

# Ähnliche Erkrankung – unterschiedliche Viren

## Systematik und Biologie der Hepatitis-Viren

THOMAS WINCKLER

Zwar können durchaus auch andere Viren wie das Cytomegalovirus oder auch das Gelbfiebervirus zu sporadischen Lebererkrankungen führen, aber die epidemischen, akut oder chronisch verlaufenden Leberentzündungen werden durch eine Reihe von Viren verursacht, die man als Hepatitis-Viren zusammenfasst. Im Gegensatz zu dieser einheitlichen Namensgebung sind die Hepatitis verursachenden Viren strukturell sehr unterschiedlich (Tab. 1).

### Einleitung

Viren sind infektiöse, intrazelluläre Parasiten. Sie vermehren sich nicht durch Teilung, sondern sind für die Neusynthese ihrer viralen Proteine und codierenden („genomischen“) Nukleinsäuren auf die Mithilfe der biochemischen Maschinerien der infizierten Zellen angewiesen.

Viren sind demnach nicht als lebende Organismen anzusehen.

Infektiöse Viruspartikel (auch Virionen genannt) enthalten ein Genom aus Nukleinsäure, entweder RNA oder DNA, das von schützenden Proteinen umgeben („verpackt“) ist. Diese viralen Strukturproteine werden vom jeweiligen Virusgenom selbst codiert. Diese Nukleinsäure-Protein-Komplexe können von weiteren viralen Proteinen umhüllt sein, die stäbchenförmige oder sphärische Viruscapside ausbilden. Außerdem codieren Virusgenome in der Regel für enzymatische Funktionen, die für die Replikation des Virusgenoms notwendig sind, sowie für weitere Proteine, die an der Regulation verschiedener biochemischer Vorgänge (Nukleinsäuresynthese, Proteinsynthese) in der infizierten Zelle beteiligt sind.

Einige Viren sind zusätzlich von einer Doppelmembran umhüllt. Diese Hülle kann aus verschiedenen Kompartimenten der zuvor infizierten Zellen bestehen, z.B. der Zytoplasmamembran oder dem Endoplasmatischen Retikulum.

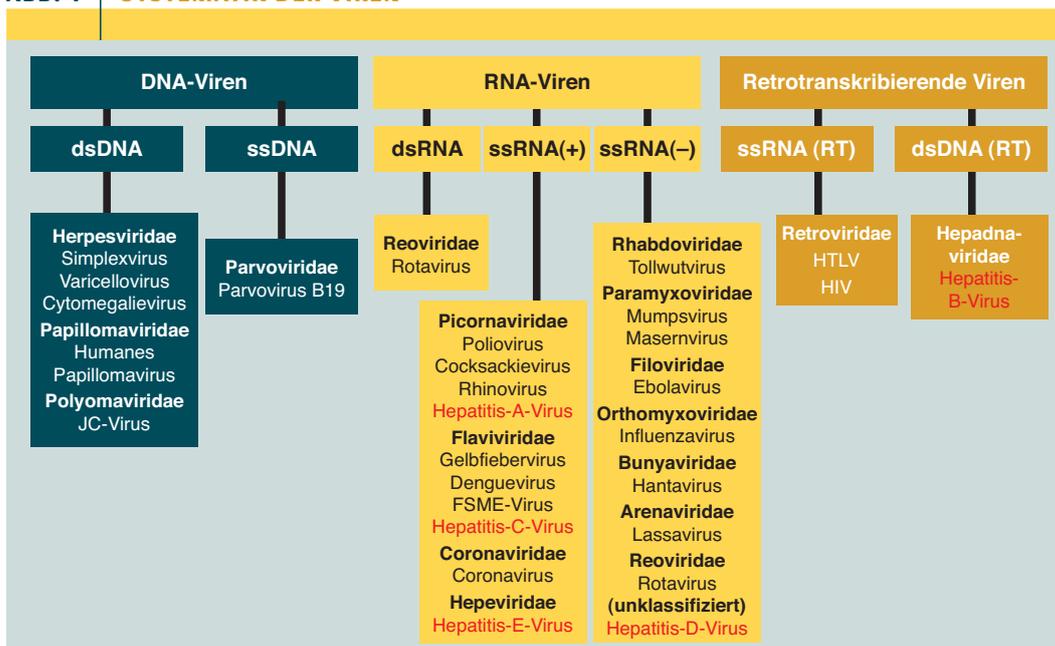
In die Lipidhülle können wiederum virale Proteine eingelagert werden, die beispielsweise als Liganden für zelluläre Rezeptoren während des „Andockens“ der Viren an eine Zelle zu Beginn eines Infektionszyklus von Bedeutung sind.

Die systematische Einteilung der verschiedenen Virus-Familien gelingt am besten nach folgenden Kriterien:

- der Art der Nukleinsäure des Virusgenoms (RNA oder DNA) und der Form, in der sie vorliegt (Einzelstrang oder Doppelstrang, Positiv- oder Negativ-Orientierung, linear, zirkulär oder segmentiert),
- der Symmetrieform der Viruscapside,
- der An- oder Abwesenheit einer Membranhülle.

Abbildung 1 zeigt eine grobe Einteilung der Viren nach dem ersten genannten Punkt, mit einigen Bei-

ABB. 1 | SYSTEMATIK DER VIREN



Unvollständige Auflistung einiger Virusfamilien, in denen humanpathogene Genera vorkommen. ss: Einzelstrang; ds: Doppelstrang; RT: Reverse Transkriptase.

TAB. 1 | VERGLEICH DER HEPATITIS-VIREN (MODIFIZIERT NACH [9])

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E	Hepatitis G
Familie	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	(Sub-viraler Satellit)	Hepeviridae	Flaviviridae
Genus	Hepatovirus	Orthohepadnavirus	Hepacivirus	Deltavirus	Hepevirus	Hepacivirus?
Genom	ssRNA	dsDNA	ssRNA	ssRNA	ssRNA	ssRNA
Genom-Größe	7,5 kb	3,2 kb	9,5 kb	1,7 kb	7,2 kb	9,5 kb
Virion	27 nm	42 nm	40–50 nm	35 nm	27–34 nm	? nm
Hülle	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Stabilität	Hitze- und Säure-stabil	Säure-sensitiv	Ether-sensitiv	Säure-sensitiv	Hitze-stabil	Ether-sensitiv?
Replikation	(+)-RNA	(+)-RNA-Intermediat	(+)-RNA	benötigt HBV	(+)-RNA	(+)-RNA
Wirtsspektrum	Mensch, Schimpanse, Neuweltaffen	Mensch, Schimpanse, Altweltmenschenaffen	Mensch, Schimpanse	Mensch, Schimpanse, Murmeltier, Schwein	Mensch, Schimpanse, Altweltaffen	Mensch, Schimpanse, Neuweltaffen

spielen humanpathogener Viren aus jeder Gruppe. Aus der Übersicht wird auch deutlich, dass die in diesem Artikel besprochenen Hepatitis-Viren – obwohl sie eine ähnliche Erkrankung auslösen – zu sehr unterschiedlichen Virusfamilien gehören.

Die Infektion mit Viren kann für die befallenen Zellen unterschiedliche Auswirkungen haben. Die infizierten Zellen können

- zerstört werden, d.h. die Viren induzieren die Lyse der infizierten Zellen und damit ihre eigene Freisetzung,
- persistierend infiziert werden, d.h. die Zellen überleben, aber produzieren kontinuierlich neue Viruspartikel,
- latent infiziert werden, d.h. das Virusgenom bleibt in der Zelle vorhanden, ohne dass neue Viruspartikel gebildet werden,
- immortalisiert werden, d.h. die Zellen erhalten die Fähigkeit zur kontinuierlichen Teilung (und damit auch Verbreitung des Virusgenoms), ein Vorgang, der auch Transformation genannt wird und oftmals zur Ausbildung von Tumoren führt.

### Hepatitis-A-Virus

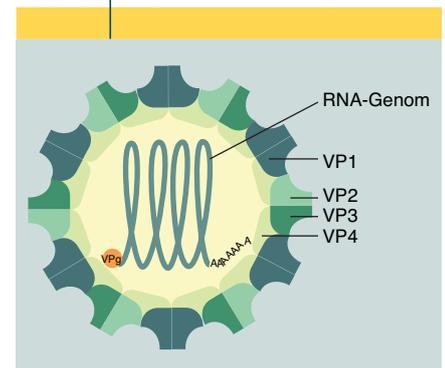
Das Hepatitis-A-Virus (HAV) gehört zu den Picornaviren. Der Name leitet sich aus den Wörtern „pico“ (klein) und „RNA“ ab. Innerhalb der Familie Picornaviridae wurde HAV ursprünglich zum Genus „Enterovirus“ gerechnet. Da es sich aber in einigen Eigenschaften deutlich von den übrigen Picornaviren unterscheidet, wird es jetzt als einziger Vertreter der Gattung „Hepatovirus“ klassifiziert. Weltweit werden die jährlich auftretenden Fälle einer Hepatitis A auf ca. 1,4 Millionen geschätzt. In Deutschland registriert das Robert-Koch-Institut jährlich um die 1.000 Hepatitis-A-Fälle, was im bundesweiten Durchschnitt einer Inzidenz von ca. 1,2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner gleichkommt. In ca. 95 % der Fälle wurde die Krankheit bei ungeimpften Personen diagnostiziert und ungefähr die Hälfte der Fälle ist auf „Reisemitbringsel“ zurückzuführen.

