

Peter J. Grob¹, Philippe C. Frei²

¹ Abteilung für Klinische Immunologie, Universitätsspital, Zürich

² Division d'immunologie et d'allergie, CHUV, Lausanne

Hepatitis-B-Virus und Pathogenese

Zusammenfassung

- Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein DNS-Virus.
- Das virale Genom kann in die Wirtszelle eingebaut werden (spielt eine Rolle bei der Karzinogenese).
- Das Hepatitis-B-Virus ist als solches nicht zytopathogen; die Pathogenität wird durch die Immunantwort der infizierten Person bestimmt.
- Das klinische Bild hängt wesentlich von der Art und Intensität der Immunantwort ab.
- Das Oberflächenantigen des Virus (HBsAg) induziert die Produktion von schützenden HBs-Antikörpern.
- Alle sechs HBV-Genotypen besitzen ein gemeinsames HBs-Ag Epitop; die HBs-Antikörper schützen daher vor allen Genotypen. Diese werden durch die heutigen Tests alle erfasst.

Lebenszyklus und biologische Eigenschaften des Hepatitis B-Virus (HBV) sowie antivirale Immunreaktionen sind entscheidend für das grosse Spektrum der Folgen einer Infektion.

Zum Hepatitis B-Virus

Virusstruktur

Beim HBV handelt es sich um ein behülltes, doppelsträngiges DNS-Virus der Familie der Hepadnaviren (Abb. 1)^{1,2}. Das virale Genom enthält vier Produktionsprogramme. Auf dem Pre-C/C-Gen werden zwei wesentliche Viruskomponenten codiert: 1) die Kapsid Poly-

peptide, welche die innere Hülle (Einbettung des viralen Genoms) bilden und die HBc-Antigene enthalten und 2) ein Protein, welches nach Abspaltung eines Signalpeptides als HBe-Antigen (HBeAg) im Serum nachweisbar wird und ein Marker für hohe Virusreplikation und Infektiosität darstellt. Seine pathophysiologische Bedeutung ist noch wenig bekannt. Das Pre-S1/Pre-S2/S-Gen programmiert für die drei wesentlichen Lipoproteine, die die äussere Virushülle ausmachen: die grossen/Pre-S1-, die mittleren/Pre-S2- und die „major“ S-Proteine, die das HBs-Antigen (HBsAg) und viele weitere Hüllenantigene enthalten. Das P-Gen enthält den Code für die virale

DNA-Polymerase bzw. reversed transcriptase. Diese ist von zentraler Bedeutung für die Virusreplikation. Dem X-Gen werden verschiedene regulatorische Funktionen zugeschrieben, u.a. solche die die Integration ermöglichen.

Organotropie

Wahrscheinlich sind es Strukturen des Pre-S1- und/oder Pre-S2-Proteine, welche für die Bindung des HBV an die Hepatozyten verantwortlich sind. Wesentliche Fixationsstelle auf der Seite der Wirtszelle ist evtl. das Leber-Annexin VI; auch andere Kandidaten werden postuliert³; es bleiben offene Fragen.

Virusreplikation

Die Virusreplikation findet im Zytoplasma statt. Dabei wird die Wirtszelle primär nicht geschädigt (nicht zytopathogenes Virus). Das Virusgenom kann sich in das Wirtszellgenom integrieren, ein fakultativer Vorgang mit ganz unterschiedlichen Konsequenzen. Sie reichen von einer „harmlosen“ Überproduktion von HBsAg bis zu – meist erst nach Jahren – tiefgreifenden Veränderungen mit reduzierter Virusreplikation und Prozessen, die zur Entstehung ei-

