

Abstract / Zusammenfassung

Trotz der üblichen Prophylaxe mit Anti-HBs-Hyperimmunglobulin entwickeln viele Patienten, die aufgrund einer Hepatitis B transplantiert werden, nach Lebertransplantation (LTX) eine Reinfektion mit dem Hepatitis B Virus (HBV). Insbesondere wenn keine antivirale Therapie unmittelbar erfolgt, kann eine besonders aggressive Verlaufsform entstehen, die sogenannte fibrosierende cholestatische Hepatitis (FCH). Histologisch ist diese Erkrankung durch eine relativ geringe Entzündungsaktivität, aber starke Akkumulation viraler Proteine gekennzeichnet. Es wird daher vermutet, daß bei dieser Verlaufsform der Hepatitis B der zytopathische Effekt der intrazellulären viralen Proteine hauptverantwortlich für die Zerstörung des Leberparenchyms ist. Somit ist denkbar, daß bestimmte Virusmutanten durch Überexpression oder defekte Sekretion von Virusproteinen die Pathogenese der FCH bedingen.

Ziel dieser Arbeit war es, diese Hypothese zu überprüfen, indem die Viruspopulation von Patienten mit chronischer Hepatitis B vor LTX mit der derselben Patienten nach LTX unter dem klinischen Bild der FCH miteinander verglichen wurden.

Methodisch wurden dazu erstmals Virusgenome, die aus drei nach LTX an FCH erkrankten Patienten stammten, zu zwei verschiedenen Zeitpunkten in ihrer vollen Länge auf Mutationen analysiert. Dazu wurden die HBV-Populationen aus dem Serum der Patienten mittels einer speziellen Gesamtgenom-PCR amplifiziert und direkt sequenziert. Zusätzlich wurden einige HBV-Genome kloniert und anschließend sequenziert.

Es zeigte sich trotz einer statistisch erhöhten Mutationsrate eine über 99%ige Homologie der HBV-Genome, die vor LTX und während FCH im Serum der Patienten vorkamen. Unter den nach LTX während der FCH neu aufgetretenen Mutationen fand sich keine, die bei allen drei Patienten gemeinsam vorlag. Weiterhin fand sich auch keine gemeinsame Genomregion, in der sich präferenziell neue Mutationen entwickelten. Diese Befunde machen es sehr unwahrscheinlich, daß bestimmte Mutanten, die nach LTX selektiert wurden, für die Pathogenese der FCH verantwortlich sind.

Da es jedoch auch denkbar ist, daß bestimmte bereits vor LTX vorliegende Virusmutanten durch ihre besonderen biologischen Eigenschaften unter Immunsuppression eine FCH bedingen, wurden die Sequenzen der HBV-Populationen auch sehr genau miteinander sowie mit 40 bislang veröffentlichten HBV-Genomen verglichen. Auffällig war hierbei, daß alle drei Patienten mit Viruspopulationen infiziert waren, die strukturelle Veränderungen aufwiesen, welche die HBeAg-Synthese vermindern bzw. die Virus-Replikation steigern könnten, wie

Precore-Stopmutante bzw. Mutationen und Deletionen im Bereich des Basic Core Promoter. In einem Fall zeigten sich desweiteren mit Deletionen und einem neubeschriebenen Stopkodon grobe Veränderungen im präS/S-Gen.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, daß nicht charakteristische Neumutationen nach LTX zum Auftreten der FCH führen, sondern schon vor LTX im chronischen Krankheitsverlauf entstandene Mutationen unter Immunsuppression eine neue Pathogenität entfalten. Ob dabei eine durch bestimmte Mutationen ausgelöste Überexpression viraler Antigene und deren defekte Ausschleusung zur vermuteten direkten zytotoxischen Wirkung des HBV führt, muß in entsprechenden Zellkultur-Experimenten weiter geklärt werden.