Gegen eine Infektion mit Hepatitis-A-Viren existiert eine effektive Schutzimpfung. Die Impfung ist allerdings nicht Teil der von der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) empfohlenen Standardimpfungen. Es stehen verschiedene Impfstoffe zur Verfügung, die als Impfantigene vollständige, mit Formaldehyd inaktivierte Hepatitis-A-Viren enthalten. Da die Inkubationszeit mit 15 bis 50 Tagen relativ lang ist und nach einer Impfung mit monovalentem Impfstoff ca. 95 % der Geimpften bereits nach zwei Wochen schützende Antikörper ausbilden, lohnt sich auch eine aktive Immunisierung unmittelbar nach einer vermutlichen Exposition mit Hepatitis-A-Viren.

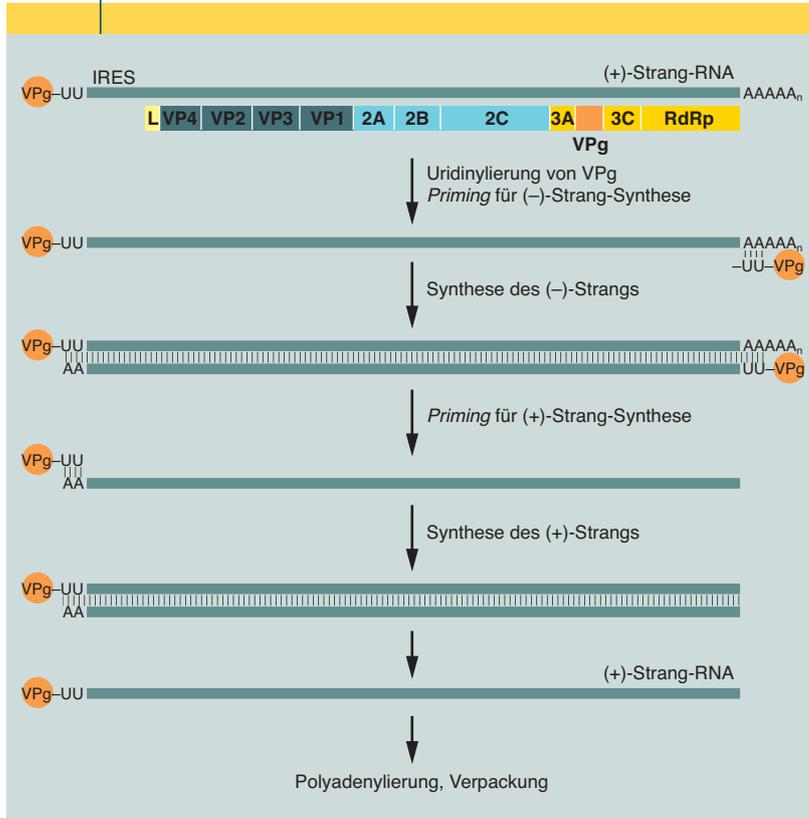
Picornaviren besitzen ein RNA-Genom, das einzelsträngig und in Positiv-Orientierung vorliegt. „Positiv“ oder „(+“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Virus-RNA nach der Freisetzung in einer Zelle direkt als mRNA zur Translation der viralen Proteine dienen kann, also ohne dass das virale Genom zuvor transkribiert werden musste. Solche viralen (+)-RNAs sind *per se* infektiös: Selbst als „nackte“ RNAs, ohne in ein Viruscapsid verpackt worden zu sein, würden sie eine Infektion und die Produktion infektiöser Virionen auslösen können, wenn sie auf eine andere Art als die natürliche Infektion in eine Zelle gelangen würden.

Picornaviren werden in zwei Untergruppen unterteilt, deren Eigenschaften mit der Pathogenese in Zusammenhang stehen: Man unterscheidet säurelabile von säurestabilen Genera, wobei das Hepatitis-A-Virus zur letztgenannten Gruppe gehört. Das bedeutet, dass das Virus, oral aufgenommen, eine Magenpassage unbeschadet überstehen und Zellen des Verdauungstraktes infizieren kann. Wie die Viren von dort in ihr bevorzugtes Zielorgan, die Leber, gelangen, ist unbekannt. Neben ihrer Säurestabilität unter-

ABB. 2 | HEPATITIS-A-VIRUS



**ABB. 3 REPLIKATION DES HEPATITIS-A-VIRUS**



Der (+)-RNA-Strang des Hepatitis-A-Virus enthält am 5'-Ende ein kovalent gebundenes Molekül des VPg-Proteins, gefolgt von zwei Uridin-Nukleotiden. Die RNA ist polyadenyliert (AAAA<sub>n</sub>). Der internen ribosomalen Eintrittsstelle (IRES) folgt ein langer Leserahmen für ein Polyprotein, das proteolytisch in die farbige dargestellten Einzelproteine gespalten wird. Neu translatiertes VPg-Protein wird zweifach uridinyliert (VPg-UU), die Uridine hybridisieren mit Adeninen am 3'-Ende der (+)-RNA und starten so die Synthese des (-)-RNA-Stranges durch die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp). Die 5'-Enden der neu gebildeten (-)-Stränge enden immer mit zwei Adeninen, so dass VPg-UU dort binden und die Synthese neuer viraler (+)-Strang-Genome initiieren kann. Diese werden schließlich polyadenyliert und in Virus-Capside verpackt.

**TAB. 2 PROTEINE DES HEPATITIS-A-VIRUS\***

Protein	Größe (Aminosäuren)	Modifikation	Funktion
VP1	278		Strukturprotein
VP2	222		Strukturprotein
VP3	246		Strukturprotein
VP4	23		Strukturprotein im Partikelinneren, interagiert mit der RNA
2A	67		aktiv bei Morphogenese
2B	251		beeinflusst Wirtsspezifität, Porenbildendes Protein
2C	335	NTP-Bindung	ATPase, RNA-Helikase, Initiation der RNA-Synthese
3A	74		hydrophober Teil zur Verankerung des 3AB-Proteins in der Membran, beeinflusst die Uridinylierung von VPg
3B	23	uridinyliert	VPg, kovalent an das 5'-Ende des RNA-Genoms gebunden
3C	219		Protease
3D	489		RNA-abhängige RNA-Polymerase

\* Angaben bezogen auf Hepatitis-A-Virus Genotyp IB (Isolat HM175); UniProtKB/Swiss-Prot P08617.

scheidet sich HAV auch noch in der Wärmeresistenz von den übrigen Picornaviren. HAV kann ohne weiteres die gängige Virusinaktivierung bei 56° C für 30 min überstehen.

Alle Picornaviren haben einen ähnlichen Aufbau. Sie bilden ikosaedrische Nukleocapside mit Durchmessern von ca. 30 nm, die nicht von einer Lipidhülle umgeben sind (Abb. 2). Das Genom des Hepatitis-A-Virus besteht aus einer einzelsträngigen RNA (ssRNA) von 7.478 Basen Länge. Die RNA ist am 3'-Ende polyadenyliert und wird am 5'-Ende von einem kleinen viralen Protein (VPg = Virales Protein, genomassoziiert) kovalent gebunden. Die virale RNA enthält keine für die Initiation der Translation üblicherweise wichtige 5'-Cap. (Als Cap bezeichnet man das Verknüpfen eines 7-Methylguanin-Nukleotids in 5'→5'-Richtung an die 5'-terminale Base einer mRNA; die Cap dient zur Erkennung translaterbarer mRNAs durch die Ribosomen in eukaryontischen Zellen.) Stattdessen liegt 5' vom Translationsstart des Polyproteins eine so genannte interne ribosomale Eintrittsstelle (IRES: *internal ribosomal entry site*; Abb. 3), durch die die Ribosomen die virale RNA als translaterbar erkennen.

Das virale Genom codiert für ein einziges, aus 2.227 Aminosäuren bestehendes Vorläuferprotein (Abb. 3), das bereits während seiner Bildung von einer im Vorläuferprotein selbst codierten viralen Protease in insgesamt elf einzelne Proteine gespalten wird. Die Bereiche am Aminoterminus des Vorläuferproteins werden als die Regionen 1A bis 1D bezeichnet. Sie beinhalten die Strukturproteine VP1 bis VP4, die das Viruscapsid bilden. Die Proteine VP1, VP2 und VP3 bilden die Seitenflächen des ikosaedrischen Viruscapsids, während das innen liegende VP4-Protein mit der viralen RNA interagiert (Abb. 2). In der Mitte des Vorläuferproteins befinden sich die Proteine 2A bis 2C, die wichtige Funktionen für die Anpassung der viralen Replikation an den Stoffwechsel der infizierten Zelle haben. Am Carboxyterminus des Vorläuferproteins sind weitere Funktionen in den Proteinen 3A bis 3D codiert, darunter beispielsweise eine für die Replikation des viralen RNA-Genoms essenzielle und in normalen Zellen

nicht vorhandene RNA-abhängige RNA-Polymerase. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die vom Hepatitis-A-Virus codierten Proteine.

