



Empfehlung der ZKBS
**zur Risikobewertung des *Chimpanzee hepatitis B virus* (ChHBV) als Spender-
oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten**
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Das *Chimpanzee hepatitis B virus* (ChHBV) gehört zur Familie der *Hepadnaviridae*. Das Genom von ChHBV besteht aus einer partiell doppelsträngigen DNA mit einer Gesamtlänge von ca. 3,2 kb [1 - 4].

Bereits in den 1970er Jahren wurden natürliche Infektionen mit Hepadnaviren bei Schimpansen beschrieben [5]; jedoch ging man zunächst davon aus, dass es sich bei diesen Fällen um Infektionen mit HBV handelt. Erst mit zunehmender Verfügbarkeit genomischer Nukleotidsequenzen von Hepadnaviren nicht-humaner Primaten und einem Vergleich dieser Sequenzen mit den bekannten HBV-Genotypen wurde die Existenz eines Schimpansen-spezifischen Hepadnavirus erkannt [1 - 3]. Dabei ergab die Sequenzierung des vollständigen viralen Genoms, dass ChHBV am nächsten mit dem *Gorilla hepatitis B virus* (GoHBV) verwandt ist (Nukleotidsequenzhomologie ca. 94 - 95 %) [6]; es besteht jedoch auch eine enge Verwandtschaft zu HBV (Nukleotidsequenzhomologie zu den humanen HBV-Genotypen A – F ca. 86 – 91 %) [1 – 3]. Darüber hinaus sind die Genome von ChHBV und HBV in ihrem Aufbau identisch [1 - 4].

Das Vorkommen von ChHBV beschränkt sich (mit Ausnahme von Zoos oder anderen Tierhaltungseinrichtungen) vermutlich auf Westafrika, das mittlere Zentralafrika und Ostafrika, die natürlichen Verbreitungsgebiete der Schimpansen. Studien zur Seroprävalenz ergaben, dass ca. 42 - 50 % der Tiere Antikörper gegen HBsAg besitzen [7, 8]. Ähnlich wie bei HBV kann die Infektion mit ChHBV auch chronisch verlaufen [1] und mit erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werten im Serum assoziiert sein [2]. Während in einer Studie von Makuwa *et al.* bei infizierten Tieren keine klinische Symptomatik festgestellt werden konnte [9], wurden in einer anderen Studie histologische Anzeichen einer chronisch persistierenden Hepatitis bei einem Teil der infizierten Tiere gefunden [5].

Über das Wirtsspektrum von ChHBV liegen bislang nur wenige Informationen vor. Für HBV ist bekannt, dass das Virus neben dem Menschen auch Schimpansen und andere nicht-humane Primaten infizieren kann [9, 10]. Darüber hinaus scheinen Hepadnaviren von nicht-humanen Primaten ebenfalls nicht strikt speziesspezifisch zu sein, so können beispielsweise Schimpansen experimentell mit dem *Gibbon hepatitis B virus* (GiHBV) infiziert werden [11]. In der Literatur ist bislang kein Fall einer Übertragung eines Hepadnavirus von nicht-humanen Primaten auf den Menschen beschrieben. Sa-nguanmoo *et al.* konnten jedoch zeigen, dass uPA/SCID-Mäuse, deren Leber zu ca. 70 % durch humane Hepatozyten ersetzt wurde, mit dem *Orangutan hepatitis B virus* (OuHBV) infiziert werden können und dass das Virus in den Hepatozyten repliziert [12]. Somit ist nicht auszuschließen, dass Hepadnaviren von nicht-humanen Primaten, und damit möglicherweise auch ChHBV, den Menschen infizieren können. Ob eine Impfung gegen HBV auch einen Immunschutz gegen ChHBV verleiht, ist nicht bekannt. HBV wird parenteral übertragen; neben der horizontalen Übertragung durch Blut oder andere Körperflüssigkeiten spielt auch die vertikale, perinatale Transmission eine große Rolle. Ob die

Übertragungswege von ChHBV von den HBV-Übertragungswegen abweichen, ist nicht bekannt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass ChHBV ähnlich wie HBV auch vertikal übertragen werden kann [5]. Bei keinem der Hepadnaviren von nicht-humanen Primaten wurden bislang Hinweise auf eine Luftübertragung gefunden.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i.V.m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das *Chimpanzee hepatitis B virus* (ChHBV) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten zunächst der **Risikogruppe 3**** zugeordnet.

