



Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung humaner Adeno-assoziiierter Viren

Adeno-assoziierte Viren (AAV) lassen sich sowohl aus Säugetieren als auch aus Vögeln isolieren. Sie gehören als Untergruppe der defekten Viren (Dependoviren) zur Familie der Parvoviren und enthalten als Genom einzelsträngige DNA beider Polaritäten. Sie benötigen für eine produktive (lytische) Infektion Helferfunktionen, die von Helferviren (Adenovirus, Herpes simplex Virus Typ I und Typ II, Cytomegalovirus oder humanes Herpesvirus-6) zur Verfügung gestellt werden. In Abwesenheit dieser Helferfunktionen in den Zielzellen wird eine Zelle zwar von AAV infiziert, ruht aber als spezifisch integriertes Genom in dieser Zelle (latente Infektion). Die Integration zeigt keinen Effekt auf Zell-Wachstum oder Morphologie. Das latente Virus ist durch Überinfektion mit Adenoviren oder Herpesviren wieder mobilisierbar (1, 2).

AAV kommen bei Tieren und Menschen weit verbreitet vor. Obwohl 80 – 90 % der Erwachsenen seropositiv für humane AAV der Serotypen 2, 3, und 5 sind, wurden keine durch diese Infektionen hervorgerufenen Krankheiten festgestellt. Auch bei Tieren sind durch AAV verursachte Erkrankungen nicht bekannt. AAV-1 und AAV-4 werden als Affen-Viren betrachtet, da sie aus Affen isoliert wurden. Sie sind in der Lage humane Zellen *in vitro* zu infizieren, aber sie wurden weder bislang beim Menschen isoliert noch werden beim Menschen Antikörper spezifisch gegen diese Serotypen gefunden. Das natürliche Vorkommen von AAV-6 ist unklar. Es wurde als Kontamination eines Laborbestands von Adenoviren isoliert und könnte durch Rekombination zwischen AAV-1 und AAV-2 entstanden sein (3).

Parvoviren mit Ausnahme der speziell genannten Spezies werden gemäß § 5 Absatz 2 in Verbindung mit Anhang I Teil B Nr. 1 GenTSV der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Zu den speziell genannten Parvoviren zählen die humanen Adeno-assoziierten Viren AAV-2, -3 und -5, die der **Risikogruppe 1** zugeordnet werden. Diese Risikobewertung wird in der gemäß § 5 Absatz 6 GenTSV vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichten Liste risikobewerteter Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten aufgeführt.

AAV-2, -3, und -5 kommen weit verbreitet vor, eine durch diese Infektion hervorgerufene Erkrankung ist nicht bekannt. Durch AAV-1 -4 und -6 hervorgerufene Erkrankungen sind bislang auch nicht bekannt, da aber natürliche Infektionen beim Menschen nicht vorkommen, kann bei diesen Serotypen nicht gesichert von einer Apathogenität ausgegangen werden. Die ZKBS empfiehlt daher gemäß § 5 Absatz 2 in Verbindung mit Anhang I Teil B Nr. 1 GenTSV folgende Einstufung:

AAV-2, AAV-3, und AAV-5:	Risikogruppe 1
AAV-1, AAV-4 und AAV-6:	Risikogruppe 2

Literatur:

1. **Grimm, D. (2000).** Adeno-associated (AAV) serotypes as vectors for human gene therapy. Res. Adv. in Virology, 1: p. 91 – 114.
2. **Berns, K.I., and Giraud, C. (1996).** Biology of Adeno-associated virus. Current. Top. Microbiol. Immunol. 218: p. 1 – 23.
3. **Xiao W, Chirmule N, Berta SC, McCullough B, Gao G, Wilson JM. (1999).** Gene therapy vectors based on adeno-associated virus type 1. J. Virol. 73: p.3994-4003