Zu Beginn des Replikationszyklus binden die Viruspartikel an mucin-ähnliche Glycoproteine auf infizierbaren Zellen. Man vermutet, dass die Viruspartikel über Endozytose in die Zelle aufgenommen werden. Aus dem Endosom entkommen die genomischen RNA-Moleküle wahrscheinlich durch Poren, die von dem VP1-Protein gebildet werden. Im Zytoplasma der infizierten Zelle steht die (+)-RNA direkt für die Translation des multifunktionalen Proteinvorläufers zur Verfügung.

Abbildung 3 zeigt vereinfacht den Replikationszyklus des Hepatitis-A-Virus. Ein kritischer Schritt ist die zweifache Uridinylierung der neu synthetisierten VPg-Moleküle zu einem Derivat, das als VPg-pUpU-OH (kurz: VPg-UU; Abb. 3) bezeichnet wird. Das bedeutet, dass zwei Uridinnukleotide an VPg gehängt wurden, die in der Lage sind, mit Nukleotiden aus dem Polyadenin-Schwanz der viralen (+)-RNA zu hybridisieren. Auf diese Weise dienen sie als Startpunkte (*Primer*) für die Synthese der (-)-Strang-RNA (des „Antigenoms“) durch die RNA-abhängige RNA-Polymerase. Diese Polymerase arbeitet übrigens – typisch für RNA-Viren – relativ fehlerhaft; es entsteht durchschnittlich 1 Fehler pro 2.200 kopierter Nukleotide, was bedeutet, dass jeder synthetisierte RNA-Strang etwa vier Fehler enthält und ständig neue Varianten des Virus entstehen. Jeder neu synthetisierte (-)-RNA-Strang endet mit zwei Adenin-Nukleotiden. An diese kann sich wiederum VPg-UU anlagern und so als *Primer* für die Synthese von (+)-RNA-Strängen dienen. Als Zwischenprodukte der viralen Replikation entstehen doppelsträngige RNA-Moleküle, von denen aber nur die (+)-orientierten Moleküle in neue Virus-Capside verpackt werden. Diese neuen Viren verlassen die Zelle auf nicht näher charakterisierten Wegen.

Die Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus verursacht eine akute Leberentzündung mit Gelbsucht. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral durch Schmutz- und Schmierinfektion, über verunreinigte Lebensmittel oder kontaminiertes Trinkwasser. In seltenen Fällen kann auch eine Übertragung durch Blut oder Speichel von Erkrankten in der virämischen Phase erfolgen. Wie die Viren aus dem Magen-Darmtrakt in ihr Zielorgan, die Leber, gelangen, ist nicht bekannt. Die infizierten Leberzellen degenerieren, ohne dass ein direkter cytopathogener Effekt der Hepatitis-A-Viren nachweisbar ist. Wahrscheinlich werden die infizierten Leberzellen im Laufe der Immunantwort auf die Infektion durch cytotoxische T-Zellen und Natürliche Killerzellen eliminiert.

Die Replikation von Hepatitis-A-Viren in der Leber erfolgt bereits auf hohem Niveau, bevor erste Symptome wie Übelkeit, Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl einsetzen. Während der akuten Virämie können bis zu  $10^5$  Viruspartikel pro Milliliter Blut gebildet werden. Das in der Leber replizierende Virus gelangt letztlich in die Gallenwege und wird über den Darm ausgeschieden. Die Symptome einer Hepatitis A können mehrere Wochen anhalten, jedoch heilt die Krankheit in der Regel vollständig aus. Wenn die Krankheit diagnostiziert wird, ist in der Regel die maximale Virusausscheidung bereits überschritten. Noch mehrere Wochen lang kann das Virus im Stuhl der Infizierten nachgewiesen werden.

### Hepatitis-B-Virus

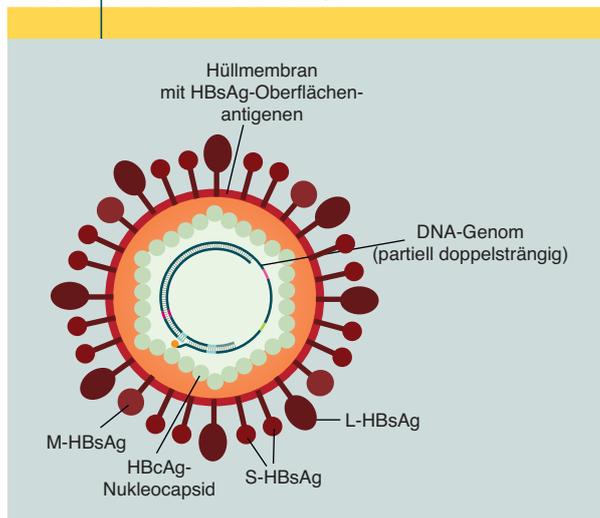
Das Hepatitis-B-Virus ist namensgebend für eine sehr ungewöhnliche Virus-Familie, deren Genome teilweise doppelsträngig vorliegende DNA enthalten. Der Familienname „Hepadnavirus“ beinhaltet die Wortstämme „Hepatitis“ und „DNA“ und wurde ursprünglich eingeführt, um das Hepatitis-B-Virus von anderen damals bekannten Hepatitis-Viren abzugrenzen, die alle RNA-Genome enthalten (vgl. Abb. 1, Tab. 1).

Hepatitis-B-Viren haben eine sphärische Form von ca. 42 nm Durchmesser (Abb. 4). Die ikosaedrischen Capside werden von dem Protein HBcAg gebildet und sind von einer Membran umhüllt, die aus dem Endoplasmatischen Retikulum der infizierten Zelle stammt. In die Membranhülle sind verschiedene Formen des Proteins HBsAg eingelagert. Neben den infektiösen Virionen findet man im Plasma infizierter Personen einen großen Überschuss an nichtinfektiösen, HBsAg-haltigen Membranpartikeln, die keine Nukleinsäure enthalten.

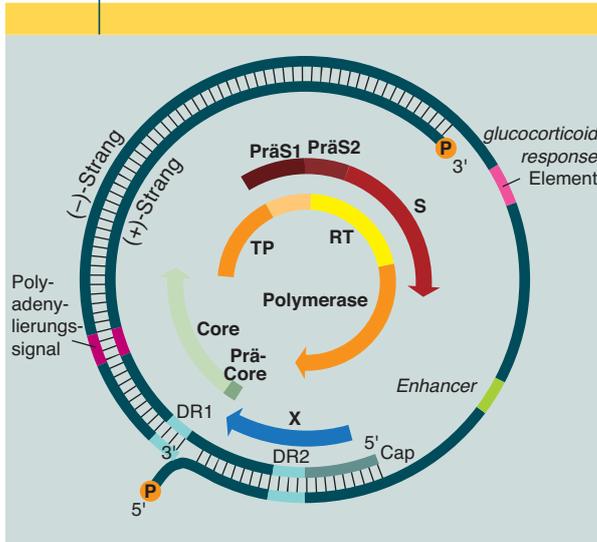
Das Genom von Hepatitis-B-Viren besteht aus einer ca. 3.200 Nukleotide langen, teilweise doppelsträngig vorliegenden DNA (Abb. 5). Nur der (-)-DNA-Strang umfasst das virale Genom in der gesamten Länge. Das 5'-Ende des vollständigen (-)-Stranges ist kovalent an das so genannte terminale Protein (TP) gebunden, das Teil des multifunktionalen Proteins P ist (siehe unten). Weiterhin enthält der (-)-Strang zwei direkte Wiederholungssequenzen (*direct repeats*, DR1 und DR2) von 11 Basen Länge, die wichtige Funktionen bei der Replikation des viralen Genoms haben (siehe unten). Die (+)-Strang-DNA umfasst 1.700 bis 2.800 Basen und ist am 5'-Ende um eine 17 bis 19 Basen lange RNA-Sequenz verlängert, die eine terminale *Cap*-Struktur trägt. Das 3'-Ende des (+)-Stranges ist nicht-kovalent mit der viralen Reversen Transkriptase verbunden. In den Virionen bewirkt die Hybridisierung des (-)-Stranges mit komplementären Sequenzen des (+)-Stranges eine nicht-kovalent geschlossene, quasi-zirkuläre Form des Genoms, die als *relaxed circular* (RC) DNA bezeichnet wird (Abb. 5).