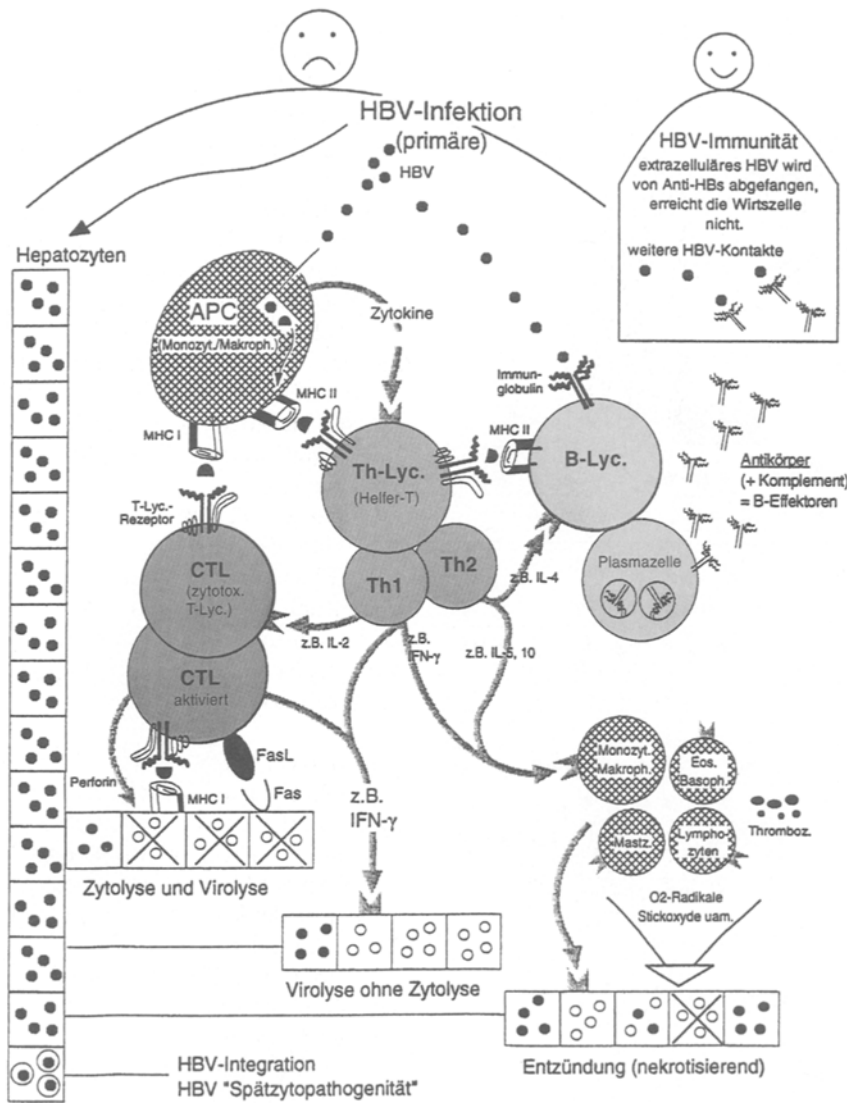


Abbildung 2. Vereinfachtes Schema der Immunabwehr-/pathogenese von HBV.

Molekülen der Klasse I (auf allen Körperzellen) und der Klasse II (nur auf bestimmten Zellen).

Virus- und Wirtsstrategien – Wissensstand

Wesentliche Überlebensstrategien des HBV sind, 1) dass es sich – wie die meisten Viren – in die Wirtszelle „versteckt“ und allenfalls mutiert, um nicht erkannt zu werden (= Immunescape) und 2) dass es die Wirtszelle primär nicht zer-

stört (Sicherung des Lebensraumes, eine Spezialität der nicht-zytopathogenen Viren). Gegenstrategie des Wirtes ist, die Immunescapemechanismen von HBV zu umgehen. Wesentlich dafür ist ein Transportsystem endogener Substanzen an die Zelloberfläche. Im Rahmen der Replikation fallen in Hepatozyten HBV-Komponenten z.B. ihre Hüllen- und Kern-Eiweiße/Peptide an. Virale Peptide von 8-12 Aminosäuren werden intrazellulär auf die erwähnten MHC Klasse I-Moleküle aufgeladen und

