



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 51 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2011

Molekulare Epidemiologie der Parvovirus B19- assoziierten inflammatorischen Kardiomyopathie

Prof. Dr. C.-Thomas Bock et al., Tübingen

Die Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen hat aus gesundheitspolitischer Sicht in den letzten Jahren insbesondere in den Industrieländern deutlich zugenommen. Ein kürzlich im New England Journal of Medicine erschienener Artikel verdeutlicht, dass virale und post-virale Myokarditiden eine der Hauptursachen der dilatativen Kardiomyopathie darstellen (Cooper, 2009). Neben Enteroviren (EV), insbesondere Coxsackieren der Gruppe B (CVB) mit gesicherter Ätiopathogenese, wurden in den vergangenen Jahren auch Adenoviren (ADV), verschiedene Herpesviren wie das humane Herpesvirus 6 (HHV6) und zunehmend Erythroviren (Parvovirus B19 (B19V)) als potenziell kardiotope Erreger identifiziert.



Prof. Dr. C.-Thomas Bock

Parvovirus B19V ist ein kleines, nicht umhülltes DNA-Virus und ursächlicher Erreger des Erythema infectiosum (Ringelröteln, fifth disease), Hydrops fetalis und von transienten aplastischen Krisen. Zudem ist die Assoziation von B19V mit einer Reihe von weiteren Erkrankungen wie Arthritis, Hepatitis, verschiedenen Vaskulitis-Syndromen und Myokarditis belegt. Erste konkrete Hinweise für eine ätiopathogenetische Bedeutung der B19V-Infektion für die Entwicklung einer kardialen Dysfunktion ergaben sich aus In-situ-Hybridisierungsstudien mit Identifikation intramyokardialer Endothelzellen als potenzielle Zielzellen. Durch weitere molekular-pathologische und klinische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass B19V aufgrund der Infektion intrakardialer Endothelien mit einer reaktiven Schädigung von Myozyten und kardialer Dysfunktion einhergehen kann (Klingel et al 2004; Tschöpe et al. 2005). Die ätiopathogenetische Relevanz von B19V hinsichtlich der inflammatorischen Kardiomyopathie (iCMP) wird noch kontrovers diskutiert. Molekular-epidemiologische Untersuchungen der vorliegenden Studie sollen auf der Basis klinischer, infektiologischer und

immunhistologischer Untersuchungen eine pathogenetisch bedeutsame inflammatorische B19V-Infektion von einer harmlosen latenten myokardialen Viruspersistenz unterscheiden helfen. Dazu wurden mittels kardiopathologischer Diagnostik von Endomyokardbiopsien (EMBs), molekular-genetischen Analysen und klinischer Charakteristika der in diese Studie einbezogenen Patienten potenzielle Prädiktoren der B19V-assoziierten iCMP untersucht.

An EMBs eines Patientenkollektivs von 498 B19V-positiven Patienten (341 männlich, 157 weiblich, Alter $46,9 \pm 15,85$ Jahre, LVEF < 45 %) sowie einem Kontrollkollektiv mit kardiopathologischem Ausschluss einer Myokarditis wurden molekular-epidemiologische Untersuchungen durchgeführt. Wir konnten zeigen, dass ein klinisch relevanter Schwellenwert der B19V-Viruslast in EMBs bei immunhistologisch gesicherter Myokarditis bei > 500 B19V-Kopien/ μg isolierter Nukleinsäure (GE/ μg) liegt (Bock et al, 2010). Eine signifikant höhere B19V-Viruslast fand sich mit durchschnittlich 709 GE/ μg in EMBs mit kardiopathologisch gesicherter iCMP im Vergleich zur dilatatierten Kardiomyopathie ohne Zeichen einer Entzündung (DCM) mit 392 GE/ μg ($p < 0,0001$). In der Kontrollgruppe waren nur 7,7 Prozent B19V positiv, mit Viruslasten nahe der Nachweisgrenze (84 GE/ μg ; $p < 0,0001$). Eine B19V Replikationsaktivität konnte im Myokard anhand des Nachweises von B19V-RNA-Replikationsintermediaten überwiegend in EMBs mit kardiopathologisch gesicherter iCMP nachgewiesen werden, wobei der Nachweis viraler RNA-Replikationsintermediaten bei DCM und Kontrollherzen nicht oder nur äußerst selten gelang.

