



Empfehlung der ZKBS

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

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

OuHBV wurde erstmalig 1999 bei Orang-Utans in einer Wiederansiedlungsstation in Indonesien beschrieben [2]. Eine Sequenzierung des S-Gens ergab, dass OuHBV am nächsten mit dem *Gibbon hepatitis B virus* (GiHBV) verwandt ist (Nukleotidsequenzhomologie 92,6 %); es besteht jedoch auch eine enge Verwandtschaft zu HBV (Nukleotidsequenzhomologie zu den Genotypen A – F ca. 84 – 90 %) [1, 2]. Darüber hinaus sind sich die Genome von OuHBV und HBV in ihrem Aufbau sehr ähnlich [3].

Das Vorkommen von OuHBV beschränkt sich (mit Ausnahme von Zoologischen Gärten oder anderen Tierhaltungseinrichtungen) vermutlich auf Borneo und Sumatra, die natürlichen Verbreitungsgebiete der Orang-Utans. Studien zur Seroprävalenz ergaben, dass 40 - 75 % der Tiere Antikörper gegen HBsAg besitzen [1]. Virale DNA wurde bei ca. 6 - 13 % der Orang-Utans nachgewiesen [1, 2]. Ähnlich wie bei HBV kann die Infektion mit OuHBV auch chronisch verlaufen [1]. Eine Studie von Warren *et al.* konnte jedoch zeigen, dass die Mehrheit der mit OuHBV infizierten Orang-Utans (11 von 12 Tieren) keine erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte im Serum aufwies, lediglich bei einem Tier mit einer frischen Infektion war dies der Fall [2]. Zudem zeigte die Leber eines infizierten Tieres histologisch keine Anzeichen einer OuHBV-bedingten Pathologie [2]. Im Gegensatz dazu wiesen ca. 60 % der Gibbons, die mit dem eng verwandten GiHBV infiziert waren, erhöhte ALT-Werte im Vergleich zu nicht-infizierten Tieren auf [4].

Über das Wirtsspektrum von OuHBV 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 [5, 6]. Darüber hinaus scheinen Hepadnaviren von nicht-humanen Primaten ebenfalls nicht strikt speziesspezifisch zu sein, so können beispielsweise Schimpansen experimentell mit GiHBV infiziert werden [7]. 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 OuHBV infiziert werden können und dass das Virus in den Hepatozyten repliziert [8]. Somit ist nicht auszuschließen, dass auch der Mensch von OuHBV infiziert werden könnte. Ob eine Impfung gegen HBV auch einen Immunschutz gegen OuHBV 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 OuHBV von den HBV-Übertragungswegen abweichen, ist nicht bekannt. Für das eng verwandte GiHBV gibt es Hinweise darauf, dass das Virus ähnlich wie HBV auch vertikal übertragen werden kann [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 *Orangutan hepatitis B virus* (OuHBV) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten zunächst der **Risikogruppe 3**** zugeordnet.

Begründung

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

Literatur

1. Sa-nguanmoo, P., Thongmee, C., Ratanakorn, P., Pattanarangsarn, R., Boonyarittichaikij, 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.
2. Warren, K.S., Heeney, J.L., Swan, R.A., Heriyanto, and Verschoor, E.J. (1999). A new group of hepadnaviruses naturally infecting orangutans (*Pongo pygmaeus*). *J Virol* **73**:7860-7865.
3. Verschoor, E.J., Warren, K.S., Langenhuijzen, S., Heriyanto, Swan, R.A., and Heeney, J.L. (2001). Analysis of two genomic variants of orang-utan hepadnavirus and their relationship to other primate hepatitis B-like viruses. *J Gen Virol* **82**:893-897.
4. Noppornpanth, S., Haagsmans, 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. 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.
6. 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.
7. 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.
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.