



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer

Redaktion:

Dr. Eva Geringer

Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien

1090 Wien, Kinderspitalgasse 15

Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599

e-mail: virologie@meduniwien.ac.at

homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Über die Evolution des Hepatitis B Virus seit der Steinzeit

Lukas Weseslindtner

Obwohl Neuinfektionen mit Hepatitis B Virus (HBV) durch eine Zunahme der Durchimpfungsraten in den letzten Jahren weltweit abnehmen, gehört die Hepatitis B noch immer zu den häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt. So sind laut Schätzungen der WHO weltweit ca. 257 Millionen Menschen chronisch mit HBV infiziert, wobei Länder aus Afrika und der Westpazifischen Region die höchste Prävalenz aufweisen (hier sind jeweils etwa 6% der Bevölkerung chronische Virusträger). In endemischen Gebieten kommt es dabei häufig zur perinatalen Übertragung von infizierter Mutter auf das Kind oder zu einer horizontalen Transmission (z.B. durch blutige Kontamination) im frühen Kindesalter, was wiederum mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen chronischen Verlauf (ca. 90%) einhergeht. Die chronische Hepatitis B stellt vor allem dadurch ein schwerwiegendes globales Gesundheitsproblem dar, da sie häufig zur Entstehung von Leberzirrhose und Leberzellkarzinom führen kann, und laut Berechnungen der WHO versterben jährlich mehr als 800.000 Menschen an diesen schwerwiegenden Folgeerkrankungen. Die Hepatitis B fordert somit weltweit etwa so viele Todesopfer wie die Tuberkulose und mehr als HIV und Malaria. Trotz ihrer Häufigkeit und Bedeutung wusste man bis vor kurzem allerdings nur sehr wenig über den Ursprung und die evolutionäre Geschichte dieser folgenschweren Infektionskrankheit.

Vor wenigen Wochen sind nun allerdings fast zeitgleich zwei wissenschaftliche Arbeiten erschienen (von denen eine im Spitzenjournal „Nature“ publiziert wurde), die eindrucksvoll beleuchten, wie lange HBV bereits unter Menschen zirkuliert und wie sich das Virus in den letzten Jahrtausenden verändert und verbreitet hat (Mühlemann B et al., Nature 2018, 557:418-4235; Krause-Kyora B et al., Elife 2018, 7: e36666). Zur Beantwortung dieser Fragen wurden in beiden Studien Gewebeproben (Knochen und Zähne) von archäologischen Funden auf das Vorhandensein von HBV Genom untersucht. Die verwendeten Proben stammten dabei einerseits aus der Jungsteinzeit (mit bis zu 7000 Jahre alten Proben) und andererseits aus der Bronze- und Eisenzeit (mit einem Probenalter von 4000 bis 800 Jahren). Dass HBV-spezifische DNA nach so langer Zeit überhaupt noch nachgewiesen werden kann, liegt nicht nur an der hohen Sensitivität moderner molekularer Nachweisverfahren, sondern auch daran, dass es im Rahmen von HBV Infektionen zu relativ hohen Viruslasten im

Blut kommt und die HBV-spezifische DNA dadurch im Knochengewebe und in Zähnen eingelagert und sozusagen „archiviert“ wird.

Als erstes interessantes Ergebnis der genannten Studien fiel zunächst auf, dass der Nachweis von HBV DNA in einem relativ großen Anteil der Proben gelang. So konnte HBV in 25 von 300 Proben aus der Bronze- und Eisenzeit nachgewiesen werden, wobei die Fundorte der positiven Proben über weite Teile Europas und Asiens verteilt waren (z.B. Deutschland, Polen, Russland, Kasachstan, Mongolei u.a.). Dies deutet nun erstmals darauf hin, dass HBV Infektionen während der letzten 4000 Jahre häufig vorgekommen sind und das Virus bereits damals in weiten Teilen des bevölkerten Eurasiens zirkulierte. Die HBV positiven Proben aus der Jungsteinzeit, die jeweils auf 5000 und 3200 v.Chr. datiert wurden, stammen beide aus Deutschland (Karsdorf in Sachsen-Anhalt und Sorsum in Niedersachsen) und stellen den ältesten Beweis dar, dass HBV bei Menschen bereits nach dem Übergang von Jäger- und Sammlerkulturen zur sesshaften Landwirtschaft verbreitet war. Da HBV eine hohe Infektiosität besitzt und über mehrere Routen übertragen werden kann (perinatal, durch Geschlechtsverkehr oder blutige Kontamination), wäre eine häufige Übertragung innerhalb kleinerer bäuerlicher Siedlungen und Familien dieser Zeitepoche nicht verwunderlich.

