

5 Zusammenfassung

Mutationen viraler Genome sind normale biologische Ereignisse und bewirken eine Koexistenz der so entstehenden viralen Varianten im infizierten Individuum. Die Tatsache, daß bestimmte Mutationen die biologischen Eigenschaften der Viren deutlich verändern und damit den klinischen Verlauf einer HBV-Infektion grundlegend beeinflussen können, ist Ausgangspunkt intensiver Forschung. Umgekehrt läßt das gehäufte Auftreten bestimmter Virusgenomveränderungen im Rahmen ähnlicher klinischer Verläufe Rückschlüsse auf deren phänotypische Bedeutung und damit auf die Pathogenese insgesamt zu. Diese ist im Fall der fulminanten HBV-Infektion weitgehend ungeklärt. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, (i) ob bestimmte strukturelle Veränderungen im HBV-Genom mit einer fulminanten HBV-HDV-Infektion assoziiert sind, (ii) ob strukturellen Unterschiede im HBV-Genom bei Patienten mit FHB mit bzw. ohne HDV-Koinfektion existieren und (iii) ob im Verlauf einer fulminanten Exazerbation einer chronischen HBV-Infektion nach Lebertransplantation strukturelle Veränderungen der HBV-Population mit dem veränderten klinischen Verlauf einhergehen.

Hierzu wurde die kompletten Nukleotidsequenzen der HBV-Populationen von sechs Patienten mit FHB/D bestimmt und zum einen mit den Genome der HBV-Populationen von 35 Patienten mit chronischer Hepatitis B sowie zum anderen mit den Genomen der HBV-Populationen von neun Patienten mit FHB verglichen. Zwei der sechs untersuchten Patienten erlitten eine fulminante Reinfektion nach Lebertransplantation bei vorbestehender chronischer HBV-HDV-Infektion. Bei diesen beiden Patienten wurden die Nukleotidsequenzen der HBV-Genome vor der Lebertransplantation (im Status der chronischen HBV-Infektion) sowie danach (im Status der fulminanten Reinfektion) im Verlauf betrachtet. Nach Isolierung und Amplifizierung der viralen DNA durch Polymerase-Kettenreaktion erfolgte eine Direktsequenzierung sowohl des Plus- als auch des Minusstranges der Amplifikate.

In den HBV-Genomen aller untersuchten Patienten mit FHB zeigten sich zahlreiche, z.T. nicht vorbeschriebene Mutationen in allen Regionen des Genoms. Eine bei allen Varianten gemeinsam auftretende Mutation, die spezifisch für den fulminanten Verlauf wäre, wurde nicht identifiziert. Die Sequenzveränderungen ähnelten denen der Vergleichsgruppe von

Patienten mit FHB. Hervorzuheben war eine Akkumulation von Mutationen insbesondere im Enhancer II-Core-Promotorbereich. Diese Mutationen könnten durch Veränderungen der Replikationsfähigkeit des Virus in allen Fällen zu einem fulminanten Verlauf beigetragen haben. Weiterhin war auffällig, daß entsprechend der Strukturanalyse die HBV-Populationen in fünf von sechs Fällen kein bzw. nur vermindert HBeAg produzieren konnten. Dies war in zwei Fällen durch eine Precore-Stopkodon-Mutation, in zwei weiteren Fällen durch eine Precore-Startkodon-Mutation und in einem Fall durch eine T-1762/A-1764-Substitution bedingt. Es ist durchaus denkbar, daß auch bei dem sechsten Patienten Mutationen im Core-Promoter die HBeAg-Expression reduzierten oder inhibierten, insbesondere da serologisch kein HBeAg vorlag. Dem HBeAg wird eine Chronizität- und Toleranz-induzierende Wirkung zugeschrieben. Eine verminderte oder fehlende HBeAg-Expression könnte bei einem neuinfizierten Wirt eine starke Immunantwort mit der Folge einer FHB hervorrufen.

Der Vergleich der dominanten Viruspopulationen von zwei Patienten zum Zeitpunkt der chronischen und der fulminanten Infektion ließ nur so geringe Sequenzunterschiede erkennen, daß diese vermutlich nicht für die klinische Exazerbation der HBV-HDV-Infektion verantwortlich sind. Ferner trat während der fulminanten Reinfektion keine gemeinsame Mutation in den untersuchten Genomen neu auf. In beiden Fällen lagen Varianten zum Zeitpunkt der fulminanten Infektion vor, die durch eine defekte Produktion von HBeAg und dem mittleren Oberflächenprotein charakterisiert waren. Obgleich die Mehrzahl dieser phänotypischen Charakteristika vor und nach der Lebertransplantation präsent waren, könnten sie dennoch im Rahmen einer Neuinfektion der implantierten Leber zum fulminanten Verlauf beigetragen haben.

Weiterhin ist denkbar, daß auch unterschiedliche hier identifizierte Mutationen zu identischen phänotypischen Eigenschaften der Viren führen, wie z.B. eine gesteigerte Replikationsfähigkeit, die in der Pathogenese der FHB von Bedeutung sind. Daher sind weitere funktionelle Studien zur weiteren Aufklärung der Pathogenese der FHB notwendig.