

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung der Thogotoviren
Jos virus, Batken virus und Bourbon virus
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Die Gattung *Thogotovirus* gehört zur Familie der *Orthomyxoviridae*. Der Gattung sind die beiden Spezies *Thogoto thogotovirus* und *Dhori thogotovirus* zugeordnet. Die Viren besitzen ein einzelsträngiges RNA-Genom negativer Polarität, das je nach Virus in sechs oder sieben Genomsegmente unterteilt ist. Den Viren ist gemeinsam, dass sie zumeist durch Zecken übertragen werden. Infektionen des Menschen sind für das Thogoto virus (THOV) und das Dhori virus (DHOV) beschrieben, wobei es sich bei den DHOV-Infektionen um Laborinfektionen handelte, bei denen die Übertragung durch Aerosole erfolgt war [1].

THOV und DHOV werden in der Liste der von der ZKBS bewerteten Spender- und Empfängerorganismen der Risikogruppe 2 zugeordnet. In den „Technischen Regeln für biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 462 – Einstufung von Viren in Risikogruppen“ werden DHOV und THOV sowie das ebenfalls der Spezies *Dhori thogotovirus* zugeordnete Batken virus (BATV) der Risikogruppe 2 zugeordnet [2].

Jos virus (JosV)

Das JosV wurde 1967 aus dem Serum von Kühen in Jos (Nigeria) [3] und später wiederholt aus Zecken aus Äthiopien, Guinea, der Zentralafrikanischen Republik, Nigeria, der Elfenbeinküste und dem Senegal isoliert. Die Prävalenz in Zecken in diesen Regionen beträgt 1 – 3 %. Erkrankungen der Rinder, aus deren Serum JosV isoliert wurde, sind nicht beschrieben. JosV ist letal für neugeborene Mäuse bei intraperitonealer oder intrazerebraler Inokulation. Es kann in etablierten Affen- und Hamsterzelllinien replizieren [4].

Das Genom von JosV besteht aus sechs Genomsegmenten, auf denen sieben *open reading frames* vorliegen. Vergleiche der Sequenzen des Nukleoprotein- und des PB1-Segmentes zeigen, dass es am engsten mit THOV-Isolaten verwandt ist. JosV wird der Spezies *Thogoto thogotovirus* zugeordnet [5]. Infektionen des Menschen sind nicht bekannt.

Batken virus (BATV)

Das BATV wurde zuerst in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts beschrieben. Es wurde in Batken (Kirgisistan) aus Zecken, die Schafe befallen hatten, sowie aus Stechmücken isoliert. Erkrankungen der Nutztiere, aus deren Serum BATV ebenfalls isoliert wurde, sind nicht beschrieben. Untersuchung von Seren aus der Region um Batken ergaben, dass Antikörper gegen BATV in 0,4 % der humanen Seren, 1,5 % der Seren von Rindern und in 1,0 % der Seren von Schafen nachweisbar sind [6].

BATV kann in Hühnerfibroblasten, humanen Embryofibroblasten, Entenfibroblasten und in Hamster- und Affenzelllinien replizieren. Ein zytopathischer Effekt wurde dabei nur für Hühnerfibroblasten beschrieben. Die Pathogenität von BATV wurde untersucht, indem BATV Versuchstieren intraperitoneal, intrazerebral oder subkutan verabreicht wurde. Dabei erwies sich BATV als potentiell letal für neugeborene und adulte Mäuse, adulte Hamster und drei Tage alte Hühnerküken. Für adulte Ratten, zwei Wochen alte Kaninchen und Meerschweinchen war es jedoch nicht pathogen [6]. Die Pathogenität von BATV hängt dabei davon ab, ob die Versuchstiere das Gen für das antivirale Protein Mx1 exprimieren. Nach intraperitonealer Infektion verstarben 80 % der BALB/c-Mäuse (Mx1-negativ), während alle A2G-Mäuse (Mx1-positiv) überlebten und keine Symptome einer Erkrankung zeigten.