nach einem „Baggerprinzip“ an die Hepatozytenoberfläche platziert und dort exponiert. Damit werden infizierte Zellen für T-Lymphozyten erkennbar und die oben erwähnten immunologischen Abwehrvorgänge setzen ein. Wichtiges Detail ist, dass die T-Lymphozyten ein virales Antigen nur zusammen mit „eigen“ (auto-antigene Strukturen auf den erwähnten MHC-Molekülen) erkennen, eine wesentliche Restriktion – diese Beobachtung führte zum Nobelpreis für Prof. R. Zinkernagel. Diese Restriktion ist u.a. Grund dafür, dass eine labormässige Messung von HBV-spezifischen T-Lymphozyten stark erschwert oder überhaupt nicht möglich ist. Deshalb sind viele pathogenetische Vorgänge der HBV-Infektion erst teilweise bekannt, resp. müssen vor allem aus tierexperimentellen Beobachtungen abgeleitet werden. Bahnbrechend waren die Versuche in transgenen Mäusen, die HBV-Hüllenproteine oder sogar HBV exprimieren⁷, und experimentelle Mäuseinfektionen mit dem lymphozytären Choreomeningitisvirus (LCMV), ein nicht zytopathogenes Virus, welches auch die Leber betreffen kann⁸. Hinzu kamen schliesslich Beobachtungen an bestimmten Nagetieren, Enten u. a. m. mit Hepadnavirusinfektionen.

Immunelelimination-Immunelelimination-Immunelelimination-pathogenese

Die klinischen Folgen einer HBV-Infektion hängen wesentlich vom Alter der Betroffenen ab (Abb. 3). Eine effiziente, polyklonale Immunantwort mit den erwähnten Elementen „Zell- und Virolyse durch CTLs,“ „Virolyse durch Zytokine“ und eine „adäquate Entzündung“ führt zur Überwindung einer HBV-Infektion; dies gilt für 92–96% infizierter Erwachsenen). Davon zahlen allerdings 30–40% den Preis einer akuten Hepatitis (namhafte Le-

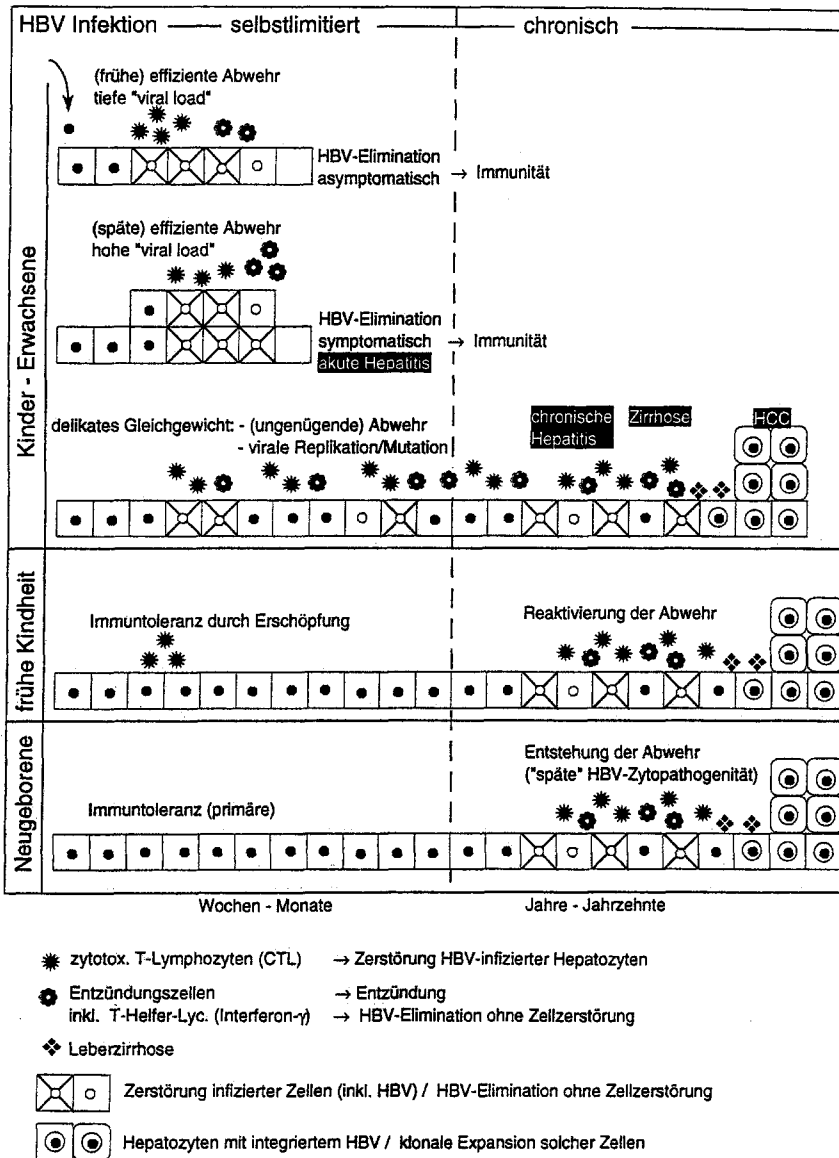


Abbildung 3. HBV-Infektion, Immunabwehr und klinische Folgen.

