

Hepatitis C - sind genetische Voraussetzungen entscheidend?

Der Erfolg einer Interferon(IFN)-alfa-Ribavirin-Therapie bei chronischer Hepatitis C-Virus(HCV)- Infektion wird maßgeblich von viralen Faktoren wie z. B. HCV-Genotyp, initiale Viruslast und Viruskinetik unter Behandlung sowie epidemiologischen und klinischen Wirtsfaktoren wie z. B. Alter, Geschlecht, Ethnizität und Ausmaß der vorliegenden Leberschädigung beeinflusst. Eine individualisierte Therapiestrategie, die diese Faktoren berücksichtigt, ist daher von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser oftmals nebenwirkungsreichen und kostenintensiven Therapie.

Schon lange wird allerdings vermutet, dass genetische Varianten (sogenannte „single nucleotide polymorphisms“ [SNPs] im Wirtsgenom, also dem Genom des Infizierten, einen Einfluss auf den Verlauf und das Therapieansprechen einer HCV-Infektion haben könnten. Zwar konnten bereits einige SNPs, insbesondere in Genen von Faktoren des angeborenen Immunsystems, mit dem individuellen Verlauf einer HCV-Infektion und der Therapieresponse assoziiert werden, diese wurden aber bisher nicht ernsthaft in die Therapieplanung einbezogen. Doch Publikationen in „Nature“ und „Nature genetics“ haben überraschende und für die künftige Therapie möglicherweise wesentliche Erkenntnisse gezeigt, über die beim jährlichen Liver Meeting in Boston (jetzt wieder im November 2009) viel diskutiert wurde.

Dr. Tobias Müller und Prof. Dr. Thomas Berg, beide tätig an der Charite, Berlin, stellten die aktuellen Ergebnisse zu dieser für die zukünftige Hepatitis C-Therapie sehr wichtigen IL28B Genotypisierung in der Dezember-Ausgabe des HepNet-Journals zusammen.

PD Dr. Eisenbach, Uniklinikum Heidelberg, hatte bereits in seinem Bericht „Neues aus Boston“ davon kurz berichtet: „Thompson et al. (Abstract LB5, Nature 2009; 461:399) präsentierten Ergebnisse einer genomweiten Assoziationsstudie, die nach genetischen Determinanten eines SVR in 3 Populationen (Afroamerikaner, Kaukasier, Hispanics) gesucht hat. Untersucht wurden 1604 Probanden der IDEAL-Studie (NEJM 2009; 361:580) sowie 67 afroamerikanische Teilnehmer einer weiteren Studie (NEJM 2004; 350:2265). Ausgewertet werden konnten die Ergebnisse von 1137 Patienten. Es fand sich ein single nucleotide polymorphism (SNP) auf **Chromosom 19** 3kbp (3 KiloBasenpaare) oberhalb des IL28B-Genes mit den Allelen C/T. Patienten mit dem Genotyp C/C hatten mit einer etwa 2-fach höheren Wahrscheinlichkeit einen SVR als andere IL28B-Genotypen. In der multivariaten Regressionsanalyse war der Genotyp CC der stärkste Prädiktor eines Therapieansprechens. Die Autoren erklären die geringen Therapieerfolge bei afroamerikanischen Patienten mit der geringen Frequenz des CC-Genotyps.“

Dr. Tobias Müller und Prof. Dr. Thomas Berg vertieften in einem separaten Beitrag diese Kurzfassung: „... Vier unabhängige Studien konnten annähernd zeitgleich und zum Teil übereinstimmend im Rahmen genomweiter Assoziationsstudien spezifische SNPs in der Region um das Interleukin 28B(IL28B)-Gen identifizieren, die eine äußerst robuste Assoziation sowohl mit dem spontanen Verlauf einer HCV-Infektion (selbstlimitierend oder chronisch) als auch mit den Erfolgsaussichten einer IFN-alfa-basierten Kombi-Therapie (dauerhafte Viruselimination oder Therapie-Versagen) aufweisen. Besonders bemerkenswert erscheint uns, dass die in den aktuellen Studien durchgeführten Regressionsanalysen eindrucksvoll belegen, dass mit den IL28B Genpolymorphismen erstmals genetische Wirtsfaktoren mit einem mutmaßlichen Einfluss auf die angeborene antivirale Immunität identifiziert wurden, die die etablierten „klassischen“ epidemiologischen und klinischen Wirtsfaktoren Alter, Geschlecht, Ethnizität und Fibrosegrad bezüglich ihrer Assoziation mit dem natürlichen und therapieinduzierten Verlauf einer HCV-Infektion bei weitem übertreffen. Aufgrund dieser überzeugenden Daten erscheint es sehr wahrscheinlich, dass in Zukunft die IL28B Genotypisierung als prädiktiver genetischer Parameter einen substantiellen Einfluss auf die Risikostratifizierung und den Therapie-Algorithmus sowohl bei Patienten mit akuter als auch chronischer HCV-Infektion haben wird. Es bleibt abzuwarten, ob die in absehbarer Zukunft verfügbaren

HCV-Protease-Inhibitoren oder der Einsatz von IFN-Lambda das erhöhte Risiko eines Therapieversagens einer IFN-alfa-basierten Standard-Kombinationstherapie bei IL28B Risiko-Allelträgern kompensieren können...“ , so die wesentlichen Aussagen - der vollständige Bericht liegt uns ebenfalls vor. Diesen finden Sie in einem separaten Beitrag in Kürze ebenfalls auf unserer Homepage.

