist die häufigste durch Arthropoden übertragene Infektionserkrankung der Welt, und etwa 4 Milliarden Menschen, die in tropischen und subtropischen Regionen leben, sind diesem Infektionsrisiko permanent ausgesetzt. Schätzungen zufolge sind jährlich bis zu 390 Millionen Menschen von einer Dengue-Virus-Infektion betroffen, die zwar in einem wesentlichen Teil asymptomatisch verläuft, aber bei etwa einem Viertel der Infizierten zu einem klinisch apparenten Dengue-Fieber führt. In etwa 5% der Fälle entwickeln sich daraus schwere Verlaufsformen wie das hämorrhagische Dengue-Fieber und/oder das Dengue Schock-Syndrom („Severe Dengue“), wobei die Zahl der jährlichen Todesfälle (vor allem Kinder bis zu 5 Jahren) mit ungefähr 22.000 angegeben wird.

In den temperierten Zonen ist Dengue in erster Linie als Reiseerkrankung von Bedeutung. In den letzten Jahren wurden jedoch auch in Südeuropa sporadische, autochthone und lokal begrenzte Infektionsketten registriert (siehe Virusepidemiologische Information 20/23). Die durch den Klimawandel bedingte Ausbreitung der beiden Hauptvektoren, *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke), gibt zudem Anlass zur Sorge.

Das Dengue-Virus ist ein Flavivirus, das in vier verschiedenen Serotypen vorkommt. Es weist eine Antigenverwandtschaft mit anderen bedeutenden, durch Stechmücken übertragenen Flaviviren auf (wie den Erregern von Zika,

Gelbfieber, Japanischer Enzephalitis und West Nil-Fieber) und ist etwas entfernter auch mit dem FSME-Virus verwandt. Eines der interessantesten virologischen Phänomene im Zusammenhang mit Dengue ist die bestens dokumentierte Beobachtung, dass eine vorangegangene Infektion mit einem der vier Serotypen zwar eine lebenslange Immunität gegen diesen Serotyp auslöst, aber zu einem schwereren klinischen Verlauf bei einer späteren Infektion mit einem anderen Serotyp prädisponieren kann. Als wahrscheinlichstes Modell für die Erklärung dieses Phänomens gilt die Antikörper-vermittelte Verstärkung der Infektion, im Englischen ‚Antibody-Dependent Enhancement of Infection‘ (ADE). Dieser Effekt tritt auf, wenn kreuzreaktive, nicht neutralisierende Antikörper einen infektiösen Komplex mit dem Virus bilden und dadurch als Vehikel für die Infektion bestimmter Immunzellen dienen, die Rezeptoren für an Antigene gebundene Antikörper haben (z.B. dendritische Zellen). Das Virus wird durch diese Antikörper also nicht nur nicht neutralisiert, sondern erlangt vielmehr die Fähigkeit, weitere Zellen zu infizieren - mit dem Ergebnis einer verstärkten Virusproduktion. Infektions-verstärkende, nicht-neutralisierende kreuzreaktive Antikörper können nicht nur durch Infektionen mit Dengue-Viren, sondern auch durch andere Flaviviren aufgrund der vorliegenden Antigenverwandtschaft induziert werden. Obwohl solche paradoxen Effekte der Virus-Antikörper-Interaktion im Labor sehr leicht darstellbar sind, ist es wesentlich schwieriger zu überprüfen, ob das Risiko einer Erkrankung bei Infektion mit einem bestimmten Flavivirus tatsächlich erhöht ist, wenn zuvor Infektionen mit heterologen Flaviviren stattgefunden haben, also eine prä-existierende kreuzreaktive Immunität besteht.