Die geringe Größe des Hepatitis-B-Virus wird durch eine sehr komplexe Anordnung der einzelnen Gene kompensiert, die sich in verschiedenen Leserahmen über die halbe Länge des Genoms überlappen (Abb. 5) und insge-

ABB. 4 HEPATITIS-B-VIRUS



**ABB. 5 GENOM DES HEPATITIS-B-VIRUS**



Der (-)-DNA-Strang umfasst das komplette virale Genom, während der komplementäre (+)-Strang unvollständig ist und in der Länge variiert. An den Enden der DNA-Moleküle finden sich zwei direkte Wiederholungseinheiten (DR1 und DR2), die wichtig für die Replikation des Virus-Genoms sind (siehe Erläuterungen im Text und Abb. 6). Vier offene Leserahmen codieren für das Protein X, das Core-Protein, die multifunktionelle Polymerase (Protein P) und das Oberflächenprotein HBsAg (Präs/S). Protein P ist im Viruspartikel kovalent an das 5'-Ende des (-)-Stranges und nicht-kovalent an das 3'-Ende des (+)-Stranges gebunden.

samt sieben Proteine codieren (Tab. 3). Das Hauptprotein infektiöser Partikel ist das als HBsAg bezeichnete Protein, das von dem Gen Präs/S (Abb. 5) translatiert wird und in drei Varianten (S, M und L) in der Membranhülle vorkommt. Alle drei HBsAg-Proteine induzieren im infizierten Organismus die Bildung neutralisierender Antikörper. Das Protein HBcAg bildet das Virus-Capsid und umschließt die genomische DNA des Virus. Das multifunktionale Protein P umfasst das Terminale Protein sowie eine Reverse Transkriptase.

Das Terminale Protein hat die spezielle und sehr ungewöhnliche Aufgabe, durch Exposition der Hydroxylgruppe eines Tyrosinrestes als Startpunkt für die DNA-Synthese durch die Reverse Transkriptase zu dienen (siehe unten). Die Reverse Transkriptase ist sowohl eine DNA- als auch RNA-abhängige DNA-Polymerase und beinhaltet außerdem eine RNAase-H-Aktivität, die in der Lage ist, RNA innerhalb von RNA/DNA-Hydriden zu degradieren. Die Reverse-Transkriptase- und RNase-H-Domänen der Hepatitis-B-Viren haben Verwandtschaft zu den Retroviren, die das Kopieren ihres RNA-Genoms und die anschließende Integration der proviralen DNA in das Wirtsgenom als essenzielle Bestandteile ihres Replikationszyklus aufweisen. Im Gegensatz zu den Retroviren werden die Genome von Hepatitis-B-Viren in der Regel aber nicht in das Genom der infizierten Zellen integriert.

Hepatitis-B-Viren werden über einen rezeptorvermittelten Endozytose-Prozess in die Zelle aufgenommen. Die virale RC-DNA wird, vermutlich vermittelt durch das Capsid-Protein, in den Zellkern transportiert. Nun folgt ein komplizierter Replikations-Mechanismus, der in wichtigen Teilschritten (A-J in Abb. 6) folgendermaßen beschrieben werden kann:

- A. Zunächst wird der unvollständige (+)-Strang durch die assoziierte virale Polymerase vervollständigt, indem der (-)-Strang kopiert wird. Dabei wird am 5'-Ende des unvollständigen (+)-Stranges das RNA-Oligonukleotid abgebaut, das Terminale Protein vom 5'-Ende des (-)-Stranges entfernt und die einzelsträngigen Lücken werden zu Doppelsträngen geschlossen. So entsteht ein zirkulär geschlossener DNA-Doppelstrang (cccDNA: *covalently closed circular DNA*), der als episomale DNA im Zellkern für einige Zeit persistieren kann.
- B. Die cccDNA wird durch die zelluläre RNA-Polymerase II transkribiert. Dabei entstehen verschiedene Sorten von genomischen und subgenomischen RNA-Molekülen, die von der zellulären Maschinerie zu mRNAs prozessiert werden, d.h. sie erhalten ein 5'-Cap und werden 3'-polyadenyliert, werden allerdings nicht gespleißt.

Die viralen mRNAs werden ins Zytoplasma transportiert und dienen dort als Matrizen für die Translation der viralen Proteine. Ein RNA-Molekültyp, die so genannte „prägenomische RNA“, dient als Matrize für die Replikation und nachfolgende Virusproduktion. Prägenomische RNAs sind länger als das vollständige (-)-Strang-Genom, da das Polyadenylierungssignal in der ersten Transkriptionsrunde häufig ignoriert wird und erst beim zweiten Mal die Transkription terminiert (siehe Abb. 5). Als Folge enthält die prägenomische RNA teilweise redundante Sequenzen, darunter DR1,

**TAB. 3 PROTEINE DES HEPATITIS-B-VIRUS\***

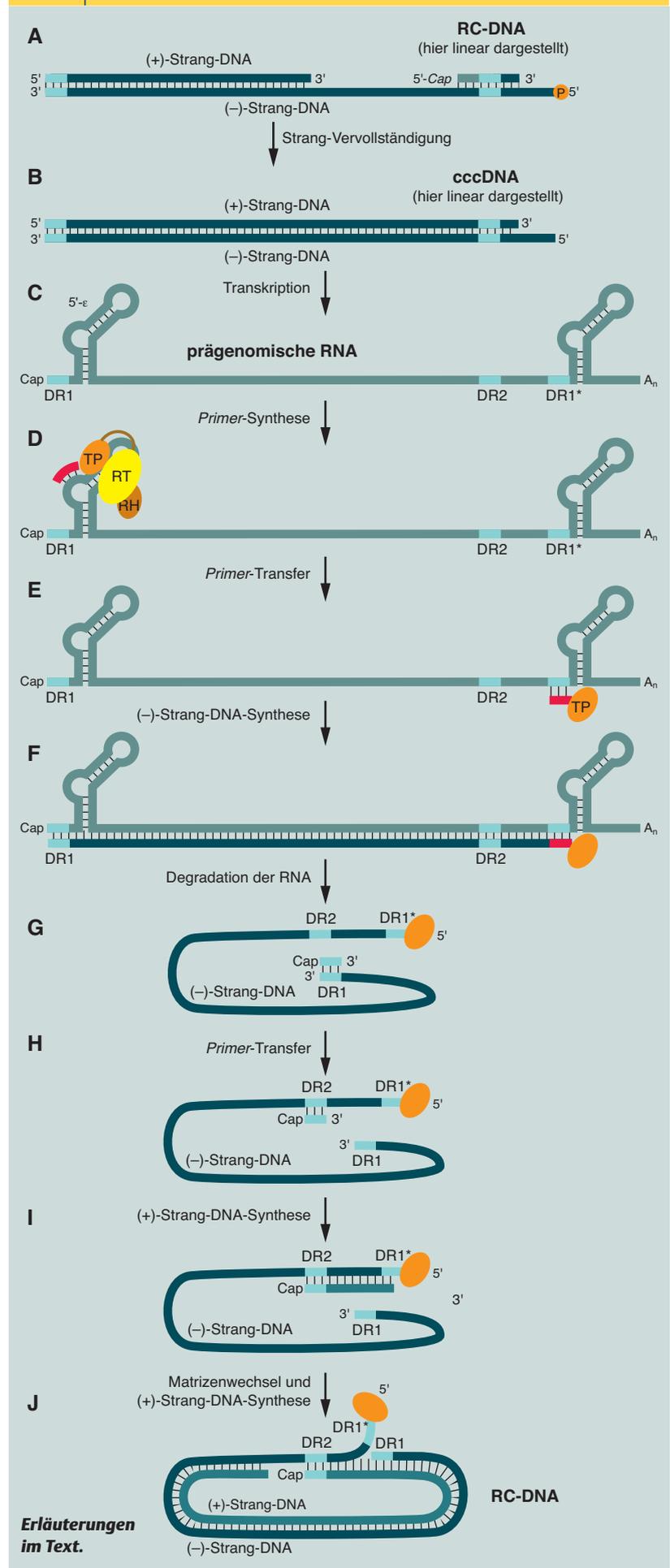
Protein	Größe (Aminosäuren)	Modifikation	Funktion
S-HBsAg	226	glycosyliert	Oberflächenprotein
M-HBsAg	281	glycosyliert	Oberflächenprotein
L-HBsAg	400	myristyliert, glycosyliert	Oberflächenprotein, Bindung an Rezeptor
HBcAg	183	phosphoryliert	Capsid-Protein, Interaktion mit genomischer DNA
HBsAg	212		sezerniertes Protein
P	843		DNA- und RNA-abhängige DNA-Polymerase (Reverse Transkriptase), RNase H, terminales Protein (TP) für die Initiation der Replikation
HBx	154		Transaktivator für virale und zelluläre Promotoren

\* Angaben bezogen auf Hepatitis-B-Virus Genotyp C (Subtyp ayr); UniProtKB/Swiss-Prot Q69028, Q76R62, Q76R61, P0C767, Q69027.

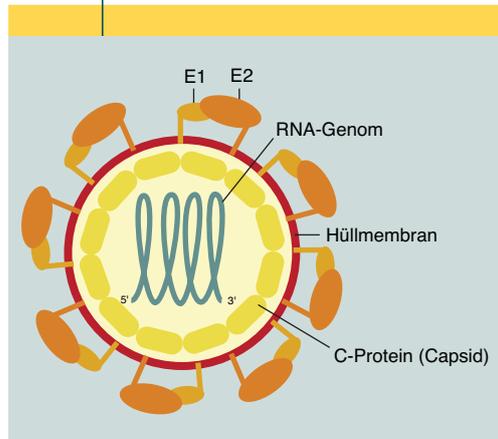
was essenziell für die folgende Replikation des Genoms ist.

