



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Empfehlung der ZKBS

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

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

Im Jahre 2000 wurde erstmalig eine Variante des *Hepatitis B virus* (HBV) im Serum eines Westlichen Flachlandgorillas (*Gorilla gorilla gorilla*) nachgewiesen und vollständig sequenziert [1]. Die phylogenetische Analyse des Genoms ergab, dass GoHBV am nächsten mit dem *Chimpanzee hepatitis B virus* (ChHBV) verwandt ist (Nukleotidsequenzhomologie 94 - 95 %) [1, 2], welches gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV in die Risikogruppe 3** eingestuft ist. Aufgrund der engen Verwandtschaft zwischen beiden Viren wurde postuliert, dass es sich bei GoHBV um einen Sub-Genotyp von ChHBV handelt [2]. Darüber hinaus besteht auch eine enge Verwandtschaft zwischen GoHBV und HBV, wobei die genetische Divergenz (bezogen auf das gesamte Genom) jedoch > 8 % beträgt [2].

Das Vorkommen von GoHBV beschränkt sich (mit Ausnahme von Zoologischen Gärten oder anderen Tierhaltungseinrichtungen) vermutlich auf Zentralafrika, das natürliche Verbreitungsgebiet der Gorillas. Studien zur Seroprävalenz ergaben, dass 11,5 % der Tiere Antikörper gegen HBsAg und 21 % der Tiere Antikörper gegen HBcAg besitzen [2, 3]. Virale DNA wurde bei 11,5 - 18 % der Gorillas nachgewiesen [2, 4]. Eine Studie von Makuwa *et al.* konnte zeigen, dass die mit GoHBV infizierten Gorillas keine erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werte im Serum aufwiesen [3]. Im Gegensatz dazu wurden bei einigen Schimpansen, die mit dem eng verwandten ChHBV infiziert waren, histologische Anzeichen einer chronisch persistierenden Hepatitis gefunden [5].

Über das Wirtsspektrum von GoHBV 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 [6, 7]. Darüber hinaus scheinen Hepadnaviren von nicht-humanen Primaten ebenfalls nicht strikt spezies-spezifisch zu sein, so gibt es Hinweise auf rekombinative Ereignisse zwischen GoHBV und ChHBV [4]. 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) und dem *Gibbon hepatitis B virus* (GiHBV) infiziert werden können und dass die Viren in den humanen Hepatozyten replizieren [8]. Somit ist nicht auszuschließen, dass Hepadnaviren von nicht-humanen Primaten, und damit möglicherweise auch GoHBV, den Menschen infizieren können. Ob eine Impfung gegen HBV auch einen Immunschutz gegen GoHBV 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 GoHBV von den HBV-Übertragungswegen abweichen, ist nicht bekannt. 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 *Gorilla hepatitis B virus* (GoHBV) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3**** zugeordnet.

Begründung

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

Literatur

1. Grethe, S., Heckel, J.O., Rietschel, W., and Hufert, F.T. (2000). Molecular epidemiology of hepatitis B virus variants in non-human primates. *J Virol* **74**:5377-5381.
2. Njouom, R., Mba, S.A., 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.
3. Makuwa, M., Souquière, S., Telfer, P., Bourry, O., Rouquet, P., Kazanji, M., Roques, P., and Simon, F. (2006). Hepatitis viruses in non-human primates. *J Med Primatol* **35**:384-387.
4. Lyons, S., Sharp, C., LeBreton, M., Djoko, C.F., Kiyang, J.A., Lankester, F., Bibila, T.G., Tamoufé, U., Fair, J., Wolfe, N.D., and Simmonds, P. (2012). Species association of hepatitis B virus (HBV) in non-human apes; evidence for recombination between gorilla and chimpanzee variants. *PLoS One* **7**:e33430.
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. 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.
7. 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.
8. 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 orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res* **158**:209-215.