

## Neue Aspekte zur Evolution der Hepatitis-B-Viren

### Isolation von historischen Hepatitis-B-Viren aus der Bronzezeit

Die Evolution des humanen Hepatitis-B-Virus (HBV) ist noch weitgehend ungeklärt. Es war bislang unklar, wie sich das HBV im Kontakt mit seinem Wirt in den vergangenen Jahrtausenden menschlicher Geschichte entwickelte. Dies lag auch daran, dass historische HBV-Genome von zirkulierenden Viren aus frühgeschichtlichen Proben des Menschen bislang nicht isoliert werden konnten. Einem internationalen Forscherteam unter Mitwirkung des [Nationalen Referenzzentrums \(NRZ\)](#)

[für Hepatitis-B- und -D-Viren](#) (Prof. Dieter Glebe) am Institut für Medizinische Virologie der Justus-Liebig-Universität Gießen und des Instituts für Virologie der Charité Berlin (Prof. Christian Drosten) ist es gelungen, genetische Spuren von zirkulierendem HBV aus historischen Skeletten von Westeuropa bis zur heutigen Mongolei zu identifizieren, die bis in die Bronzezeit zurückreichen.<sup>1</sup> Hierbei konnten zwölf HBV-Genome eingehender charakterisiert werden, die eine verblüffende genetische Verwandtschaft zu heutigen HBV-Isolaten aufweisen und sich phylogenetisch weitgehend in die aktuell zirku-

lierenden HBV-Genotypen eingruppiert lassen. Jedoch unterscheidet sich vielfach die geografische Verteilung der historischen HBV-Genotypen von der heutigen Situation. So zirkulierten vor 4.000 Jahren in Zentralasien historische Isolate des wichtigen HBV-Genotyps A, der in der heutigen Zeit eher in Westeuropa und Südafrika vorkommt.

Erstaunlicherweise sind zwei der zwölf historischen HBV-Genome – eines davon aus einem 4.400 Jahre alten Skelett von einer Fundstelle in Osterhofen-Altenmarkt (Bayern) – genetisch so weit von allen bekannten HBV-Genotypen entfernt, dass sie gemeinsam einen völlig neuen HBV-Genotyp bildeten, der aber mittlerweile ausgestorben ist. Eine nachfolgende Arbeit einer anderen Arbeitsgruppe mit drei historischen HBV-Isolaten kam zu ähnlichen Ergebnissen.<sup>2</sup> Dies lässt vermuten, dass die genetische Diversität des HBV in der Vergangenheit bedeutend größer war, viele historische HBV-Varianten jedoch von neueren Varianten verdrängt wurden, die nun in der menschlichen Population zirkulieren. Die weitere genotypische und phänotypische Charakterisierung dieser historischen HBV-Isolate kann neben dem Verständnis der Evolution dieser Viren auch Hinweise auf die genetische Flexibilität dieses Virus geben, und damit Rückschlüsse ermöglichen über Antigenität, Infektiosität und Neutralisierbarkeit des HBV nach erfolgreicher HBV-Impfung.

### Entdeckung eines neuartigen Hepatitis-B-Virus aus brasilianischen Kapuzineraffen

Es bleibt jedoch immer noch ein Rätsel, über welchen Wirt und wann HBV seinen Weg in die menschliche Population fand. Der Fund einer neuen HBV-Spezies in brasilianischen Kapuzineraffen lieferte hier wichtige Hinweise zum evolutionären Ursprung des HBV der Primaten.<sup>3</sup> Das Virus wurde im Rahmen einer internationalen Studie unter Federführung von Prof. Jan Felix Drexler, Leiter der Arbeitsgruppe Virus-Epidemiologie am Institut für Virologie der Charité Berlin, und Prof. Dieter Glebe vom NRZ für Hepatitis-B- und -D-Viren zusammen mit einem Forscherteam aus Brasilien, Belgien und Deutschland entdeckt und charakterisiert. Das HBV der Kapuzineraffen (*capuchin monkeys*), genannt CMHBV, ähnelt genetisch dem HBV des Menschen und kann experimentell in der Zellkultur humane Hepatozyten des Menschen infizieren. Dabei benutzt das CMHBV für die Infektion der humanen Hepatozyten den identischen Rezeptor (den Gallensäuretransporter NTCP), den auch das menschliche HBV verwendet. Ob das CMHBV der Kapuzineraffen auch im Menschen zu einer akuten oder gar chronischen Hepatitis B führen kann und ob es im Kontakt infizierter Tiere mit der indigenen Bevölkerung Brasiliens in der Vergangenheit bereits zu Übertragungen kam, ist jedoch noch ungeklärt. Das CMHBV ist erst die zweite in nicht-menschlichen Primaten isolierte HBV-Spezies aus Amerika, nachdem in 1998 ein vergleichbares HBV in Wollaffen (WMHBV) entdeckt wurde. Die phylogenetische Rekonstruktion aller Primaten-HBV unter Einschluss des neu ent-