Vor kurzem ist eine wichtige Analyse zu diesem Thema publiziert worden (Zambrana et al., Science Translational Medicine, 2024), die zeigt, dass eine vorangegangene Infektion mit dem Zika-Virus das Risiko eines schwereren Verlaufs bei nachfolgender Infektion mit den Dengue Serotypen 2, 3 und 4, nicht jedoch mit dem Serotyp 1, erhöht. Ermöglicht wurden diese neuen Erkenntnisse durch die akribische virologische und klinische Analyse einer aus mehreren tausend Probanden bestehenden pädiatrischen Kohorte in Nicaragua über einen Zeitraum von 19 Jahren, in dem mehrere Wellen von Infektionen mit Dengue-

Viren und auch dem Zika-Virus abliefern. Insbesondere zirkulierten dort in den Jahren 2022/23 alle vier Dengue Serotypen, und einige Jahre zuvor, im Jahr 2016, hatte eine Zika-Epidemie stattgefunden. Es konnten daher die Krankheitsbilder bei Infektionen mit allen vier Dengue Serotypen in Probanden mit oder ohne eine Zika-Immunität verglichen und aufgrund der ausreichend hohen Fallzahlen statistisch signifikante Resultate erzielt werden.

Die Ergebnisse sind eindeutig, manche davon aber auch überraschend. Eine vorangegangene Infektion mit dem Zika-Virus war mit einem signifikant höheren Risiko einer schwer verlaufenden Dengue-Virus-Infektion assoziiert. Diese Verstärkung war jedoch Serotyp-spezifisch und betraf Infektionen mit den Dengue-Serotypen 2, 3 und 4, nicht jedoch mit dem Dengue-Serotyp 1. Paradoxerweise wurde ebenfalls gezeigt, dass eine bereits abgelaufene Doppelinfektion in der Reihenfolge Dengue-Zika das Risiko einer symptomatischen Dengue 2 und 4 Infektion erhöhte, nicht aber in der Reihenfolge Zika-Dengue. Diese zum Teil unerwarteten Ergebnisse machen die Komplexität der Situation deutlich und stellen eine große Herausforderung für die Aufklärung der zugrundeliegenden Zusammenhänge dar.

Insbesondere das Ausmaß der Bildung kreuzreaktiver, nicht-neutralisierender Antikörper, die für das ‚Enhancement‘-Phänomen von größter Bedeutung sind, steht im Zentrum des Interesses. Diese Antikörper werden durch Antigen-Elemente der Virusoberfläche induziert, die zwischen verschiedenen Flaviviren konserviert sind und aufgrund immunologischer Booster-Effekte in bestimmten Situationen - je nach Infektions- bzw. Impfgeschichte - sehr hohe Titer zu Lasten der Bildung potenter neutralisierender Antikörper erreichen können. Sowohl die Induktion dieser Antikörper als auch deren Wechselwirkung mit der Virusoberfläche werden durch strukturelle Unterschiede zwischen Dengue-Serotypen (eventuell sogar zwischen einzelnen Virusstämmen), dem Zika-Virus und anderen Flaviviren beeinflusst.

Aus der Studie ergeben sich praktisch relevante Fragen für die Anwendung von Zika- und Dengue-Impfstoffen. Insbesondere eine monovalente Zika-Impfung könnte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse einen negativen Effekt auf den

klinischen Verlauf von Dengue-Virus-Infektionen bei Flavivirus-naiven Menschen haben. Angesichts der vielen Möglichkeiten, die sich aus der Kombination natürlicher Infektionen und/oder Impfungen in verschiedenen zeitlichen Abständen ergeben, insbesondere in Regionen, in denen mehrere Dengue-Serotypen und andere verwandte Flaviviren zirkulieren, ist es ein vorrangiges Forschungsziel, immunologische Biomarker zu identifizieren, die eindeutige Hinweise darauf geben, ob Schutz vor einer Erkrankung besteht oder ein erhöhtes Risiko für eine verstärkte Erkrankung vorliegt. Entsprechende Studien über die molekularen Grundlagen der beobachteten immunologischen Phänomene, wie sie auch an unserem Institut im Rahmen internationaler Projekte durchgeführt werden, haben daher höchste Relevanz.