- C. Das Protein P des Hepatitis-B-Virus hat drei Funktionen: Terminales Protein (TP), Reverse Transkriptase und RNase H. Ein für die Replikation essenzieller Bereich der prägenomischen RNA ist die 5' gelegene Haarnadelstruktur  $\epsilon$ . Das Protein P bindet an die 5'-gelegene  $\epsilon$ -Struktur. Der Komplex aus prägenomischer RNA und Protein P wird im Zytoplasma der Wirtszelle in ein Nucleocapsid verpackt. Alle weiteren Schritte der DNA-Synthese laufen innerhalb des Nucleocapsids ab.
- D. Die Reverse-Transkriptase-Aktivität von P synthetisiert ein kurzes Stück DNA, das an der Hydroxylgruppe von Tyrosin-63 des Terminalen Proteins (TP) startet und nur vier Nukleotide (Sequenz: 5'-TGAA-3') lang ist. Als Matrize dient ein einzelsträngiger Bereich der Haarnadelstruktur  $\epsilon$ .
- E. Erster *Template-Switch*: Nun wird der Protein-P-Komplex inklusive des TP-TGAA-Anteils zur 3' gelegenen DR1\*/ $\epsilon$ -Region transferiert. Hier hybridisiert der an das Terminale Protein gebundene TGAA-Primer mit einer exakt komplementären Sequenz in der DR1\*-Region.
- F. Dadurch wird die Bildung der (-)-DNA durch die Reverse-Transkriptase-Aktivität von P mit der prägenomischen RNA als Matrize initiiert.
- G. Parallel dazu wird die RNA aus dem entstandenen RNA/DNA-Hybrid durch die RNAase-H-Funktion von P entfernt, mit Ausnahme von 15 bis 18 Basen am 5'-Ende inklusive der 5'-Cap.
- H. Zweiter *Template-Switch*: Die 5'-Cap-DR1-RNA wird nun zu DR2 der neu synthetisierten (-)-DNA transferiert und dient dort als *Primer* für die Synthese des (+)-DNA-Stranges. Eine quasi-zirkuläre Zwischenform der (-)-DNA, die letztlich als Matrize zur Bildung des unvollständigen (+)-Stranges dient, entsteht durch spezifische Hybridisierung komplementärer Bereiche innerhalb der (-)-DNA (der Übersichtlichkeit wegen nicht eingezeichnet).
- I. Die Synthese des (+)-DNA-Stranges startet zunächst an der Cap-DR1-RNA, verläuft aber nicht bis zum 5'-Ende der (-)-DNA.
- J. Dritter *Template-Switch*: Im Bereich von DR1 wechselt die Polymerase auf das 3'-Ende der (-)-DNA. So entsteht die charakteristische Anordnung der partiellen Doppelstrang-DNA des Hepatitis-B-Virus.

Infizierte Personen können pro Milliliter Blut bis zu  $10^{11}$  infektiöse Virionen enthalten, dazu einen 1000-fachen Überschuss an nicht-infektiösen, sphärischen Membranpartikeln. Das Virus kann durch Blut, Blutprodukte und Sexualverkehr übertragen werden. Es kann aber auch während der Schwangerschaft von der Mutter auf das Kind übergehen. Der Mensch gilt als das einzige natürliche Reservoir des Hepatitis-B-Virus, obgleich es experimentell auf Schimpansen übertragen werden kann. Das Virus infiziert primär die Leber und verursacht eine akute Leberentzündung. Die Inkubationszeit beträgt 2 bis 6 Monate. Bei nur etwa 35 % der Infizierten kommt es zu Symptomen einer Leberentzündung



**ABB. 7 | HEPATITIS-C-VIRUS**



mit Gelbsucht. Die Hepatitis dauert in der Regel 2 bis 3 Wochen an, kann jedoch bei 5 bis 10 % der Fälle, bezogen auf alle Infizierten, in eine chronische Phase übergehen. Bei prä- oder perinataler Infektion muss in bis zu 90 % der Fälle mit einem chronischen Verlauf der Hepatitis B gerechnet werden.

Die chronische Phase kann symptomlos verlaufen, die Betroffenen sind jedoch Virusträger. Als Spätfolgen der chronischen Hepatitis B

können sich Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose und Leberzellkarzinome ausbilden. Das Hepatitis-B-Virus ist selbst nicht cytopathogen. Es scheint, dass die beobachtete Zerstörung von Leberzellen die Folge der Immunantwort des Körpers auf die persistierende Virusinfektion darstellt.

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation sind 300 bis 420 Millionen Menschen weltweit (5 bis 7 %) chronisch mit Hepatitis-B-Viren infiziert. Es wird geschätzt, dass ca. 30 % aller Leberzirrhosen und 53 % aller Leberzellkarzinome durch Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus verursacht werden. In Deutschland wurden im Jahr 2008 insgesamt 822 und im Jahr 2009 748 Fälle akuter Hepatitis B, die der Referenzdefinition entsprachen, an das RKI gemeldet. In diesen Fällen war die Mehrzahl der Betroffenen (84 %) ungeimpft. Die Prävention durch Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus wird seit 1995 von der STIKO als Standardimpfung im Säuglings-, Kinder- und Jugendalter empfohlen. Neuere Untersuchungen aus dem Jahr 2007 belegen, dass in Deutschland ca. 90 % der Kinder bei der Einschulung eine vollständige Grundimmunisierung gegen Hepatitis-B-Viren haben. Der Impfstoff enthält das gentechnisch in der

Hefe *Saccharomyces cerevisiae* hergestellte Oberflächen-Antigen S-HBsAg.

### Hepatitis-C-Virus

Das Hepatitis-C-Virus besitzt ein einzelsträngiges RNA-Genom in (+)-Orientierung und wird taxonomisch in die Familie Flaviviridae und hier in das Genus Hepacivirus eingeordnet. Infektiöse Partikel haben einen Durchmesser von 40 bis 50 nm und sind von einer Hüllmembran umgeben, in die heterodimere E1/E2-Proteine eingelagert sind (Abb. 7). Das Capsid wird von dem sehr basischen Protein C gebildet. Das einzelsträngige RNA-Genom besteht aus ca. 9.500 Nukleotiden und ist weder polyadenyliert noch am 5'-Ende mit einer Cap-Struktur versehen. Stattdessen sorgt eine IRES (*internal ribosomal entry site*) innerhalb der ca. 340 Nukleotide langen 5'-nicht-translatierten Region für den korrekten Translationsstart. Am 3'-Ende findet sich eine kurze Folge von Uridin- und Adenosinresten, die wichtige Funktionen bei der Initiation der (-)-RNA-Stränge während der Genomreplikation haben. Der offene Leserahmen der RNA codiert für ein Polyprotein von 3.010 Aminosäuren Länge. Das Polyprotein wird nach der Translation zum Teil durch zelluläre, zum Teil durch virale Proteasen in verschiedene funktionelle Teile zerschnitten, darunter das Capsidprotein C, die Oberflächen-Antigene E1 und E2 sowie verschiedene Nichtstruktur-Proteine (Abb. 7, Tab. 4). Das Protein NS5B trägt die Funktion einer RNA-abhängigen RNA-Polymerase.

Lange Zeit wurde das Studium des molekularen Replikations-Mechanismus des Hepatitis-C-Virus, und damit verbunden die Suche nach Strategien für eine antivirale Therapie und eine effektive Impfung, durch das Fehlen eines *In-vitro*-Kultivierungssystems für Hepatitis-C-Viren behindert. Erst 2005 ist es gelungen, Hepatitis-C-Viren in Zellkulturen zu züchten. Der Infektionszyklus des Hepatitis-C-Virus (Abb. 8) beginnt vermutlich mit der Bindung des viralen E2-Proteins an CD81-Proteine, die auf verschiedenen Zelltypen vorkommen, unter anderem auch auf Hepato-

zyten. Außerdem wird diskutiert, dass Hepatitis-C-Viren möglicherweise alternativ über den LDL-Rezeptor (*Low density lipoprotein*) in Zellen eindringen können. Als gesichert gilt jedoch, dass Hepatitis-C-Viren auch in peripheren, mononukleären Blutzellen (B- und T-Zellen) replizieren können.

