

**Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von *Trypanosoma cruzi*  
als Spender- oder Empfängerorganismus  
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

**Allgemeines**

Die Gattung *Trypanosoma* (Klasse der Kinetoplastida) umfasst einzellige Flagellaten, die als Parasiten bei verschiedensten Wirbeltieren, von Fischen bis zu Säugetieren, vorkommen. Nur wenige Arten infizieren den Menschen [1]. *Trypanosoma cruzi*, der Erreger der Chagas-Krankheit beim Tier oder Menschen, ist ein Parasit, der in den Endemiegebieten Zentral- und Südamerikas zwischen Raubwanzen der Unterfamilie der *Triatominae* und einer Vielzahl von Säugetieren zirkuliert. Mehr als 150 Säugetiere sind empfänglich. Nager, Opossums, Gürteltiere und Hunde sind als Reservoirwirte beschrieben. Der Mensch stellt einen akzidentellen Wirt dar [2–4].

Im Unterschied zu den Vertretern der Sektion Salivaria innerhalb der *Trypanosoma*, welche mit dem Speichel ihrer Vektoren auf den Wirt übertragen werden, wird *T. cruzi* als Vertreter der Stercoraria zumeist mit dem Kot der Raubwanzen über Schleimhäute oder verletzte Haut in den Wirt eingebracht [5]. Es sind jedoch auch Erkrankungsfälle (Mensch, Hund) beschrieben, bei denen die Infektion durch den Verzehr kontaminierter Nahrung, durch Bluttransfusionen Organtransplantationen oder diaplazentar erfolgt war [3, 6].

Der Lebenszyklus der Parasiten ist komplex und umfasst verschiedene morphologische und biochemische Anpassungen, die sich in pleomorphen Lebensformen in Vektor und Wirt widerspiegeln [7–10]. Nimmt die blutsaugende Raubwanze trypomastigote Formen aus dem Blut infizierter Wirte auf, sogenannte Bluttrypomastigote, wird ein Großteil der Parasiten im Magen der Raubwanze lysiert. Einige überleben jedoch und transformieren innerhalb weniger Tage zu sphärischen oder epimastigoten Stadien. Sie durchlaufen auf dem Weg zum Enddarm des Tieres weitere Zwischenstadien hin zu infektiösen metazyklischen Trypomastigoten. Die Morphogenese ist durch veränderte Expressionsmuster von Proteinen insbesondere an der Membranoberfläche der Parasiten gekennzeichnet. Studien zur Analyse der Empfindlichkeit verschiedener Stadien gegenüber dem humanen Komplementsystems zeigten, dass Trypomastigote resistent sind, während Epimastigote sich als sensitiv erwiesen [9, 11]. Die teilungsfähigen epimastigoten Stadien der Raubwanze galten aufgrund dieser Studien lange Zeit als nicht infektiös für den Menschen. Neuere Studien belegen jedoch, dass die Morphogenese hin zu den metazyklischen Trypomastigoten einzelne Zwischenstadien mit morphologischen Eigenschaften der Epimastigoten umfasst, die sowohl *in vitro* als auch *in vivo* infektiös sind [12, 13]. Sticht die Raubwanze ihren Wirt und setzt in der Nähe der Stichstelle parasitenhaltigen Kot oder Urin frei, können die metazyklischen Trypanosomen durch Einreiben in den Wirt eindringen und dort verschiedene Zelltypen des Wirtes (u. a. Fibroblasten, Makrophagen und Epithelzellen) infizieren. In denen transformieren sie zu

unbeweglichen, teilungsfähigen Amastigoten und entwickeln diese sich zu nicht-teilungsfähigen metazyklischen Trypomastigoten weiter, die von der lysierenden Zelle in den Blutkreislauf entlassen werden. Dort können sie neue Zellen infizieren oder von blutsaugenden Raubwanzen aufgenommen werden [10].

Die Vermehrung des Parasiten im Wirt kennzeichnet die akute Phase der Infektion. Sie verläuft meist mild mit Symptomen wie Fieber, Muskelschmerz, subkutanen Ödemen, Schwellungen der Lymphknoten, Milz und Leber. Die chronische Phase kann asymptomatisch verlaufen. 30 – 40 % der Infizierten entwickeln jedoch chronische Kardiomyopathien und/oder gastrointestinale oder neurologische Pathologien, die tödlich sein können. Eine Behandlung mit Antiprotozoika ist in der akuten Phase erfolgreich. In der chronischen Phase ist bisher nur eine symptomatische Behandlung möglich [6, 14].

