



Hoffnung auf ein neues Hepatitis B Medikament

Robert Strassl und Theresia Popow-Kraupp

Weltweit sind mehr als 350 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis B Virus (HBV) infiziert und haben damit ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines primären Leberzellkarzinoms. Jedes Jahr versterben mehr als 600.000 Personen an den Folgen einer chronischen HBV Infektion. Obwohl es seit ca. 30 Jahren eine sehr wirksame Impfung gegen HBV gibt, ist das Problem nach wie vor sehr groß, und die HBV Infektion zählt immer noch zu den häufigsten Virusinfektionen des Menschen. Existierende Behandlungsmöglichkeiten führen zwar zu einer Senkung der Viruslast, aber nur in seltenen Fällen zu einer Ausheilung und sind zum Teil mit starken Nebenwirkungen behaftet. Es besteht daher ein großer Bedarf für wirksamere und nebenwirkungsärmere Medikamente, wie das vor kurzem bei der Therapie der Hepatitis C gelungen ist. Eine aktuelle Publikation in Science [Lucifora et al.; Science 2014; 343: 1221-28] lässt Hoffnung aufkommen, dass ein ähnlicher Erfolg auch bei der chronischen Hepatitis B möglich werden kann.

Das Hepatitis B Virus ist ein kleines, umhülltes DNA-Virus, das seinen Lebenszyklus für die Etablierung einer langen Persistenz in den Leberzellen optimiert hat. Dies gelingt dadurch, dass die genetische Information des Virus nach der Infektion von Leberzellen in Form einer sogenannten, covalently closed circular DNA' (cccDNA) als Minichromosom neben der zellulären chromosomalen DNA persistiert. Diese DNA dient als Matrize für die Replikation sowie die Bildung neuer Viren und schafft die Voraussetzung für die Etablierung der persistierenden HBV-Infektion. Eine effektive und sichere Ausheilung erfordert daher die Eliminierung dieser cccDNA aus den Kernen infizierter Zellen, was bisher nur sehr selten gelungen ist. Derzeit bestehen zwei Möglichkeiten für die Therapie der chronischen HBV Infektion: Die eine umfasst Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, die aufgrund ihres minimalen Nebenwirkungsprofils sehr breite Anwendung finden. Diese Medikamente hemmen sehr wirkungsvoll die virale DNA-Polymerase und dadurch die Virusvermehrung und verhindern damit die Spätfolgen einer chronischen Entzündung (z.B. Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom). Sie müssen jedoch über Jahrzehnte verabreicht werden, weil sie keinen Einfluss auf die im Zellkern

vorhandene cccDNA haben und nicht zu einer tatsächlichen Viruseliminierung und damit Ausheilung führen.

Die zweite Therapiemöglichkeit besteht in der Verabreichung von PEG-Interferon-alpha, das bereits seit mehreren Jahren für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen ist. Diese Therapie ist mit starken Nebenwirkungen verbunden, und die in seltenen Fällen (maximal 12%) beobachtete Ausheilung ist daher teuer erkaufte. Die Wirkungsweise von Interferon-alpha beruht zum einen auf der Zerstörung von HBV-infizierten Hepatozyten durch die Stimulation von natürlichen Killerzellen und cytotoxischen T-Zellen, zum anderen wurde jedoch auch eine direkte Wirkung von Interferon-alpha auf die virale cccDNA beobachtet.

In der nun erschienenen Publikation wurde dieser direkte antivirale Wirkungsmechanismus des Interferon-alpha sowohl *in vitro* als auch mit Hilfe eines Mausmodells aufgeklärt. Die Autoren konnten zeigen, dass Interferon-alpha in einer hohen Dosierung den spezifischen Abbau der HBV cccDNA im Kern der Leberzelle über die Aktivierung nuklearer Deaminasen induziert. Deren Aufgabe ist die Erkennung und Schädigung Zell-fremder DNA, sodass diese aus dem Zellkern beseitigt werden kann. Diese Enzyme (APOBEC3 Familie) bewirken chemische Veränderungen (Deaminierung) in der viralen cccDNA, nicht aber in der genomischen DNA der Leberzelle, wodurch deren Abbau ermöglicht wird. Im Falle des durch Interferon-alpha aktivierten APOBEC3A erfolgt die Erkennung der HBV cccDNA über eine Interaktion mit dem HBV-core Protein, das an die cccDNA bindet und dadurch deren spezifische Deaminierung gewährleistet.

Leider werden Leberzellen im Verlauf der Therapie refraktär gegenüber der Wirkung von Interferon-alpha, und eine Dosiserhöhung kommt aufgrund der ohnehin schon starken Nebenwirkungen nicht in Frage. Die Autoren entdeckten jedoch eine mögliche Lösung dieses Problems indem sie zeigten, dass eine weitere Deaminase aus der APOBEC3 Familie mit der gleichen Wirkung auf die cccDNA (APOBEC3B) über den Lymphotoxin-beta Rezeptor aktiviert werden kann. Diese Aktivierung kann durch einen Antikörper erfolgen, der für die Therapie maligner Erkrankungen des Menschen entwickelt wurde. Im Mausmodell führten bereits geringe Dosen dieses Antikörpers zur APOBEC3B-vermittelten Zerstörung der cccDNA im Zellkern und damit einhergehend zu einer Reduktion der viralen DNA im peripheren Blut. Auch bei APOBEC3B erfolgt die spezifische Erkennung der HBV cccDNA über die Interaktion mit dem HBV-core Protein. In weiteren Untersuchungen konnte sowohl *in vitro* als

auch in vivo (Mausmodell) weder eine Hepatotoxizität noch eine Schädigung genomischer DNA nachgewiesen werden. Das berechtigt zur Hoffnung auf die Entwicklung neuer und besser verträglicher Therapiemöglichkeiten für die Ausheilung der chronischen Hepatitis B.