Die Viruspartikel werden durch Rezeptor-vermittelte Endozytose in die Zelle aufgenommen (Abb. 8). Die Membranhülle des Hepatitis-C-Virus verschmilzt dabei mit der Membran des Endosoms, so dass Virus-Capside in das Zytoplasma der Zelle gelangen. Die vom Capsidprotein befreite virale RNA dient direkt als Information zur Translation des viralen Polyproteins. Sobald das C-Protein translatiert ist,

**TAB. 4 | PROTEINE DES HEPATITIS-C-VIRUS\***

Protein	Größe (Aminosäuren)	Modifikation	Funktion
C	191		Capsid-Protein, Interaktion mit dem RNA-Genom
E1	192	glycosyliert	Membranprotein
E2	363	glycosyliert	Membranprotein
p7	63	phosphoryliert	evtl. Ionenkanal, hydrophob
NS2	217		Zn <sup>2+</sup> -bindend
NS2/3	848		Zn <sup>2+</sup> -bindend, Protease, spaltet autokatalytisch in NS2 und NS3
NS3	631		Serinprotease, ds-RNA-Helikase
NS4A	54		hydrophob, assoziiert mit ER-Membran, bildet Heterodimer mit NS3-Protease
NS4B	261		hydrophob, assoziiert mit ER-Membran
NS5A	448	phosphoryliert	Membran-verankert, Bestandteil des Replikationskomplexes
NS5B	591		RNA-abhängige RNA-Polymerase

\* Angaben bezogen auf Hepatitis-C-Virus Genotyp 1a (Isolat H); UniProtKB/Swiss-Prot P27958.

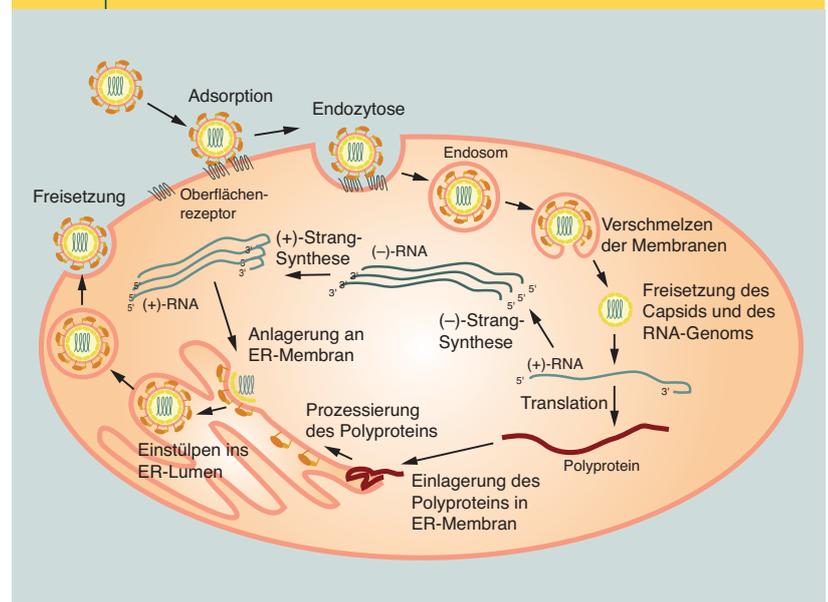
fungieren die hydrophoben Aminosäuren am C-Terminus als Signalsequenz und dirigieren die Ribosomen zum Endoplasmatischen Retikulum. Das translatierte Polyprotein wird durch zelluläre Peptidasen und virale Proteasen in mindestens zehn kleinere Proteine geschnitten, die alle eng mit der Membran des Endoplasmatischen Retikulums assoziiert bleiben (Abb. 8).

Mehrere virale Proteine bilden einen „Replikase“-Komplex, in dem das Protein NR5B als RNA-abhängige RNA-Polymerase funktioniert und (-)-Strang-RNA-Antigenome produziert. Diese dienen wieder als Matrizen zur Synthese neuer (+)-Strang-RNA-Genome. Die molekularen Einheiten der RNA-Replikation sind noch weitgehend unverstanden. Die neu hergestellten (+)-Strang-RNAs interagieren am Endoplasmatischen Retikulum mit Capsidproteinen und werden zu neuen Virus-Capsiden verpackt. Ihre Lipidhülle bekommen die neuen Viruscapside durch Ausknospung aus dem Endoplasmatischen Retikulum. Die Ausschleusung intakter Virionen geschieht letztlich durch vesikulären Transport über den Golgi-Apparat zur Zytoplasmamembran.

Früher wurde das Hepatitis-C-Virus als „NonA-/NonB“-Hepatitisvirus bezeichnet. Erst 1989 gelang es, das Virus molekularbiologisch zu charakterisieren und man nennt es seither Hepatitis-C-Virus. Mittlerweile sind zwölf weltweit verbreitete Genotypen des Hepatitis-C-Virus bekannt. Übertragen werden die Viren durch Blut, Blutprodukte und Sexualverkehr, außerdem kann das Virus während der Schwangerschaft von der Mutter auf das Kind übergehen. Das Virus infiziert Hepatozyten und nach einer Inkubationszeit von 6 bis 8 Wochen entwickelt sich eine im Allgemeinen leicht verlaufende Leberentzündung. Allerdings leiden bis zu 80 % der Infizierten an chronisch-persistierenden oder chronisch-reaktivierenden Hepatitiden. In 10 bis 20 % der Fälle kommt es zu einer Leberzirrhose, die sich in etwa 4 % dieser Fälle zu einem Leberzellkarzinom weiterentwickeln kann.

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation sind weltweit 100 bis 130 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. In der Konsequenz wird angenommen, dass weltweit rund 27 % aller Fälle von Leberzirrhose und 25 % aller Leberzellkarzinome durch chronische Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus verursacht werden. In Deutschland zeigen ca. 0,4 % der Bevölkerung eine Seroprävalenz für Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus; aufgrund der hohen Chronifizierungsraten leben in Deutschland aktuell ca. 500.000 Virusträger. Das sind ca. 10-mal so viele Personen, wie mit dem Humanen Immunschwächevirus (HIV) infiziert sind (63.500 im Jahr 2008). Allein im Jahr 2008 wurden dem RKI 6.223 Neuinfektionen mit dem Hepatitis-C-Virus gemeldet (HIV: ca. 3.000). Das entspricht einer Inzidenz von 7,6 Hepatitis-C-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohnern. Seit 2005 ist die bundesweite jährliche Inzidenz allmählich sinkend, was sich auch 2009 fortsetzt, als „nur“ 5.412 Neuinfektionen gemeldet wurden (Inzidenz: 6,6).

ABB. 8 | INFEKTIONSZYKLUS DES HEPATITIS-C-VIRUS



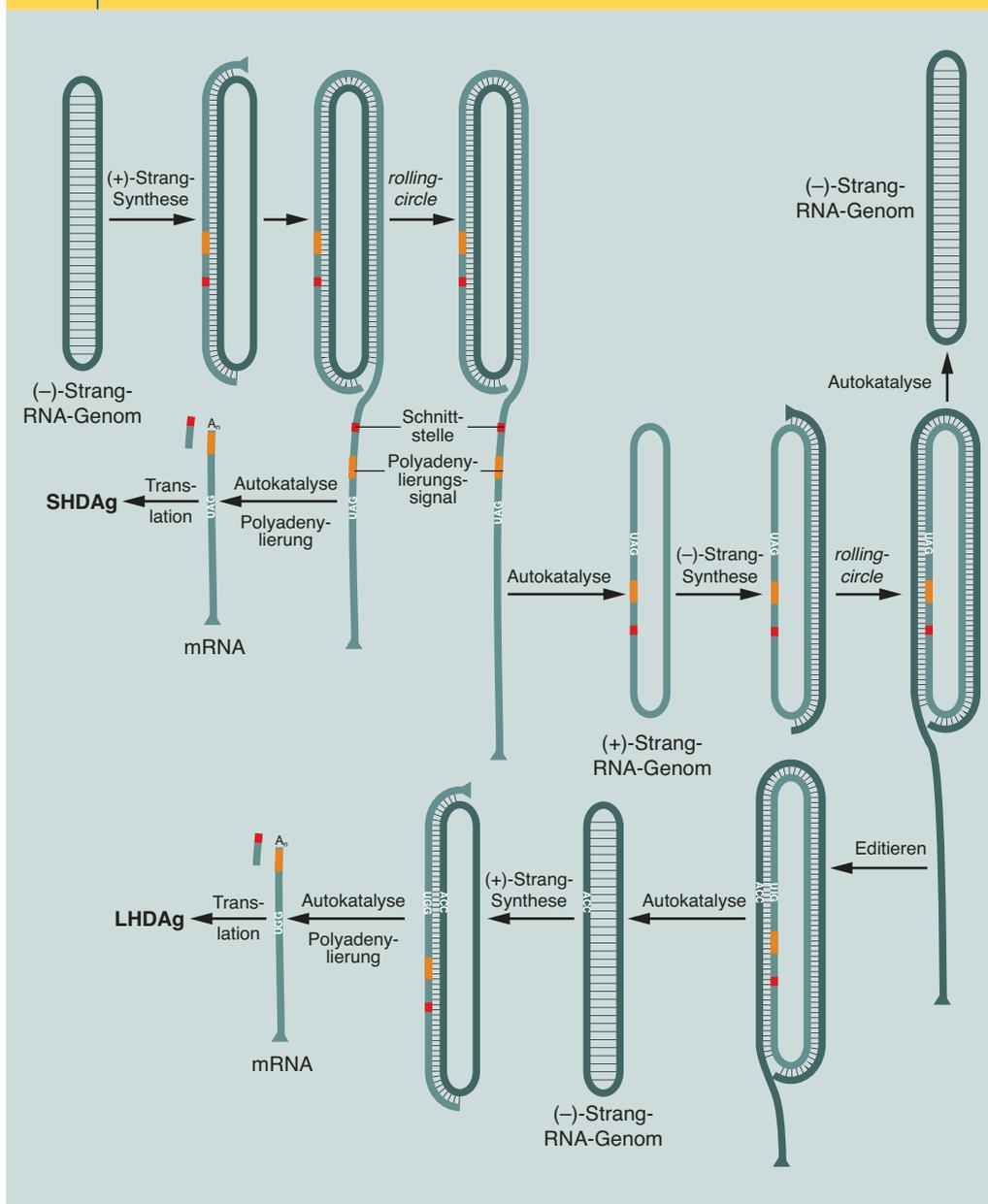
Derzeit gibt es keinen Impfschutz gegen Hepatitis-C-Viren. Allerdings wird Personen, die mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind geraten, sich gegen Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Viren impfen zu lassen, da gleichzeitige Infektionen zu einem schwereren Krankheitsverlauf führen können.