deckten CMHBV lässt nun vermuten, dass der Ursprung des HBV in nicht-menschlichen Primaten zu suchen ist. Dabei liegt dieser Ursprung nicht in den südamerikanischen Affen, sondern sehr wahrscheinlich bereits in den afrikanischen Vorfahren der südamerikanischen Affen, aus denen sie vor Millionen von Jahren entstanden sind. Diese neuen Befunde widerlegen zudem frühere Vermutungen, dass die speziellen in Südamerika zirkulierenden Genotypen F und H des humanen HBV ihren Ursprung in HBV-Spezies der südamerikanischen Affen haben könnten. Sehr wahrscheinlich gelangte HBV durch infizierte Menschen bereits mit den ersten bekannten frühmenschlichen Besiedelungen von Asien aus über Alaska vor ca. 20.000 Jahren nach Nord- und später nach Südamerika. Im Rahmen von weiteren Einwanderungswellen nach (Süd-)Amerika entwickelten sich daraus die HBV-Genotypen F und H, wobei deren Vorläufer heute ausgestorben sind, vergleichbar zu den HBV-Genotypen der Bronzezeit in Europa. Für die Bestätigung dieser Hypothesen bedarf es jedoch noch weiterer Feldforschung zur Verbreitung von Hepatitis-B-Viren in Affen und Menschen, insbesondere in Südamerika.

Die Studie zum CMHBV in Kapuzineraffen wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms (SPP 1596): „*Ecology and species barriers in emerging viral diseases*“ sowie des Sonderforschungsbereichs (SFB 1021/2): „*RNA viruses: RNA metabolism, host response and pathogenesis*“ gefördert. Die Genomsequenzen der historischen Hepatitis-B-Viren aus der Bronzezeit sowie des CMHBV der Kapuzineraffen sind in der HBV-Stammsammlung des NRZ in Gießen archiviert. Spezielle standardisierte Testsysteme zum Nachweis der Virusgenome sind am NRZ in Gießen vorhanden.

#### Literatur

1. Mühlemann B, Jones TC, Damgaard PB, et al.: Ancient hepatitis B viruses from the Bronze Age to the Medieval period. *Nature* 2018 May;557(7705):418–423. doi: 10.1038/s41586-018-0097-z. Epub 2018 5/9
2. Krause-Kyora B, Susat J, Key FM, et al.: Neolithic and medieval virus genomes reveal complex evolution of hepatitis B. *eLIFE*. 2018/5.10;7 pii: e36666
3. de Carvalho Dominguez Souza BF, König A, Rasche A, et al.: A novel hepatitis B virus species discovered in capuchin monkeys sheds new light on the evolution of primate hepadnaviruses. *J Hepatol*. 2018 Jun;68(6):1114–1122

#### Kontakt

Prof. Dieter Glebe  
Nationales Referenzzentrum für Hepatitis-B- und -D-Viren  
Institut für Medizinische Virologie  
Schubertstr. 81  
Justus-Liebig Universität Gießen  
35392 Gießen  
Tel.: +49 (0)641.99–41246  
Fax: +49 (0)641.99–41209

- Prof. Dieter Glebe  
NRZ für Hepatitis-B- und -D-Viren  
Korrespondenz: [dieter.glebe@viro.med.uni-giessen.de](mailto:dieter.glebe@viro.med.uni-giessen.de)
- Vorgeschlagene Zitierweise:  
Glebe D: Neue Aspekte zur Evolution der Hepatitis-B-Viren.  
*Epid Bull* 2018;30:294–295 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-037