berzellzerstörung und „überschießende, aber adäquate Entzündung“). Ist die Immunantwort qualitativ und/oder quantitativ eingeschränkt, resultiert eine chronische Infektion mit einem prekären Auf- und Abgleichgewicht zwischen Virusreplikation/Mutation/Integration und Immunabwehr. Aus immunphysiologischen werden immunpathogenetische Vorgänge, die zur chronischen Hepatitis, Leberzirrhose und HCC führen können.⁹ Bei neonataler oder postnataler In-

fektion ist ein Übergang in Chronizität die Regel resp. häufig. Ursache sind entweder eine primäre Immuntoleranz (keine Immunabwehr) oder eine Toleranz durch Erschöpfung der Immunantwort. Die chronische Infektion bleibt deshalb vorerst klinisch stumm. Erst z.B. durch verzögert auftretende zytopathogene Effekte von HBV kann es innert mehreren Jahren bis Jahrzehnten ebenfalls zu immunpathogenetischen Abwehrvorgängen mit den beschriebenen klinischen Folgen kommen.

Summary**Hepatitis B virus and pathogenesis**

The hepatitis B virus belongs to the hepadna viruses family. Its genome consists of an incompletely double stranded DNA. The preS/S domain encodes proteins which make up the outer viral coat containing the HBs surface antigen (HBsAg). Other viral genes programme for structures inside the virus and for various regulatory enzymes. HBV mainly infects hepatocytes. The virus replicates in the cytoplasm and is primarily non-cytopathogenic. HBV can also integrate into the host cell. Various stable genotypes and subtypes are known, which have a characteristic geographic distribution. They all share a common HBsAg epitop, which has allowed the development of a vaccine which is efficient world-wide. The protective principle consists of inducing protective anti-HBs. The infected cell has to be destroyed to eliminate the virus. Cellular immune defence mechanisms are mainly relevant, the principle effectors being cytotoxic T lymphocytes, activated monocytes/macrophages and cytokines such as interferon-gamma. The natural course of infection is highly variable, comprising viral elimination with or without acute hepatitis and chronic infection which might lead to chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This is due to the balance respectively to the imbalance between the viral replication capacity and the immune defence mechanisms.

Literaturverzeichnis

- 1 Howard CR. The structure of hepatitis B envelope and molecular variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1995; 2:165-170.
- 2 Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. *Bailliers Clin Gastroenterol* 1996; 10:207-225.
- 3 De Meyer S, Gong ZJ, Suwandhi W, van Pelt J, Soumillon A, Yap SH. Organ and species specificity of hepatitis B virus (HBV) infection: a review of literature with a special reference to preferential attachment of HBV to human hepatocytes. *J Viral Hepat* 1997; 4:145-153.
- 4 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:29-60.
- 5 Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997; 99:1472-1477.
- 6 Franco A, Guidotti LG, Hobbs MV, Paschetto V, Chisari FV. Pathogenic effector function of CD4-positive T helper 1 cells in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1997; 159:2001-2008.
- 7 Chisari FV. Hepatitis B virus transgenic mice: insights into the virus and the disease. *Hepatology* 1995; 22:1316-1325.
- 8 Moskophidis D, Battegay M, van den Broek M, Laine E, Hoffmann-Rohrer U, Zinkernagel RM. Role of virus and host variables in virus persistence or immunopathological disease caused by a non-cytolytic virus. *J Gen Virol* 1995; 76:381-391.
- 9 Brechot Ch. Hepatitis B and C viruses and primary liver cancer. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1996; 10:335-373.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. P.J. Grob
Abteilung für klinische Immunologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital
Haldeliweg 4
CH-8044 Zürich