**Erläuterungen  
im Text.**

### Hepatitis-D-Virus

Das Hepatitis-D-Virus, manchmal auch als Hepatitis-Delta-Virus bezeichnet, müsste man eigentlich im Zusammenhang mit dem Hepatitis-B-Virus besprechen, denn es kann allein nicht replizieren. Tatsächlich benötigt das Hepatitis-D-Virus eine gleichzeitige Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus für seine eigene Verbreitung. Allerdings ist die Struktur des Hepatitis-D-Virus völlig verschieden von der seines „Helfervirus“. Die Viruspartikel sind ca. 35 nm im Durchmesser, besitzen die Lipidhülle und die Membranproteine wie die Hepatitis-B-Viren und infizieren auch die Zielzellen ganz analog. Das Genom des Hepatitis-D-Virus besteht aus lediglich 1.680 Nukleotiden, die in einer zirkulären RNA mit (-)-Strang-Orientierung arrangiert sind. Die RNA ist prinzipiell einzelsträngig, zeigt aber einen hohen Grad an Selbst-Komplementarität, so dass ca. 70 % der viralen RNA als intramolekularer Doppelstrang vorliegen. Zusätzlich ist die RNA mit ungefähr gleich vielen Molekülen der großen und kleinen Variante des HDag-Proteins komplexiert. Die virale RNA des Hepatitis-D-Virus gelangt nach der Infektion über eine Kernlokalisierungssequenz im Aminoterminus der HDag-Proteine in den Zellkern und wird dort von der zellulären RNA-Polymerase II in eine ca. 800 Nukleotide lange mRNA transkribiert (Abb. 9). Diese codiert für die kleinere 24-kDa-Variante des HDag-Proteins (SHDag). Die beiden Proteinvarianten unterscheiden sich nur durch 19 Aminosäuren am Carboxyterminus. Allerdings liefern genau diese Aminosäuren eine Consensussequenz zur Farnesylierung

ABB. 9 REPLIKATION DES HEPATITIS-D-VIRUS



**Erläuterungen im Text.**

oder Prenylierung der größeren Variante (LHDag), wodurch sich das Protein eventuell an die Membran der Golgi-Vesikel anlagern kann. Im Aminoterminus haben beide HDag-Versionen neben der Kernlokalisierungssequenz eine Oligomerisierungsdomäne, wodurch sich die Proteine zu Dimeren und weiter zu Oktameren zusammenlagern können. Außerdem weisen beide Proteine eine in zwei Abschnitte unterteilte, Arginin-reiche RNA-Bindungsregion auf.

SHDag bewirkt gemeinsam mit der zellulären RNA-Polymerase II die Herstellung des zur genomischen (-)RNA komplementären „Antigenoms“, d.h. das Hepatitis-D-Virus nutzt weder eine eigene RNA-abhängige RNA-Polymerase noch die des Hepatitis-B-Virus für seine eigene Replikation. Die Genom-Replikation verläuft vermutlich in einem so ge-

nannten *Rolling-circle*-Mechanismus, wobei Konkatemere entstehen, die vielfache Einheiten des Antigenoms enthalten. Diese werden durch RNA-autokatalysierte Prozesse mehrfach geschnitten und prozessiert. Die Antigenome werden, ebenfalls durch die zelluläre RNA-Polymerase II, in neue RNA-Genom-Konkatemere transkribiert. Auch diese werden durch die Ribozym-Aktivität der RNA autoprozessiert (Abb. 9). In einem Teil der gebildeten Antigenome wird das Adenosin im UAG-Translations-Stoppocodon durch zelluläre Adenosin-Desaminasen zu einem Inosin desaminiert. Auch dieses editierte Antigenom wird in genomische (-)RNA umgeschrieben, wobei das veränderte Stoppocodon zu einem ACC-Codon wird. Die aus einem erneuten Transkriptionsschritt entstandene (+)RNA trägt nun anstelle des Stoppocodons das Codon UGG, das für die Aminosäure Tryptophan codiert. Dadurch wird der HDag-Lese-rahmen um 19 Codons verlängert und die größere 27-kDa-Variante des Proteins, LHDag, gebildet, die für die Verpackung der RNA-Genome wichtig ist. Sowohl das normale als auch das editierte (-)Strang-Genom werden in Viruspartikel verpackt. Allerdings sind die editierten Genome selbstlimitierend, da direkt nach der Infektion LHDag gebildet wird, das die Replikation des Virus-Genoms verhindert.

Inzwischen kennt man acht verschiedene Genotypen des Hepatitis-D-Virus (I bis VIII), die sich in der RNA-Sequenz bis zu 40 % unterscheiden können.

Die Übertragungswege einer Hepatitis-D-Virus-Infektion sind mit denen einer Hepatitis B identisch. Koinfektionen mit beiden Viren äußern sich symptomatisch in einer fulminant verlaufenden Hepatitis B mit erhöhten Sterblichkeitsraten. Werden Patienten mit einer chronischen Hepatitis B mit dem Hepatitis-D-Virus superinfiziert, entwickeln 60 bis 70 % dieser Personen eine Leberzirrhose.

In Deutschland ist die Hepatitis D sehr selten, es wurden in den Jahren 2008 und 2009 nur je sieben Fälle einer gesicherten Hepatitis D an das RKI gemeldet. Eine antivirale Therapie gegen das Hepatitis-D-Virus ist derzeit nicht bekannt, allerdings schützt die Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus in der Regel auch gegen eine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus.

## Hepatitis-E-Virus

Das Hepatitis-E-Virus wurde früher als „NonA-/NonB“-Hepatitisvirus der Familie Calciviridae zugeordnet. Nach der molekularbiologischen Charakterisierung der vier vorkommenden Genotypen hat man die Hepatitis-E-Viren jedoch in eine eigene Gruppe, Hepeviridae, eingeordnet. Das humane Hepatitis-E-Virus ist nahe verwandt mit einem Schweine-Hepatitis-E-Virus, so dass man heute annimmt, dass es sich bei der humanen Hepatitis E um eine Zoonose handelt, also um eine von einem Tier auf den Menschen übertragene Krankheit.

Hepatitis-E-Viren sind nicht umhüllte Viren mit ikosaedrischen Capsiden von ca. 33 nm Durchmesser (Abb. 10). Das Genom des Hepatitis-E-Virus ist eine ca. 7.200 Nucleotide lange, einzelsträngige RNA mit (+)-Strang-Orientierung. Die virale RNA trägt eine 5'-Cap und ist am 3'-Ende polyadenyliert, sie ist *per se* infektiös, da sie in der Zelle direkt in virale Proteine umgesetzt werden kann. Die RNA codiert für drei offene Leserahmen (ORFs; Abb. 10). ORF1 codiert für ein 1.693 Aminosäuren langes Polyprotein, das unter anderem Domänen für eine RNA-Helikase, eine Methyltransferase, eine Protease und eine RNA-abhängige RNA-Polymerase enthält (Tab. 5). ORF2 codiert für das 660 Aminosäuren umfassende Capsid-Protein. Die Funktion des in ORF3 codierten Proteins (114 Aminosäuren) ist noch nicht genau bekannt. Es interagiert mit dem Zytoskelett und könnte als Regulator zellulärer Signaltransduktionswege fungieren. Außerdem ist das Protein für die Infektiosität der Viruspartikel wichtig.

