

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von
Leishmania guyanensis* und *Leishmania panamensis
als Spender- und Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Die Gattung *Leishmania* (Familie *Trypanosomatidae*) umfasst einzellige Hämoflagellaten, die als Parasiten bei verschiedensten Wirbeltieren vorkommen. Am häufigsten sind sie bei Hunden, Nagetieren, Beuteltieren, Affen, Faultieren und Gürteltieren anzutreffen. Daneben infizieren Leishmanien Menschen in über 90 Ländern in Asien, Afrika, Zentral- und Südamerika und im Nahen Osten, sowie in europäischen Ländern wie Italien und Spanien [1].

Leishmanien besitzen einen zweiphasigen Lebenszyklus. Infektiöse extrazelluläre begeißelte Promastigote befinden sich im Lumen des Verdauungsapparates von weiblichen Sandmücken der Gattung *Phlebotomus* (Europa, Asien, Afrika) und *Lutzomyia* (Nord- und Südamerika). Es sind über 70 verschiedene Sandmückenspezies als Überträger von Leishmanien bekannt. Während des Stichs einer infizierten weiblichen Sandmücke werden mit dem Speichel Promastigote abgegeben, die im Wirbeltier von Makrophagen phagozytiert werden, sich dort in unbegeißelte Amastigote umwandeln und sich intrazellulär innerhalb einer parasitophoren Vakuole durch Zellteilung vermehren. Anschließend infizieren sie weitere Makrophagen aber auch andere Zellen. Im Verdauungstrakt der Mücke werden Amastigote aus der parasitophoren Vakuole freigegeben und wandeln sich in begeißelte nicht-infektiöse prozyklische Promastigote und schließlich in infektiöse metazyklische Promastigote um [2].

Die pathogene Wirkung beruht auf der Vermehrung der Leishmanien und der damit verbundenen Zerstörung der Makrophagen, was zu einer Störung der Funktion des Immunsystems führt [3]. Selten kommt es auch zur Übertragung durch Organtransplantation, Bluttransfusion, intravenöse Verabreichung mit kontaminierten medizinischen Instrumenten oder sie erfolgt kongenital [1].

Bislang sind über 20 *Leishmania*-Spezies bekannt, die als Zoonoseerreger Haut- (kutane Leishmaniose) und Schleimhauterkrankungen (mukokutane Leishmaniose) sowie Erkrankungen der inneren Organe (viszerale Leishmaniose, auch als kala-azar bezeichnet) verursachen. Nach einer scheinbar erfolgreichen Heilung der viszeralen Leishmaniose kommt es in der Regel zu einer Folgeerscheinung mit makulären, papulösen oder knotigen Hautveränderungen, die als post-kala-azar-dermale Leishmaniose (PKDL) bezeichnet wird [4]. Basierend auf ihrer Entwicklung im Verdauungstrakt der Sandmücke werden Leishmanien in die Untergattung *Leishmania* oder *Viannia* eingeordnet. Zusammen mit *Leishmania braziliensis* sind *Leishmania guyanensis* und *Leishmania panamensis* Vertreter der Untergattung *Viannia*. Infektionen

mit Parasiten der Untergattung *Viannia* können zur lokalen kutanen Leishmaniose mit Hautläsionen an den Extremitäten und im Gesicht mit schmerzlosen Papeln, die sich zu Knötchen und dann zu Geschwüren entwickeln, zur disseminierten kutanen Leishmaniose mit nicht-zusammenhängenden pleomorphen Läsionen bei Abwehrgesunden oder zur mukokutanen Leishmaniose führen, die mit der verstärkten Bildung von Nasensekret, Nasenverstopfung, lokalen Schmerzen an der Nase, Nasenbluten und Läsionen in zunächst Nase und Oropharynx und später ggf. auch in Pharynx und Larynx einhergeht [1]. Die mukokutane Leishmaniose führt zu der am stärksten Gesichts-entstellenden Form der Leishmaniose mit teilweiser oder vollständiger Zerstörung der Schleimhaut von Nase, Mund und Rachen, wobei die Weichteildeformitäten typischerweise Jahre nach dem Abklingen der ersten Hautsymptome auftreten.

L. guyanensis ist in Südamerika, v. a. Guyana, Brasilien und Kolumbien verbreitet [5]. Der Hauptwirt ist das Faultier. Menschen können während Aufenthalt in Waldgebieten infiziert werden [6]. Die Infektion führt zur kutanen Leishmaniose und seltener zur mukokutanen Leishmaniose [7].