Weitere interessante Ergebnisse der genannten Studien ergaben sich außerdem durch die Analyse der in archäologischen Proben gefundenen Virussequenzen in Relation mit dem jeweiligen Alter der Probe, sowie durch den Vergleich mit den aktuell zirkulierenden Virusstämmen. Aufgrund von genetischen Unterschieden werden die heute zirkulierenden HBV Stämme nämlich in 8 Genotypen (A-H) eingeteilt, wobei sich die Verteilung der Genotypen regional stark unterscheidet. So kommt z.B. der Genotyp A in Europa, Afrika und Südasien, Genotyp D im Mittelmeerraum, dem Nahen Osten und Indien und Genotypen F und H ausschließlich in Amerika vor. Es ist also von großem Interesse ob sich die unterschiedliche Verbreitung der aktuell zirkulierenden HBV Genotypen bereits in der Verbreitung seiner Ahnen widerspiegelt.

Erstaunlicherweise zeigte sich bei der phylogenetischen Auswertung der gefundenen Sequenzen aber, dass die ältesten HBV Stämme aus der Steinzeit zwar sehr eng miteinander verwandt waren (obwohl sie in mit einem Abstand von 1800 Jahren zirkulierten), mit den heute beim Menschen vorkommenden Virustypen aber nur entfernte Ähnlichkeit aufwiesen. Ihre nächsten Verwandten heutiger Zeit waren hingegen jene HBV Typen, die man bei nicht-humanen Primaten (Orang-Utans, Gorillas, Schimpansen) findet. Diese Beobachtung untermauert zwar, dass sich HBV grundsätzlich in einer Koevolution parallel mit dem Menschen entwickelt hat, sie beweist aber auch, dass es dabei immer wieder zum Aussterben bestimmter Virusstämmen gekommen sein muss. So sind auch die Nachkommen der in den Steinzeitproben gefundenen Viren in den folgenden Jahrtausenden ausgestorben. Im Gegensatz zu den Steinzeitviren sind jedoch die meisten HBV Typen, die in Proben aus der Bronze und Eisenzeit gefunden wurden, eng mit den heute zirkulierenden Genotypen verwandt (und waren somit ihre Vorfahren), wobei Unterschiede in der damaligen und heutigen Verbreitung sehr gut durch die Migration bestimmter Kulturen in den letzten Jahrtausenden erklärt werden konnte. So wurden z.B. Urahnen des HBV Genotyps D in

archäologischen Funden aus bestimmten Regionen Zentralasiens gefunden, aus denen im Lauf der Zeit Migration in jene Regionen Indiens einsetzte, wo dieser Genotyp heute gefunden wird.

Auf Basis ihrer Ergebnisse kommen die Studienautoren abschließend zu der Schlussfolgerung, dass sich die heute zirkulierenden HBV Genotypen nicht in einer direkten Abstammungslinie mit den Viren der Steinzeit befinden und sich sozusagen stetig aus diesen entwickelt haben, sondern dass sie irgendwann im Lauf der beginnenden Bronze- und Eisenzeit durch Rekombination, also durch die plötzliche Neuordnung von Genom mehrerer Virusstämme, die gleichzeitig ein und denselben Wirt infiziert hatten, entstanden sein müssen. Im Gesamten könnte die Evolution von HBV also durch das kurzfristige Auftreten neuer Genotypen gekennzeichnet sein, wobei manche heute zirkulierenden Stämme im Verhältnis „relativ jung“ und nur ein Abbild der Diversität sein dürften, die im Lauf der letzten Jahrtausende bestanden hat.