

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des
Variiegated squirrel 1 bornavirus
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Das *Variiegated squirrel 1 bornavirus* (*Bunthörnchen Bornavirus 1*, VSBV-1) ist ein erst kürzlich entdeckter Vertreter der Familie der *Bornaviridae*, der zoonotisches Potenzial besitzt. Das lineare Genom besteht aus einem einzelsträngigen RNA-Segment negativer Polarität mit einer Gesamtlänge von ca. 8,8 kb [1]. Das Virus repliziert im Zellkern.

Zwischen den Jahren 2011 und 2013 erkrankten sukzessiv drei Bunthörnchen-Züchter in Sachsen-Anhalt (Deutschland) an einer schweren, progressiven (Meningo-)Enzephalitis mit, in allen Fällen, ähnlichen Symptomen einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems (Fieber, Schüttelfrost, progressive psychomotorische Verlangsamung, Verwirrtheit, unsicherer Gang, Schüttelkrämpfe, Ophthalmoplegie). Bei allen drei Patienten trat zudem eine beidseitige, tiefe Beinvenen-Thrombose auf, welche bei zwei der Patienten zu einer Lungenembolie führte. Die Ursache für die Thrombose ist bis heute unklar. Untersuchungen deuteten auf eine unbekannte Virusinfektion hin und die Patienten erhielten eine breite antiinfektiöse Chemotherapie. Sie fielen dennoch ins Koma und verstarben zwei bis vier Monate nach Auftreten der ersten klinischen Symptome. Alle drei Patienten waren älter als 60 Jahre und hatten (alterstypische) Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes und Übergewicht, die sie möglicherweise für die Virusinfektion prädisponierten [1].

In einer Metagenomanalyse konnte durch das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) bei einem aus der Zucht der Betroffenen stammenden Bunthörnchen (*Sciurus variegatoides*) und in Gehirnbioptaten aller drei verstorbenen Züchter eine übereinstimmende Gensequenz identifiziert werden, die auf das Vorkommen eines neuartigen Bornavirus hindeutete [1]. Per *deep sequencing* wurde das Genom identifiziert. Die Annotation ergab den typischen Aufbau eines Bornavirus-Genoms, mit Genen, die für die Proteine N, X, P, M, G und L kodieren.

Phylogenetische Analysen zeigten, dass dieses Virus eine Abstammungslinie bildet, die von den bisher bekannten Bornavirus-Spezies getrennt ist, und dass es mit einer Nukleotidsequenzhomologie von 67,6 % – 81,7 % am nächsten mit dem *Mammalian 1 bornavirus* (insbesondere mit dem des Pferdes) verwandt ist. Bornaviren von Vögeln und Reptilien weisen hingegen eine geringere genetische Verwandtschaft zu VSBV-1 auf. Klassische Bornaviren sind in Zentraleuropa seit Jahrhunderten als Auslöser von Erkrankungen mit zentralnervöser Symptomatik bei verschiedenen Säugetieren bekannt. Diese führen in 90 % der Fälle zum Tod [2]. Ob diese Bornaviren beim Menschen zu neuropsychiatrischen Symptomen, der sogenannten „humanen Bornakrankheit“, führen, wird kontrovers diskutiert [3-6]. Aufgrund der entfernten Verwandtschaft mit den bisher beschriebenen Bornaviren wurde vorgeschlagen, VSBV-1 als eine neue Spezies zu klassifizieren [1].

Im Januar 2016 wurde vom FLI mitgeteilt, dass weitere infizierte Tiere in Deutschland in Zoos und bei privaten Haltern identifiziert werden konnten, darunter auch Arten der Schönhörnchen (*Callosciurinae*) [7; 8]. Ob VSBV-1 in weiteren Tierarten vorkommt ist nicht bekannt. Ebenso ist unklar, ob sich die Tiere bereits in ihrer Heimat Lateinamerika oder erst in Deutschland angesteckt haben. Die mit VSBV-1 infizierten Hörnchen zeigen keine Krankheitssymptome.

