

**Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von *Circovirus human*
als Spender- und Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Das *Circovirus human* [1] aus der Familie *Circoviridae* ist ein unbehülltes Virus mit einem etwa 2000 nt großen zirkulären einzelsträngigen DNA-Genom. Das Genom enthält drei offene Leserahmen (ORF). In zwei ORF sind das replikationsassoziierte Protein (Rep) und das Kapsidprotein (Cap) in gegenläufiger Orientierung kodiert. Die Funktion des dritten Proteins (ORF3) ist derzeit nicht abschließend geklärt und wird mit der Einleitung von Apoptose in Verbindung gebracht [2].

Circoviren konnten bisher vor allem bei Vögeln, aber auch bei Säugetieren (u. a. Schweinen, Hunden, Katzen), Fischen, Amphibien, Reptilien und Insekten nachgewiesen werden [3]. Die Übertragung erfolgt vermutlich horizontal über fäkal-oralen Kontakt zu Körperflüssigkeiten und vertikal [2].

Publizierte Nachweise im Menschen erfolgten ab dem Jahr 2022 fast zeitgleich bei Patienten in Frankreich, der Schweiz und China. In Frankreich wurde eine 61-jährige, der 18 Jahre zuvor Herz und Lunge transplantiert worden war (Eisenmenger-Syndrom), wegen einer akuten Hepatitis unbekanntes Ursprungs hospitalisiert [4]. Aufgrund der bestehenden Immunsuppression und anderer medikamentöser Behandlungen waren bei der Patientin vor der Hospitalisierung u. a. Infektionen wie Ganciclovir-resistente Zytomegalievirus Colitis, Parvovirus B19 Bilytopenie, COVID19 und Aspergillus-Bronchitis sowie ein Adenokarzinom und chronisches Nierenversagen aufgetreten. Üblicherweise Hepatitis auslösende Viren wie u. a. *Orthohepadnavirus hominoidei* (Hepatitis B virus, HBV) oder *Hepacivirus hominis* (Hepatitis C virus, HCV) konnten in Blut und Leberbiopsien nicht nachgewiesen werden. Nachgewiesen wurde allerdings das *Lymphocryptovirus humangamma4* (Epstein-Barr-Virus, EBV), welches im Rahmen der infektiösen Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber) ebenfalls zu einer Hepatitis führen kann. Mit Hilfe von *shotgun metagenomics* konnte ein bisher unbekanntes Virus der *Circoviridae*-Familie nachgewiesen werden, welches entfernt mit dem Wolfec circovirus (WoCV) und *circovirus porcine3* (porcine circovirus 3, PCV3) verwandt ist und zunächst als *Circovirus parisii* bzw. human circovirus type 1 (HCirV-1) [5] benannt wurde. Wegen der hohen Viruslast und des lytischen Infektionszyklus von Circoviren wird davon ausgegangen, dass HCirV-1 die Hepatitis ausgelöst hat. In rückgestellten Blut-, Fäzes- und Lavageproben der Patientin konnte HCirV-1 bis in das Jahr 2020 zurückreichend nachgewiesen werden. Auch wurde ein *shedding*

des Virus in Urin, Speichel und Fäzes beobachtet. Wie sich die Patientin mit dem Virus infizierte, ist unbekannt. In Frage kommen dafür der Kontakt mit Katzen, welche allerdings negativ getestet wurden, und eine Bluttransfusion 17 Monate vor dem Erstdnachweis des Virus. Bei einer Kontrolluntersuchung an 113 abwehrgesunden oder abwehrgeschwächten Patienten mit oder ohne Hepatitis konnte HCirV-1 nicht nachgewiesen werden.

Bei einem ähnlichen Fall in der Schweiz konnte HCirV-1 in einer veränderten Form (83,6 % Homologie auf Genomebene) bei einer 66-jährigen mit Hepatitis nachgewiesen werden [6]. Diverse bakterielle und virale Pathogene konnten durch die klinische Diagnostik als Ursache für die Hepatitis ausgeschlossen werden. Die seit 20 Jahren an rheumatischer Arthritis leidende Patientin wurde über einen längeren Zeitraum mit entzündungshemmenden und immunsupprimierenden Arzneimitteln behandelt. Acht Monate vor Beginn der Hepatitis erhielt die Patientin eine Bluttransfusion. Das Virus konnte in Blut-, Urin- und Fäzesproben der Patientin auch nach Ausheilung der Hepatitis über einen Zeitraum von 21 Monaten nachgewiesen werden, wobei ebenfalls ein kontinuierliches *shedding* zu beobachten war. Da der Spender der genutzten Blutkonserve negativ auf HCirV-1 getestet werden konnte, die Patientin keine Reisen unternommen hatte sowie kein Kontakt zu Tieren bestand, wird diskutiert, dass das Virus über die Nahrung (ggf. rohe Kalbsleber) übertragen worden sein könnte.