Begründung

Das *Chimpanzee hepatitis B virus* (ChHBV) besitzt vermutlich ein breites Wirtsspektrum, welches neben Schimpansen möglicherweise auch andere nicht-humane Primaten und den Menschen einschließt. Die Infektion mit dem Virus kann zu einer Hepatitis führen. Ob eine Impfung gegen HBV auch einen Immunschutz gegen ChHBV verleiht und ob die antiviralen Therapeutika gegen HBV auch gegen ChHBV wirksam sind, ist nicht bekannt. Die Übertragungswege von ChHBV sind noch unbekannt, vermutlich wird das Virus jedoch ähnlich wie HBV parenteral übertragen.

Literatur

1. Hu, X., Margolis, H.S., Purcell, R.H., Ebert, J., and Robertson, B.H. (2000). Identification of hepatitis B virus indigenous to chimpanzees. *PNAS* **97**:1661-1664.
2. Takahashi, K., Brotman, B., Usuda, S., Mishiro, S., and Prince, A.M. (2000). Full-genome sequence analyses of hepatitis B virus (HBV) strains recovered from chimpanzees infected in the wild: implications for an origin of HBV. *Virology* **267**:58-64.
3. MacDonald, D.M., Holmes, E.C., Lewis, J.C., and Simmonds, P. (2000). Detection of hepatitis B virus infection in wild-born chimpanzees (*Pan troglodytes verus*): phylogenetic relationships with human and other primate genotypes. *J Virol* **74**:4253-4257.
4. Vaudin, M., Wolstenholme, A.J., Tsiquaye, K.N., Zuckerman, A.J., and Harrison, T.J. (1988). The complete nucleotide sequence of the genome of a hepatitis B virus isolated from a naturally infected chimpanzee. *J Gen Virol* **69**:1383-1389.
5. Zuckerman, A.J., Thornton, A., Howard, C.R., Tsiquaye, K.N., Jones, D.M., and Brambell, M.R. (1978). Hepatitis B outbreak among chimpanzees at the London Zoo. *Lancet* **2**:652-654.
6. Njouom, R., Mba, S.A.S., Nerrienet, E., Foupouapouognigni, Y., and Rousset, D. (2010). Detection and characterization of hepatitis B virus strains from wild-caught gorillas and chimpanzees in Cameroon, Central Africa. *Infect Genet Evol* **10**:790-796.
7. Lander, J.J., Holland, P.V., Alter, H.J., Chanock, R.M., and Purcell, R.H. (1972). Antibody to hepatitis-associated antigen. Frequency and pattern of response as detected by radio-immunoprecipitation. *J Am Med Assoc* **220**:1079-1082.
8. Makuwa, M., Souquière, S., Telfer, P., Leroy, E., Bourry, O., Rouquet, P., Clifford, S., Wickings, E.J., Roques, P., and Simon, F. (2003). Occurrence of hepatitis viruses in wild-born non-human primates: a 3 year (1998-2001) epidemiological survey. *J Med Primatol* **32**:307-314.
9. Alter, H.J., Purcell, R.H., Gerin, J.L., London, W.T., Kaplan, P.M., McAuliffe, V.J., Wagner, J., and Holland, P.V. (1977). Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. *Infect Immun* **16**:928-933.

10. Bancroft, W.H., Snitbhan, R., Scott, R.M., Tingpalapong, M., Watson, W.T., Tanticharoenyos, P., Karwacki, J.J., and Srimarut, S. (1977). Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* **135**:79-85.
11. Mimms, L.T., Solomon, L.R., Ebert, J.W., and Fields, H. (1993). Unique preS sequence in a gibbon-derived hepatitis B virus variant. *Biochem Biophys Res Commun* **195**:186-191.
12. Sa-nguanmoo, P., Tanaka, Y., Ratanakorn, P., Sugiyama, M., Murakami, S., Payungporn, S., Sommanustweechai, A., Mizokami, M., and Poovorawan, Y. (2011). Cross-species transmission of gibbon and orang-utan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res* **158**:209-215.