

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des *Lloviu cuevavirus*
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Das *Lloviu cuevavirus* (LLOV) gehört zur Familie der *Filoviridae*. Innerhalb dieser Familie ist es die einzige Spezies des neu geschaffenen Genus *Cuevavirus*. Seine Nukleotidsequenz stimmt mit denen der zwei anderen Filovirus-Genera *Ebolavirus* und *Marburgvirus* zu ~47 % bzw. ~42 % überein. LLOV hat ein lineares, einzelsträngiges RNA-Genom negativer Polarität mit einer für Filoviren typischen Genomorganisation [1].

LLOV-RNA wurde aus Proben der Lunge, Leber und Milz toter Fledermäuse der Spezies *Miniopterus schreibersii* isoliert, welche nach einem Massensterben dieser Art im Jahr 2002 in Nordspanien entnommen wurden. Die Kadaver der infizierten Fledermäuse wiesen Anzeichen einer viralen Pneumonie auf. Weitere Symptome sind nicht bekannt. Aus den entnommenen Proben konnte kein infektiöses Material für den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen LLOV-Infektion und dem Fledermaussterben gewonnen werden. Dennoch ist ein solcher wahrscheinlich, da LLOV-RNA in allen getesteten toten *M. schreibersii* aus zwei unterschiedlichen Regionen nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz hierzu wurden bei keiner der zu einem späteren Zeitpunkt gefangenen ~1300 gesunden Fledermäuse von 29 unterschiedlichen Spezies, inklusive *M. schreibersii*, Hinweise auf Filovirus-RNA gefunden. Ein ähnliches Massensterben von *M. schreibersii* wurde zur gleichen Zeit außerdem in Frankreich und Portugal beobachtet [1].

Da das infektiöse Virus bisher nicht isoliert werden konnte, liegen nur begrenzt Daten zu seinen Eigenschaften vor. So ist der Übertragungsweg von LLOV bisher nicht erforscht. Aufgrund der hohen Sequenzähnlichkeit zu anderen Filoviren wäre es allerdings möglich, dass LLOV wie diese mittels Körperflüssigkeiten übertragen wird. Ebenso sind das Wirtsspektrum und der Zelltropismus von LLOV bisher nicht beschrieben. In Studien mit pseudotypisierten *Vesicular stomatitis virus* (VSV)-Partikeln, welche das Transmembran-Glykoprotein von LLOV trugen, konnten jedoch Zellen des Menschen, der Grünen Meerkatze, des Schweins, des Hundes und mehrerer Fledermauspezies experimentell infiziert werden. Dieselben Zelllinien konnten auch von pseudotypisierten VSV mit dem Transmembran-Glykoprotein des *Zaire ebolavirus* (EBOV), *Reston ebolavirus* (RESTV) oder des Marburg virus (MARV) infiziert werden. Des Weiteren wurde für LLOV, wie auch für die anderen Filoviren, eine erhöhte Infektiosität bei Anwesenheit humaner C-Typ-Lektine auf der Zelloberfläche verzeichnet [2]. In weiteren Studien mit pseudotypisierten und chimären VSV wurde außerdem nachgewiesen, dass LLOV den Rezeptor NPC1 für den Zelleintritt benötigt, welcher auch den Zelleintritt von EBOV und MARV vermittelt und als universeller Filovirus-Rezeptor angesehen wird [3; 4]. Es ist demnach wahrscheinlich, dass LLOV einen ähnlichen Tropismus wie andere Filoviren besitzt, welcher menschliche Zellen mit einschließt.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das *Lloviu cuevavirus* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 4** zugeordnet.

Begründung

LLOV ist bisher unzureichend hinsichtlich seines Gefährdungspotenzials charakterisiert. Aufgrund seiner engen Verwandtschaft zu Viren mit erheblicher Pathogenität kann ein hohes Gefährdungspotenzial derzeit nicht ausgeschlossen werden.

Literatur

1. **Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, González F, Dopazo H, Molero F, Juste J, Quetglas J, Savji N, de la Cruz Martínez M, Herrera JE, Pizarro M, Hutchison SK, Echevarría JE, Lipkin WI, Tenorio A** (2011). Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* **7**(10):e1002304.
2. **Maruyama J, Miyamoto H, Kajihara M, Ogawa H, Maeda K, Sakoda Y, Yoshida R, Takada A** (2014). Characterization of the envelope glycoprotein of a novel filovirus, Lloviu virus. *J Virol.* **88**(1):99-109.
3. **Ng M, Ndungo E, Jangra RK, Cai Y, Postnikova E, Radoshitzky SR, Dye JM, Ramírez de Arellano E, Negredo A, Palacios G, Kuhn JH, Chandran K** (2014). Cell entry by a novel European filovirus requires host endosomal cysteine proteases and Niemann-Pick C1. *Virology* **468-470**:637-46.
4. **Hoffmann M, González Hernández M, Berger E, Marzi A, Pöhlmann S** (2016). The glycoproteins of all filovirus species use the same host factors for entry into bat and human cells but entry efficiency is species dependent. *PLoS One.* **11**(2):e0149651.