TAB. 5 | PROTEINE DES HEPATITIS-E-VIRUS\*

Protein	Größe (Aminosäuren)	Modifikation	Funktion
Methyl-/Guanosyltransferase	182		Capping der RNA-Genome und der subgenomischen RNA
Papain-ähnliche Protease	160		Spaltung des Polyproteins
Helikase	245		NTP-Bindung, löst RNA-Sekundärstrukturen, wichtig für Replikation
RNA-abhängige RNA-Polymerase	487		RNA-Replikation, Synthese subgenomischer RNA
Hypothetisches HEVgp09, pORF3	114	phosphoryliert	Homodimer, evtl. Regulator zellulärer Signaltransduktionswege; für Virus-Infektiosität verantwortlich
Capsid-Protein	660	teilweise glycosyliert	Homodimer, Homooligomer, Capsidprotein

\* Angaben bezogen auf Hepatitis-E-Virus Genotyp 1 (Isolat Human/India/Hyderabad); UniProtKB/Swiss-Prot Q68985, O90299, Q9WC28

Der Replikationszyklus von Hepatitis-E-Viren beginnt mit der Translation der genomischen (+)-RNA. Das gebildete Polyprotein (ORF1) wird vermutlich autokatalytisch durch die enthaltene Protease-Domäne gespalten. Die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase kopiert das (+)-Strang-Genom zu Antigenomen, die wiederum als Matrizen für die Produktion neuer Virusgenome dienen. Daneben existieren subgenomische RNAs, die ORF2 und ORF3 umfassen.

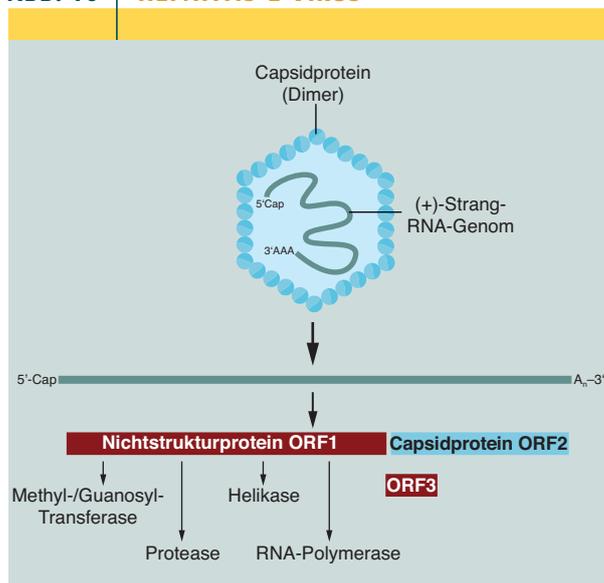
Hepatitis-E-Viren können fäkal-oral und durch kontaminiertes Trinkwasser, gelegentlich auch durch Weitergabe von Mensch zu Mensch als Tröpfcheninfektion, verbreitet werden. Klinisch ähnelt die Hepatitis E der Hepatitis A. Nach einer Inkubationszeit von 2 bis 8 Wochen treten grippeähnliche Symptome, Erbrechen, Fieber sowie Gelenk- und Kopfschmerzen auf, die mit einem Anstieg der Leberenzymwerte einhergehen. Die Krankheit kann sich schließlich in einer Gelbsucht äußern. In der Regel verläuft die Hepatitis E mild; chronisch-persistierende Infektionen werden nicht beobachtet.

In verschiedenen Regionen Europas gibt es sehr unterschiedliche Seroprävalenzen gegen das Hepatitis-E-Virus, zum Teil bis 20 % der Bevölkerung. Das deutet darauf hin, dass die Infektionen oftmals mehr oder weniger asymptomatisch verlaufen und selten diagnostiziert werden. Im Jahr 2008 wurden 92 Hepatitis-E-Fälle, die der Falldefinition entsprachen, an das RKI gemeldet. In letzter Zeit wurde ein bemerkenswerter Anstieg der autochthonen Fälle von 0,13 pro 1 Million Einwohner im Jahr 2001 zu 0,73 im Jahr 2009 beobachtet.

## Weitere Hepatitis-Viren

Die Verwendung weiterer Buchstaben für potenzielle Hepatitis-Viren hört nicht auf und so findet man in manchen Lehrbüchern auch das Hepatitis-F- und das Hepatitis-G-Virus. Ob das Hepatitis-F-Virus tatsächlich existiert, muss erst noch gezeigt werden; bisher gibt es nur indirekte Belege dafür.

ABB. 10 | HEPATITIS-E-VIRUS



Dagegen wurde 1995 aus einem an einer Leberentzündung erkrankten Patienten ein neues Virus isoliert, das als Hepatitis-G-Virus (HGV) oder auch als GB-Virus C bezeichnet wird. Es gehört, wie das Hepatitis-C-Virus, zu den Flaviviridae und ähnelt diesem Virus auch sehr stark. Von HGV kennt man mittlerweile fünf verschiedene Genotypen, die regional gehäuft auftreten: Genotyp 1 findet sich überwiegend in Westafrika, Genotyp 2 in Nordamerika und Europa, Genotyp 3 in Asien, Genotyp 4 in Südostasien und Genotyp 5 in Südafrika.

Die Organisation des ca. 9.500 Basen langen (+)RNA-Genoms von Hepatitis-G-Viren ist sehr ähnlich zu der von Hepatitis-C-Viren, unterscheidet sich allerdings darin, dass das gebildete Polyprotein kein Capsid-Protein enthält. Die Übertragungswege ähneln ebenfalls denen von Hepatitis-C-Viren, und HGV-RNA lässt sich zwei bis drei Wochen nach der Exposition im Blut des Infizierten nachweisen. Meist sind im Körper von Infizierten Antikörper gegen das Oberflächenprotein E2 nachweisbar, die dann dazu führen, dass praktisch keine HGV-RNA mehr nachweisbar ist.

Allerdings ist noch fraglich, ob das Hepatitis-G-Virus tatsächlich eine Hepatitis auslöst. Da der Durchseuchungsgrad innerhalb der Bevölkerung mit bis zu 4 % relativ hoch ist, ist die Wahrscheinlichkeit recht groß, dass man in einem an Hepatitis erkrankten Patienten zufälligerweise auch HG-Viren findet. Versuche, wirklich einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Lebererkrankung und Hepatitis-G-Viren herzustellen, haben bisher nicht zum eindeutigen Beweis geführt. Dann wird dieses Virus vielleicht nicht mehr unter Hepatitis-G-Virus, sondern nur noch unter GB-Virus geführt.

### Zusammenfassung

*Hepatitis-Viren wurden und werden dadurch gefunden und letztlich auch benannt, dass man die infektiösen Agenzien – meist in Form ihrer Nukleinsäuren – im Blut von Patienten mit Leberentzündungen nachweist. Die Nomenklatur folgt dann dem Alphabet. So ist es leicht nachvollziehbar, dass durchaus sehr unterschiedliche Virustypen gefunden wurden, die strukturell keine oder nur wenig Gemeinsamkeiten aufweisen. Umso interessanter ist es, sich die Biologie der verschiedenen Hepatitis-Viren genauer anzusehen.*

### Literatur

- [1] Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., Schätzl, H.: Molekulare Virologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg (2010).
- [2] ViralZone; <http://www.expasy.org/viralzone/>
- [3] Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Instituts 20/2009; [http://www.rki.de/cln\\_160/nn\\_468106/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Archiv/2009/20\\_\\_09,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/20\\_09.pdf](http://www.rki.de/cln_160/nn_468106/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Archiv/2009/20__09,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/20_09.pdf)
- [4] Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Instituts 47/2008; [http://www.rki.de/cln\\_169/nn\\_208946/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Archiv/2008/47\\_\\_08,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/47\\_08.pdf](http://www.rki.de/cln_169/nn_208946/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Archiv/2008/47__08,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/47_08.pdf)
- [5] Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Instituts 49/2008; [http://www.rki.de/cln\\_169/nn\\_468114/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Archiv/2008/49\\_\\_08,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/49\\_08.pdf](http://www.rki.de/cln_169/nn_468114/DE/Content/Infekt/Epid-Bull/Archiv/2008/49__08,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/49_08.pdf)
- [6] Nassal, M.: Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res.* 134 (2008), 235–249.
- [7] Bartenschlager, R., Lohmann, V.: Replication of hepatitis C virus. *J. Gen. Virol.* 81 (2000), 1631–1648.
- [8] Sathar, M.A., Soni, P.N., York, D.: GB Virus C/Hepatitis G Virus (GBV-C/HGV): still looking for a disease. *Int. J. Exp. Path.* 81 (2000), 305–322.
- [9] Howard, C.R.: Hepatitis viruses: A Pandora's box? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17 (2002), S464–S467.

### Der Autor:



Prof. Dr. Thomas Winckler (geb. 1961); 1982–1987 Biologie-Studium an der Universität Konstanz; 1987–1991 Promotion an der Universität Konstanz; 1991–1992 Postdoktorand am Institut Pasteur Paris; 1992–2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter, Assistent und Oberassistent am Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Frankfurt; 2000 Habilitation im Fach Pharmazeutische Biologie; seit 2005 Inhaber des Lehrstuhls für Pharmazeutische Biologie an der Universität Jena.

### Anschrift:

Prof. Dr. Thomas Winckler  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Institut für Pharmazie  
Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie  
Simmelweisstraße 10  
07743 Jena  
[t.winckler@uni-jena.de](mailto:t.winckler@uni-jena.de)