In der Arbeitnehmerschutzrichtlinie (2000/54/EG) geändert durch Richtlinie (EU) 2019/1833 der Kommission vom 24. Oktober 2019 ist *T. cruzi* der Risikogruppe 3\*\* zugeordnet, in der Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe 464 – Einstufung von Parasiten der Risikogruppe 3\*\* mit Fußnote Z (Zoonoseerreger) [15, 16].

## Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird *Trypanosoma cruzi* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3\*\*** zugeordnet.

## Begründung

Infektionen mit *T. cruzi* können unbehandelt sowohl beim Menschen als auch suszeptiblen Tieren tödlich verlaufen. Eine Impfung oder Prophylaxe ist nicht verfügbar. Eine Therapie ist bisher nur während der akuten Phase der Infektion erfolgreich. Die Übertragung ist durch Vektoren beschrieben, jedoch auch auf mechanischem Wege möglich, beispielsweise durch eine akzidentelle Selbstinokulation infektiöser Stadien. Infektiöse und nicht-infektiöse Stadien können nicht eindeutig anhand morphologischer Eigenschaften voneinander unterschieden werden.

## Literatur

1. **Radwanska M, Vereecke N, Deleeuw V, Pinto J, Magez S** (2010). Salivarian Trypanosomosis: A Review of Parasites Involved, Their Global Distribution and Their Interaction With the Innate and Adaptive Mammalian Host Immune System. *Front Immunol* **0**:2253.
2. **Deplazes P, Eckert J, Samson-Himmelstjerna G von, Zahner H** (2013). Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin, 3., überarbeitete Auflage. Enke Verlag, Stuttgart
3. **Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH** (2020). Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev* **33**(1).
4. **Jansen AM, Xavier SCdC, Roque ALR** (2018). *Trypanosoma cruzi* transmission in the wild and its most important reservoir hosts in Brazil. *Parasites Vectors* **11**(1).
5. **Schaub GA** (2021). An Update on the Knowledge of Parasite–Vector Interactions of Chagas Disease. *Res Rep Trop Med* **12**:63–76.
6. **Coura JR, Borges-Pereira J** (2010). Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Tropica* **115**(1-2):5–13.

7. **Libisch MG, Rego N, Robello C** (2021). Transcriptional Studies on *Trypanosoma cruzi* – Host Cell Interactions: A Complex Puzzle of Variables. *Front Cell Infect Microbiol* **11**
8. **Andrade LO, Andrews NW** (2005). The *Trypanosoma cruzi*–host-cell interplay: location, invasion, retention. *Nat Rev Microbiol* **3**(10):819–23.
9. **Osorio L, Ríos I, Gutiérrez B, González J** (2012). Virulence factors of *Trypanosoma cruzi*: who is who? *Microbes and Infection* **14**(15):1390–402.
10. **Souza W de, de Carvalho, Tecia Maria Ulisses, Barrias ES** (2010). Review on *Trypanosoma cruzi*: Host Cell Interaction. *Int J Cell Biol* **2010**
11. **Cestari IdS, Krarup A, Sim RB, Inal JM, Ramirez MI** (2009). Role of early lectin pathway activation in the complement-mediated killing of *Trypanosoma cruzi*. *Molecular Immunology* **47**(2):426–37.
12. **Kessler RL, Contreras VT, Marlière NP, Aparecida Guarneri A, Villamizar Silva LH, Mazarotto, Giovanni Augusto Camacho Antevere, Batista M, Soccol VT, Krieger MA, Probst CM** (2017). Recently differentiated epimastigotes from *Trypanosoma cruzi* are infective to the mammalian host. *Mol Microbiol* **104**(5):712–36.
13. **Souza W de, Barrias ES** (2020). May the epimastigote form of *Trypanosoma cruzi* be infective? *Acta Tropica* **212**:105688.
14. **Rassi A, Marin-Neto JA** (2010). Chagas disease. *The Lancet* **375**(9723):1388–402.
15. **TRBA** (2013). Einstufung von Parasiten in Risikogruppen (TRBA 464). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-464.html>. Besucht am 18.11.2020.
16. **EU** (2019). Richtlinie (EU) 2019/1833 der Kommission vom 24. Oktober 2019 zur Änderung der Anhänge I, III, V und VI der Richtlinie 2000/54/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich rein technischer Anpassungen. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32019L1833>. Besucht am 16.06.2020.