

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von
Nackednaviren
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Die Analyse von über 25.000 Fischgenomen in öffentlichen Sequenzdatenbanken des *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) führte im Jahr 2017 zur Entdeckung 13 neuer Virusgenome in den Genomsequenzen von unterschiedlichen, weltweit verbreiteten Fischarten, wie dem Europäischen Aal (European eel nakednavirus) und dem Rotlachs (Sockeye salmon nakednavirus). Sie wurden in der provisorischen Familie „*Nackednaviridae*“ gruppiert, wobei der Name in Anspielung auf den schwäbischen Dialekt (für „Naked DNA viruses“) gewählt wurde [1]. Die Genome dieser Fischviren enthalten keine Hüllproteingene, weisen jedoch ansonsten eine große Sequenzähnlichkeit zum behüllten Hepatitis-B-Virus (HBV; *Hepadnaviridae*) (**Risikogruppe 2**) auf. Die Kapside sind ebenfalls strukturell verwandt.

Die Mitglieder der *Hepadna*- und *Nackednaviridae* sind eng verwandt und zählen zu den Doppelstrang-DNA-Reverse-Transkriptase (RT)-Viren. Ausgehend von der genomischen DNA wird einerseits die mRNA für die Proteinsynthese und andererseits die prä-genomische RNA synthetisiert, die der Virus-eigenen RT als Matrize für die Replikation des Genoms dient. Die Genomsequenz des Rockfish nakednavirus wurde in einen eukaryotischen Expressionsvektor inseriert. Nach Transfektion von HuH-7-Zellen wurden replikationskompetente virale Partikel im Zellkulturüberstand detektiert [1].

Phylogenetische Analysen deuten darauf hin, dass sich *Hepadnaviridae* und *Nackednaviridae* bereits vor ca. 430 Millionen Jahren, ausgehend von einem nicht-behüllten Fischvirus separiert haben.

Es wird angenommen, dass die Ausbildung der viralen Hülle und die Spezialisierung auf spezifische Rezeptormoleküle auf der Oberfläche der Leberzellen die Koevolution und perfekte Anpassung an den jeweiligen Wirt ermöglichte, so dass Hepadnaviren heute einen sehr engen Wirtsbereich aufweisen. Dies steht im Gegensatz zu Nackednaviren, die einen breiten Zelltropismus aufweisen und für die phylogenetischen Analysen zeigen, dass im Laufe der Evolution innerhalb der Knochenfische (im klassischen Sinne) schon häufiger Wirtswechsel stattfanden.

Eine Verbreitung in anderen Wirbeltieren ist bisher nicht beschrieben.

Die zirkulären Genome haben eine Größe von 2,7 – 3,1 kbp und weisen zwei, sich teilweise überlappende, Hauptleserahmen auf. Diese kodieren für das *core*-Protein, welches das Kapsid bildet, und das P-Protein, die virale Polymerase. Diese besteht aus der terminalen Protein-, der RT- und einer RNase H-Domäne. Diese Domänen sind im Schnitt zu > 50 % sequenzidentisch zu den entsprechenden Domänen der Hepadnaviren, wobei alle funktionell bedeutenden Motive konserviert sind.

Es ist bisher keine Erkrankung beschrieben, die mit dem Vorliegen der Genome in den Knochenfischen assoziiert ist. Zur Übertragung von Nackednaviren ist nichts bekannt.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden Nakednaviren als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Nakednaviren existieren bereits seit über 400 Millionen Jahren. Sie wurden aber erst im Jahr 2017 im Zuge der Erforschung der Evolution von HBV im Rahmen von Sequenzanalysen ausschließlich in Knochenfischen entdeckt. Für Nakednaviren ist keine Pathogenität beschrieben. Eine Übertragung auf andere Organismen ist nicht bekannt.

Hinweis:

Für geplante gentechnische Arbeiten wird auf die Stellungnahme der ZKBS zum Umgang mit animalen Viren der Risikogruppe 1 bei gentechnischen Arbeiten vom November 2011, Az. 6790-05-02-0075 hingewiesen.

Literatur

- [1] **Lauber et al. (2017)**. Deciphering the origin and evolution of *Hepatitis B viruses* by means of a family of non-enveloped fish viruses. *Cell Host Microbe* 22:1–13.