Zu Interferon-Lambda:

Die genomische Region um IL28B kodiert für Lambda-Interferone (IFN-I), die über einen eigenständigen Rezeptorkomplex eine potente IFN-alfa-ähnliche antivirale angeborene Immunantwort induzieren. IFN-Lambda wurde bereits erfolgreich zur Inhibition der HCV-Replikation in vitro und in ersten Phase 1B-Therapiestudien eingesetzt. IFN-Lambda könnte perspektivisch vor allem auch aufgrund seines im Vergleich zu IFN-alfa eher günstigen Nebenwirkungsprofils in der HCV-Therapie eingesetzt werden.

Zur DNA und RNA des menschlichen Genoms:

Die **Desoxyribonucleinsäure** (Abkürzung DNS, englisch DNA) ist der Stoff, aus dem die Erbanlagen bzw. Gene der Lebewesen und einiger Viren (DNA-Viren) bestehen. Sie enthält den Zucker Desoxyribose und die vier Basen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T), deren Reihenfolge nach dem genetischen Code die verschlüsselte genetische Information ergibt. Sie hat die Struktur einer „Doppelhelix“ (Watson-Crick-Modell), das heißt, sie besteht aus zwei Polynucleotidketten, deren Basen einander zugewandt und über Wasserstoffbrücken verbunden sind und die schraubenförmig umeinander gewunden sind. Dabei können sich nur die jeweils zueinander passenden (komplementären) Basen Adenin und Thymin sowie Cytosin und Guanin paaren, so dass die Basenfolge des einen Stranges die des anderen (komplementären) Stranges bedingt. Dies ist die Voraussetzung für die identische Verdopplung (Reduplikation) der Erbsubstanz und ihre unveränderte Weitergabe von Zellgeneration zu Zellgeneration.

Ribonucleinsäuren (Abkürzung RNS, englisch RNA) kommen ebenfalls in den Zellen aller Lebewesen und in Viren (HCV) vor. Sie enthalten den Zucker Ribose und anstelle von Thymin stets Uracil (U). Ansonsten entspricht ihr Aufbau dem der DNA und wird von dieser vorgegeben. Sie bilden jedoch keine Doppelhelix aus. Sie sind in verschiedener Form an der Übersetzung der genetischen Information der DNA in Proteine beteiligt (Proteinbiosynthese): Messenger-RNA (mRNA, Boten-RNA) enthält jeweils die Kopie eines Gens und dient als Matrize für die Synthese von Proteinen. Transfer-RNA (tRNA) überträgt die Aminosäuren auf die wachsende Polypeptidkette. Ribosomale RNA (rRNA) ist Bestandteil der Ribosomen, Zellorganellen, an denen die Proteinbiosynthese stattfindet. Bei einigen Viren (RNA-Viren wie HCV) ist RNA auch Träger der genetischen Information.

Erklären sich durch diese Erkenntnisse

- a) der spontane Verlauf einer HCV-Infektion (selbstlimitierend oder chronisch)
- b) die Erfolgsaussichten einer IFN-a-basierten Kombinationstherapie (dauerhafte Viruselimination oder Therapie-Versagen)
- c) die ethnischen Unterschiede im Therapieansprechen (Menschen afrikanischer Herkunft erzielen deutlich schlechtere Ergebnisse)

Sollte daher künftig

- a) grundsätzlich ein Gentest der Therapie vorgeschaltet,
- b) Interferon lambda statt IFN alpha verwendet werden?

Spannende Überlegungen, die sicherlich in den kommenden Monaten viel diskutiert werden.

Zur weiteren Information einige interessante Links:

http://www.biospektrum.de/blatt/d_bs_pdf&_id=933218
http://en.wikipedia.org/wiki/Interleukin_28
<http://www.ihop-net.org/UniPub/iHOP/pm/14018254.html?nr=7&pmid=19749758>
<http://www.ihop-net.org/UniPub/iHOP/bng/109648.html?list=0>
http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=18365
<http://www.medscape.com/viewarticle/708832>
http://www.natap.org/2009/AASLD/AASLD_30.htm
http://www.emg.tu-bs.de/pdf/BA/12_Funktionsanalytik.pdf