Die Übertragungswege von VSBV-1 sind unbekannt. Hohe Mengen von VSBV-1-RNA wurden in verschiedenen Organen der Hörnchen nachgewiesen, wie im Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz und Kolon sowie im Oropharynx und im Speichel. Geringe virale RNA-Mengen wurden hingegen im Blut und der Brusthöhlenflüssigkeit detektiert [1]. Das Virus könnte somit, wie für andere Bornaviren bereits gezeigt, über verschiedene Ausscheidungen von den infizierten

Hörnchen abgegeben werden [9]. Zwischen den Hörnchen könnte eine Übertragung über den olfaktorischen Weg erfolgen, möglicherweise über Speichel- und Nasensekrete infizierter Tiere, wie für das *Mammalian 1- und 2 bornavirus* vermutet; möglicherweise auch fäkal-oral, wie für aviäre Bornaviren vermutet [5]. Eine Übertragung durch das Einatmen virushaltigen Staubes ist ebenfalls nicht auszuschließen.

Die zoonotische Übertragung auf den Menschen erfolgt am wahrscheinlichsten durch Kratz- und Bissverletzungen [1; 7; 8]. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind nicht bekannt und auch nicht als wahrscheinlich anzusehen, da das Virus im Menschen vor allem das zentrale Nervensystem infiziert [1]. Da die Ursache für eine (Meningo-)Enzephalitis in 40 – 70 % der Fälle ungeklärt bleibt [10], ist nicht auszuschließen, dass weltweit bereits weitere humane VSBV-1 Infektionen auftraten.

Die exotischen Hörnchen sind in Deutschland nicht endemisch, sie sind aber beliebte Haustiere, welche oft nach Europa und in andere Regionen der Welt importiert werden. Es ist weder eine spezifische Behandlung noch eine Impfung verfügbar.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das *Variegated squirrel 1 bornavirus* (VSBV-1) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Begründung

Das *Variegated squirrel 1 bornavirus* infiziert Bunt- und Schönhörnchen und möglicherweise auch weitere Tierarten. Die Infektion bleibt in Hörnchen symptomlos. VSBV-1 kann auf den Menschen übertragen werden und schwere Enzephalitiden auslösen, die in den drei bislang publizierten Fällen tödlich endeten. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bisher nicht beschrieben. Der Weg der Übertragung von VSBV-1 zwischen den Hörnchen ist unbekannt.

Literatur

1. Hoffmann B, Tappe D, Höpe D et al. (2015). A variegated squirrel bornavirus associated with fatal human encephalitis. *N Engl J Med* **373**:154-61.
2. Herden C, Briese T, Lipkin WI, Richt JA (2013). Bornaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2013**:1124-50.
3. Kinnunen PM, Palva A, Vaeheri A, Vapalahti O (2013). Epidemiology and host spectrum of borna disease virus infections. *J Gen Virol* **94**:247-62.
4. Robert Koch-Institut (2007): Hintergrund zur Einstellung der Bornavirus-Forschung im Robert Koch-Institut; http://www.rki.de/DE/Content/Forsch/Forschungsschwerpunkte/NeueRisiken/NeuartigeErreger/Einstellung_Projekt_Bornavirus.html
5. Lipkin WI, Briese T, Hornig M (2011). Borna disease virus-Fact and fantasy. *Virus Res* **162**:162-72.
6. Hornig M, Briese T, Licinio J et al. (2012). Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry* **17**:486-93.
7. Friedrich-Loeffler-Institut (2016). Kurznachricht: *Weitere Fälle von Bunthörnchen-Bornavirus 1 festgestellt*.
8. Friedrich-Loeffler-Institut (2016). Steckbrief: *Variegated squirrel 1 bornavirus (VSBV-1)*.

9. **Rubbenstroth D, Schmidt V, Rinder M, Legler M, Twietmeyer S, Schwemmer P et al. (2016).** Phylogenetic analysis supports horizontal transmission as a driving force of the spread of avian bornaviruses. *PLoS ONE* **11**:e0160936.
10. **Gelfand JM, Genrich G, Green AJ, Tihan T & Cree BAC (2015).** Encephalitis of unclear origin diagnosed by brain biopsy a diagnostic challenge *JAMA Neurol* **72**:66-72.