Ein weiteres beim Menschen auftretendes Circovirus wurde bei Personen mit intravenösem Drogenkonsum in China identifiziert [7]. Später wurde es in Anlehnung an den Fall aus Frankreich bzw. der Schweiz als HCirV-2 bezeichnet [8]. Bei den Personen aus China handelte es sich um zwei nicht miteinander in Verbindung stehende Heroinkonsumenten, die regelmäßig ihr Spritzenbesteck mit anderen Drogenkonsumenten teilten und sowohl mit HIV als auch mit HCV infiziert waren, wobei eine Hepatitis nicht belegt ist. Die Virusgenome aus beiden Individuen waren zu 98,5 % identisch. Eine phylogenetische Verwandtschaft auf Genomebene wurde zu HCirV-1 (68,6%) [8] sowie zu WoCV (59,6%) und PCV3 (60,5%) [7] hergestellt. Bei einem Screening weiterer Blutproben (ca. 570) von Personen mit intravenösem Drogenkonsum aus derselben Region wurden keine weiteren Fälle identifiziert. Eine mögliche Ansteckungsquelle konnte nicht ermittelt werden.

Es ist bisher unklar, ob humane Circoviren ursächlich an der Entstehung von Hepatitiden beteiligt sind. Untersuchungen größerer Mengen von Patientenproben bzw. Proben gesunder Spender ergaben, dass nur eine geringe Prävalenz für humane Circoviren besteht. In über 200.000 Proben gesunder Blutplasmaspender aus den USA, der Europäischen Union und Japan wurden HCirV-1 oder HCirV-2 nicht nachgewiesen [9]. In Blutplasmaproben von 875 Hepatitis-Patienten aus China (695 Hepatitis-B-, 13 Hepatitis-C-, 4 Hepatitis-E- und 93 HIV-Patienten) wurden die beiden humanen Circoviren ebenfalls nicht nachgewiesen [8]. In einer weiteren Studie mit Blutproben von 278 Hepatitis-Patienten (44 % mit bekannter Ursache) und 184 Kontrollpersonen wurde auch deren Immunstatus mit einbezogen. So waren in der Hepatitis-Gruppe 34,2 % und in der Kontrollgruppe 63,6 % der Probanden abwehrgeschwächt (meist nach Stammzell- oder Organtransplantation) [10]. In der Kontrollgruppe konnten keine humanen Circoviren nachgewiesen werden, während in der Hepatitis-Gruppe acht Personen (davon vier abwehrgeschwächt) positiv auf das Virusgenom getestet wurden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den Hepatitiden und einer Circovirus-Infektion konnte jedoch nicht zweifelsfrei erbracht werden. So konnte z. B. bei einem Patienten eine zusätzliche Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus nachgewiesen werden. Auch die im weiteren Verlauf von mehreren Experten verblindet durchgeführten histologischen Untersuchungen ergaben für die verschiedenen Patienten weitere mögliche Krankheitsursachen wie Arzneimittel-induzierte Hepatitis,

Cholangitis oder ischämische Hepatitis. Nur bei einem Patienten lag übereinstimmend eine nicht-identifizierbare Einzelursache für die Hepatitis vor. Die Übertragungswege sind nicht bekannt, allerdings hat das Virus einen Lebertropismus und infiziert nicht das Lungenepithel. So zeigte ein im Zuge der gleichen Studie durchgeführter Zellbindungsassay mit HCirV-2 *virus like particles* eine starke Affinität zu den humanen hepatischen Zelllinien PLC/PRF/5 und Hep-G2, aber nicht zur Lungenepithelzelllinie A549.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird *Circovirus human* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten vorsorglich der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Das *Circovirus human* ist bislang nur in Einzelfällen beim Menschen nachgewiesen worden. Eine Infektion mit dem Virus wird dabei mit Fällen von Hepatitis in Verbindung gebracht. Mögliche Übertragungswege sind bisher nicht näher beschrieben. Ein Nachweis von *Circovirus human* erfolgte bisher zum größten Teil in immunsupprimierten, immungeschwächten oder anderweitig erkrankten Patienten. Ein Nachweis in der gesunden Population erfolgte bisher nicht. Es liegen insgesamt nur sehr wenige Informationen zur Einschätzung des Gefährdungspotenzials für abwehrgesunde Personen vor. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *Circovirus human* und Hepatitiden wird diskutiert. Bei einer vergleichbaren Einstufung wurde das verwandte *Alphatorquevirus homin1* (Torque teno virus 1, TTV-1), bei welchem auch ein kausaler Zusammenhang mit der Entstehung von Hepatitiden diskutiert wird aber nicht abschließend geklärt ist, durch die ZKBS (Az. 6790-05-02-40, Dezember 2007) ebenfalls vorsorglich in die Risikogruppe 2 eingestuft.