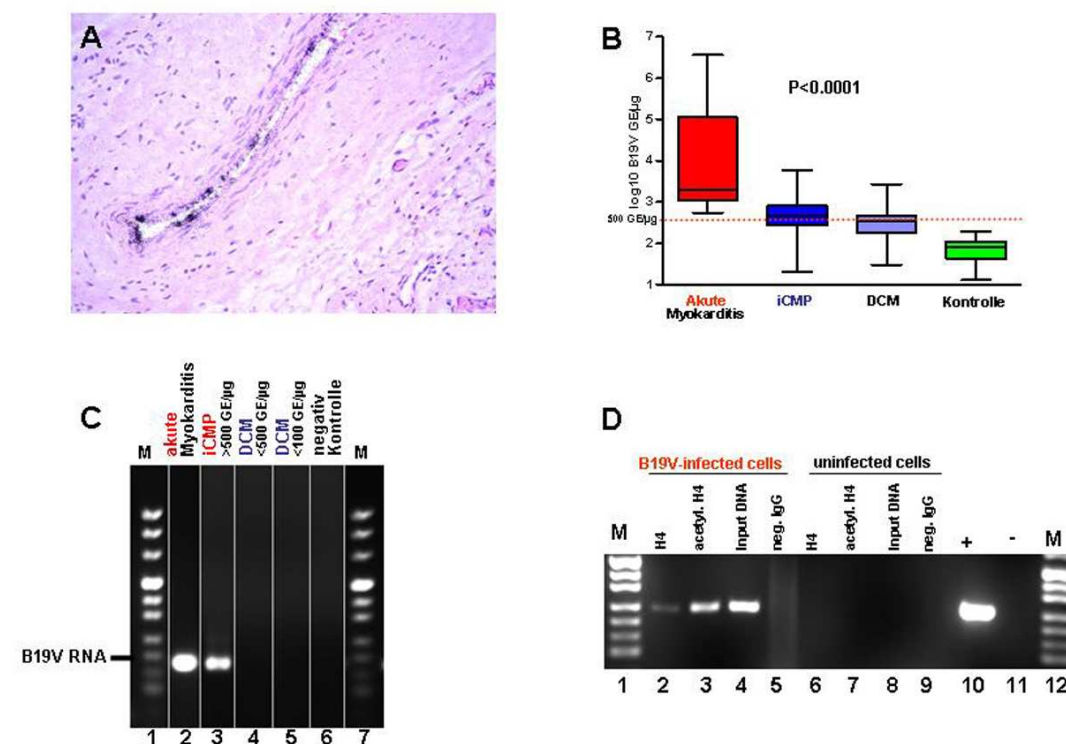
Unsere Untersuchungen hinsichtlich der Verteilung von B19V-Genotypen in Deutschland zeigen, dass B19V-Genotyp 1 (B19V-1; 57,2 %) und B19V-Genotyp 2 (B19V-2; 36,6 %) im Gegensatz zu B19V-Genotyp-3 (B19V-3, 0,3 %) prävalent sind. Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Viruslasten in EMBs zwischen B19V-1 und B19V-2 vergleichbar waren (584 GE/ μg vs. 613 GE/ μg ; $p = \text{ns}$). Es zeigte sich aber auch, dass B19V-2 signifikant häufiger in EMBs mit iCMP nachgewiesen werden konnte als in EMBs mit DCM (65 % vs. 35 %; $p = 0,049$). Dies bestätigte sich nicht für B19V-1 (iCMP = 61,5 % vs. DCM = 38,5 %; $p = \text{ns}$).

Eine geschlechtsunabhängige, jedoch altersabhängige Verteilung von B19V-1 und B19V-2 ergab sich aus weiterführenden Studien, wobei B19V-1 überwiegend in jüngeren (< 43 Jahre) und B19V-2 vorwiegend in älteren Patienten (> 61 Jahre) detektierbar war ($p < 0,0001$). Obwohl kein signifikanter Unterschied der B19V-Viruslast hinsichtlich der Geschlechter ausgemacht werden konnte, waren häufiger B19V-2-Infektionen bei Frauen (44,6 %) nachzuweisen als bei Männern (36,0 %) ($p = 0,044$).

Hinsichtlich der Reaktivierung von B19V ist die Charakterisierung der Regulation der B19V-Replikation und B19V-Reaktivierung von zentraler Bedeutung. Mittels ChIP-(Chromatin Immunoprecipitation)-Analysen konnten wir zeigen, dass das B19V-Genom im Kern der infizierten Zelle nukleosomal mit Histon-Proteinen organisiert ist und als B19V-Minichromosom vorliegt. Weitere funktionelle Untersuchungen belegen, dass die B19V-Replikation mittels Acetylierung und Deacetylierung von Histonproteinen am B19V-Minichromosom reguliert wird. Vice versa können spezifische Histon-Deacetylasen in ihrer Aktivität durch die B19V-Infektion moduliert werden. Dementsprechend können im Wechselfeld von Latenz und Reaktivierung von B19V im myokardialen Endothel Modifikationen in

der Chromatinarchitektur des B19V Minichromosoms den Übergang von inaktivem in aktiv replizierendes B19V erklären.

Unsere Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass die B19V-Infektion eine viruslastabhängige Endothelzell-vermittelte Herzerkrankung darstellt. Dies wird durch den Nachweis der signifikant erhöhten B19V-Viruslast in Patienten mit immunhistologisch gesicherter Entzündung (iCMP) und dem Nachweis von B19V-RNA-Replikationsintermediaten unterstützt. Weiterhin zeigte sich, dass der B19V-Genotyp-2 häufiger mit einer iCMP insbesondere bei älteren weiblichen Patienten auftreten kann. Epigenetische Regulationsmechanismen wie die erstmals beschriebenen Histonmodifikationen sind Faktoren, welche die Reaktivierung und Replikationskompetenz von B19V maßgeblich beeinflussen.



In-situ-Hybridisierungsexperimente zeigen die Lokalisation von B19V-Genomen in endothelialen Zellen von EMBs einer akuten Myokarditis. (B) Kardiale Viruslasten von B19V infizierten Patienten mit akuter und chronischer Myokarditis (iCMP), dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und Kontrollherzen mit kardiopathologischem Ausschluss einer Myokarditis. (C) Nachweis von B19V-RNA-Replikationsintermediaten in akuter (C, Spur 2) und chronischer Myokarditis (iCMP; Spur 3) jedoch nicht in dilatativer Kardiomyopathie (DCM; Spur 4 & 5) und Kontrollherzen (C, Spur 6). (D) Chromatin-Immunpräzipitationsexperimente (ChIP)-Analysen belegen die nukleosomale Organisation des B19V-Genoms (D, Spur 2) und epigenetische Regulation und Modifikation von Histonproteinen des B19V-Minichromosoms (D, Spur 3).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine wissenschaftlich medizinische

Fachgesellschaft mit heute mehr als 7500 Mitgliedern. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen und die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder. 1927 in Bad Nauheim gegründet, ist die DGK die älteste kardiologische Gesellschaft in Europa. Weitere Informationen unter www.dgk.org.