



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Empfehlung der ZKBS

zur Risikobewertung des *Gibbon hepatitis B virus* (GiHBV) als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

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

Nachdem es bereits seit den 1970er Jahren Berichte über Infektionen mit Varianten des *Hepatitis B virus* (HBV) bei wildlebenden Gibbons gab [2, 3], wurde erstmalig 1996 ein HBV-Isolat aus einem Weißhandgibbon (*Hylobates lar*) mit einer natürlich erworbenen chronischen Hepatitis vollständig sequenziert und postuliert, dass es sich um einen neuen Genotyp handelt [1]. Die phylogenetische Analyse des Genoms ergab, dass GiHBV am nächsten mit dem *Chimpanzee hepatitis B virus* (ChHBV) verwandt ist (Nukleotidsequenzhomologie 90,3 %) [1], welches gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV in die Risikogruppe 3** eingestuft ist. Es besteht jedoch auch eine enge Verwandtschaft zu HBV (Nukleotidsequenzhomologie zu den Genotypen A - F ca. 86 - 90 %) [1]. Darüber hinaus sind die Genome von GiHBV und HBV in ihrem Aufbau identisch [1].

Das Vorkommen von GiHBV beschränkt sich (mit Ausnahme von Zoologischen Gärten oder anderen Tierhaltungseinrichtungen) vermutlich auf Südostasien, das natürliche Verbreitungsgebiet der Gibbons. Studien zur Seroprävalenz bei wildlebenden Gibbons ergaben, dass 39 - 46 % der Tiere Antikörper gegen HBsAg oder HBcAg besitzen [4, 5]. Ähnlich wie bei HBV kann die Infektion mit GiHBV auch chronisch verlaufen [1, 4, 6]. Während die Infektion bei einem Teil der Tiere asymptomatisch bleibt [6], weisen 25 - 60 % der infizierten Gibbons erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte im Vergleich zu nicht-infizierten Tieren auf, was auf eine Erkrankung der Leber bei diesen Tieren hindeutet [4, 7].

Über das Wirtsspektrum von GiHBV liegen bislang nur wenige Informationen vor. Für HBV ist bekannt, dass das Virus neben dem Menschen auch nicht-humane Primaten, wie beispielsweise Gibbons und Schimpansen infizieren kann [8, 9]. Darüber hinaus scheinen Hepadnaviren von nicht-humanen Primaten ebenfalls nicht strikt spezies-spezifisch zu sein, so können beispielsweise Schimpansen experimentell mit GiHBV infiziert werden, wobei die infizierten Tiere eine Hepatitis entwickeln [1, 3]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass der Grad der Verwandtschaft von Hepadnaviren nicht-humaner Primaten möglicherweise stärker von der geographischen Zuordnung als von der Primatenspezies abhängt, was ebenfalls für einen breiteren Wirtsbereich spricht [7, 10]. In der Literatur ist bislang kein Fall einer Übertragung eines Hepadnavirus von nicht-humanen Primaten auf den Menschen beschrieben. Sanguanmoo *et al.* konnten jedoch zeigen, dass uPA/SCID-Mäuse, deren Leber zu ca. 70 % durch humane Hepatozyten ersetzt wurde, mit GiHBV infiziert werden können und dass das Virus in den humanen Hepatozyten repliziert [11]. Somit ist nicht auszuschließen, dass auch der Mensch von GiHBV infiziert werden kann. Ob eine Impfung gegen HBV auch einen Immunschutz gegen GiHBV 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. Die Übertragung von GiHBV erfolgt vermutlich auf ähnliche Weise. So wurde das Virus im Serum

und im Speichel infizierter Tiere nachgewiesen, zudem gibt es Hinweise auf eine vertikale Übertragung [4]. 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 *Gibbon hepatitis B virus* (GiHBV) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3**** zugeordnet.

Begründung

Das *Gibbon hepatitis B virus* (GiHBV) besitzt vermutlich ein breites Wirtsspektrum, welches neben Gibbons 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 GiHBV verleiht und ob die antiviralen Therapeutika gegen HBV auch gegen GiHBV wirksam sind, ist nicht bekannt. Das Virus wird vermutlich ähnlich wie HBV parenteral übertragen.

Literatur

1. Norder, H., Ebert, J.W., Fields, H.A., Mushahwar, I.K., and Magnius, L.O. (1996). Complete sequencing of a gibbon hepatitis B virus genome reveals a unique genotype distantly related to the chimpanzee hepatitis B virus. *Virology* **218**:214-223.
2. Couroucé, A.M., Drouet, J., and Muller, J.Y. (1976). HBs antigen subtypes. In: *Bibliotheca Haematologica* (Couroucé, A.M., Holland, P.V., Muller, J.Y., and Soulier, J.P., Eds). Vol. 42, pp. 89-127. Karger, Basel.
3. 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.
4. Noppornpanth, S., Haagmans, B.L., Bhattarakosol, P., Ratanakorn, P., Niesters, H.G., Osterhaus, A.D., and Poovorawan, Y. (2003). Molecular epidemiology of gibbon hepatitis B virus transmission. *J Gen Virol* **84**:147-155.
5. Sall, A.A., Starkman, S., Reynes, J.M., Lay, S., Nhim, T., Hunt, M., Marx, N., and Simmonds, P. (2005). Frequent infection of *Hylobates pileatus* (pileated gibbon) with species-associated variants of hepatitis B virus in Cambodia. *J Gen Virol* **86**:333-337.
6. Lanford, R.E., Chavez, D., Rico-Hesse, R., and Mootnick, A. (2000). Hepadnavirus infection in captive gibbons. *J Virol* **74**:2955-2959.
7. Sa-nguanmoo, P., Thongmee, C., Ratanakorn, P., Pattanarangsarn, R., Boonyarittichakij, R., Chodapisitkul, S., Theamboonlers, A., Tangkijvanich, P., and Poovorawan, Y. (2008). Prevalence, whole genome characterization and phylogenetic analysis of hepatitis B virus in captive orangutan and gibbon. *J Med Primatol* **37**:277-289.
8. 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.
9. 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.
10. Starkman, S.E., MacDonald, D.M., Lewis, J.C., Holmes, E.C., and Simmonds, P. (2003). Geographic and species association of hepatitis B virus genotypes in non-human primates. *Virology* **314**:381-393.
11. 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.