Literatur

1. **Varsani A, Harrach B, Roumagnac P, Benkő M, Breitbart M, Delwart E, Franzo G, Kazlauskas D, Rosario K, Segalés J, Dunay E, Rukundo J, Goldberg TL, Fehér E, Kaszab E, Bányai K, Krupovic M** (2024). 2024 taxonomy update for the family Circoviridae. *Arch Virol* **169**(9):176.
2. **Mankertz A** (2008). Circoviruses. In Mahy BWJ, van Regenmortel MHV, Mahy BWJ (Hrsg.), *Encyclopedia of virology*, 3rd ed., S. 513–9. Elsevier, Amsterdam.
3. **Opriessnig T, Xiao C-T, Mueller NJ, Denner J** (2024). Emergence of novel circoviruses in humans and pigs and their possible importance for xenotransplantation and blood transfusions. *Xenotransplantation* **31**(2):e12842.
4. **Rodriguez C, Boizeau L, Soulier A, N'Debi M, Demontant V, Trawinski E, Seng S, Fontaine H, Woerther PL, Marchand S, Fourati S, Chevaliez S, Cappy P, Pol S, Pawlotsky JM** (2023). Unknown Circovirus in Immunosuppressed Patient with Hepatitis, France, 2022. *Emerg Infect Dis* **29**(5).
5. **Pérot P, Fourgeaud J, Rouzaud C, Regnault B, Da Rocha N, Fontaine H, Le Pavec J, Dolidon S, Garzaro M, Chrétien D, Morcrette G, Molina TJ, Ferroni A, Leruez-Ville M, Lortholary O, Jamet A, Eloit M** (2023). Circovirus Hepatitis Infection in Heart-Lung Transplant Patient, France. *Emerg Infect Dis* **29**(2):286–93.

6. **Hamelin B, Pérot P, Pichler I, Haslbauer JD, Hardy D, Hing D, Loulizi S, Regnault B, Pieters A, Heijnen I, Berkemeier C, Mancuso M, Kufner V, Willi N, Jamet A, Dheilly N, Eloit M, Recher M, Huber M, Mertz KD** (2024). Circovirus Hepatitis in Immunocompromised Patient, Switzerland. *Emerg Infect Dis* **30**(10):2140–4.
7. **Li Y, Zhang P, Ye M, Tian R-R, Li N, Le Cao, Ma Y, Liu F-L, Zheng Y-T, Zhang C** (2023). Novel Circovirus in Blood from Intravenous Drug Users, Yunnan, China. *Emerg Infect Dis* **29**(5):1015–9.
8. **Xu A, Zhang M, Chen X, Wan Z, Zhao Y, Wang J-H, Zhang C** (2024). A duplex HiFi-LAMP assay for screening of two novel human circoviruses HCirV-1 and HCirV-2. *BMC Infect Dis* **24**(1):1388.
9. **Pérot P, Da Rocha N, Farcet MR, Kreil TR, Eloit M** (2024). Human Circovirus is not detected in plasma pools for fractionation. *Transfusion* **64**(1):16–8.
10. **Wu S, Yip CC-Y, Situ J, Li Z, Ho SS-F, Cai J, Poon JH-C, Chew NF-S, Ip JD, Chung TW-H, Chiu KH-Y, Zhang AJ, Shun EH-K, Tsoi JY-H, Teng JL-L, Lung DC, To KK-W, Cheng VC-C, Ng IO-L, Yuen K-Y, Sridhar S** (2024). Human Circovirus in Patients with Hepatitis, Hong Kong. *Emerg Infect Dis* **30**(12):2521–31.