L. panamensis kommt in Zentralamerika, Kolumbien und Ecuador vor, ebenfalls mit dem Faultier als Hauptwirt. Die Infektion führt zur kutanen Leishmaniose oder zur mukokutanen Leishmaniose [6]. Selten kann *L. panamensis* bei Abwehrgeschwächten auch eine diffuse kutane Leishmaniose mit ausgedehnten, anergischen Hautläsionen, ulzerösen Knötchen und Plaques auslösen [1]. Die Behandlung der Infektionen mit *L. guyanensis* und *L. panamensis* erfolgt mit Antimonderivaten, Amphotericin B, Pentamidin und Miltefosin. Ein Therapieversagen von Antimonderivaten durch Resistenzentwicklung ist bei einigen Fällen beschrieben [8].

In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 464 „Einstufung von Parasiten in Risikogruppen“ werden *L. guyanensis* und *L. panamensis* in die Risikogruppe 3** eingeordnet mit der Bemerkung Z (Zoonoseerreger)¹ [9].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV werden *L. guyanensis* und *L. panamensis* als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3**** zugeordnet.

Gentechnische Arbeiten mit *L. guyanensis* und *L. panamensis* als Spender- und Empfängerorganismen sind in der **Sicherheitsstufe 3** durchzuführen, sofern mit Überträgern – in diesem Fall blutsaugenden Insekten der Gattung *Lutzomyia* – gearbeitet wird. Bei gentechnischen Arbeiten ohne Überträger kann die Einstufung in die **Sicherheitsstufe 2** gemäß der Stellungnahme der ZKBS zu gentechnischen Arbeiten mit Parasiten (Az. 08020203.0002.0002, Juli 2024) erfolgen, sofern keine Nukleinsäureabschnitte übertragen werden, die das Gefährdungspotenzial der o. g. Empfängerorganismen erhöhen.

¹ Die in dieser TRBA mit „Z“ gekennzeichneten Parasiten umfassen die in der Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. November 2003 zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern [6] genannten Zoonoseerreger sowie weitere, unter Punkt B.4 Anhang I der Richtlinie 2003/99/EG fallende, aber dort nicht namentlich genannte Parasiten. Diese Kennzeichnungen entstammen [2].

Begründung

Infektionen mit *L. guyanensis* und *L. panamensis* können zu irreversiblen Weichteildeformationen und schweren Behinderungen oder Stigmatisierung führen. Es sind weder eine zugelassene Impfung noch eine Prophylaxe verfügbar. Medikamentöse Therapien stehen zur Verfügung, aber es werden auch Resistenzen beobachtet.

Literatur

1. **Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez AF, Newman S, Ramanan P, Suarez JA** (2021). A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Trop Med Rep* **8**(2):121–32.
2. **Silva-Moreira AL, Serravite AM, Rios-Barros LV, Menezes JPB de, Horta MF, Castro-Gomes T** (2025). New insights into the life cycle, host cell tropism, and infection amplification of *Leishmania* spp. *Infect Immun* **93**(7):e0012325.
3. **Gossage SM, Rogers ME, Bates PA** (2003). Two separate growth phases during the development of Leishmania in sand flies: implications for understanding the life cycle. *Int J Parasitol* **33**(10):1027–34.
4. **Mukhopadhyay D, Dalton JE, Kaye PM, Chatterjee M** (2014). Post kala-azar dermal leishmaniasis: an unresolved mystery. *Trends Parasitol* **30**(2):65–74.
5. **Martínez Abad LP, Paternina LE, Paternina Gómez M, Pérez Doria AJ, Bejarano Martínez EE** (2020). A new record of *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* (*Trypanosomatidae*) from the Pacific Coast of Colombia. *Acta biol. Colomb.* **26**(1):135–8.
6. **Gramiccia M, Gradoni L** (2005). The current status of zoonotic leishmaniases and approaches to disease control. *Int J Parasitol* **35**(11-12):1169–80.
7. **Guerra JAdO, Prestes SR, Silveira H, Coelho LidARC, Gama P, Moura A, Amato V, Barbosa MdGV, Ferreira LCdL** (2011). Mucosal Leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* and *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* in the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis* **5**(3):e980.
8. **Pereira LOR, Sousa CS, Ramos HCP, Torres-Santos EC, Pinheiro LS, Alves MR, Cuervo P, Romero GAS, Boité MC, Porrozzzi R, Cupolillo E** (2021). Insights from *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* *in vitro* behavior and intercellular communication. *Parasit Vectors* **14**(1):556.
9. **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.