BATV ist am engsten mit DHOV verwandt und wird der Spezies *Dhori thogotovirus* zugeordnet [7]. Die Aminosäuresequenz des Nukleoproteins ist zu 97 % bzw. 98 % und die des Glykoproteins zu 90 % bzw. 97 % mit der von verschiedenen DHOV-Isolaten identisch. Es sind keine symptomatischen Infektionen des Menschen bekannt.

Bourbon virus (BRBV)

Das BRBV trat zuerst 2014 auf, als ein immunkompetenter Mann aus Bourbon County (Kansas, USA) nach einem Zeckenstich erkrankte, wobei er an Fieber, Durchfall, Gliederschmerzen und Knochenmarkssuppression litt. Der Patient verstarb elf Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome. Tests auf das Hepatitis-B- und -C-Virus, *West Nile virus*, *Human immunodeficiency virus*, Heartland virus, *Ehrlichia* spp., *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp. und *Anaplasma phagocytophilum* sowie auf Rocky-Mountain-Fleckfieber, Tularämie, Brucellose, Babesiose und Q-Fieber fielen negativ aus.

Zwei weitere Erkrankungsfälle wurden beschrieben: Ein Patient aus Oklahoma (USA) erkrankte und war seropositiv für BRBV. Der Patient wurde wieder vollständig gesund [8]. Eine dritte, immunkompetente Patientin aus Missouri (USA) erkrankte ebenfalls nach einem Zeckenstich. Symptome der Erkrankung waren Leukopenie, Thrombozytopenie, Fieber, Ausschlag, Kopf- und Gliederschmerzen, Schwindel und Erbrechen. Im Laufe der Erkrankungen entwickelten sich Komplikationen an Knochenmark, Lunge und Leber, so dass die Patientin drei Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome verstarb [9]. Kontaktpersonen der Patienten erkrankten nicht.

Aus Blutproben des ersten Patienten konnten Viren isoliert werden, die einen zytopathischen Effekt auf Vero E6-Zellen hatten. Mithilfe von *partial-genomic high throughput sequencing* des Zellkulturüberstands wurde gezeigt, dass ein bis dahin unbekanntes Orthomyxovirus in den Proben vorlag, dessen Genomsequenz zu ca. 70 % mit der des DHOV übereinstimmt. Es ist am nächsten mit BATV und DHOV verwandt und wird demnach der Spezies *Dhori thogotovirus* zugeordnet [10].

BRBV repliziert effizient in verschiedenen Zeckenzellkulturen und etablierten humanen sowie Affen-, Krallenfrosch-, Hamster- und Entenzelllinien. In Stechmücken-Zelllinien kann BRBV nicht replizieren. Dies deutet darauf hin, dass das Virus möglicherweise primär von Zecken und nicht von Stechmücken übertragen wird. Für Mäuse ist BRBV bei intraperitonealer oder intracranealer Injektion apathogen. Die Mäuse bildeten jedoch Antikörper gegen BRBV [11].

BRBV wurde in verschiedenen Zeckenspezies aus dem mittleren Westen der USA nachgewiesen. Die Prävalenz variierte dabei unter den verschiedenen beprobten Zeckenspezies und den untersuchten Orten und betrug im Schnitt 0,03 % der untersuchten Zecken [8].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden das Jos virus und das Batken virus der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Das Bourbon virus wird der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Begründung

Bei JosV und BATV handelt es sich um Viren, die von Zecken übertragen werden und die im Tierversuch für verschiedene Tierarten pathogen sind. Humane Erkrankungen bzw. Erkrankungen von Tieren in der Natur sind nicht beschrieben. Aufgrund dieses geringen Gefährdungspotentials werden sie der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

BRBV ist ein ebenfalls durch Zecken übertragenes Virus, das beim Menschen Erkrankungen mit tödlichem Ausgang auslösen kann. Es ist bisher wenig charakterisiert. Aufgrund der Verwandtschaft mit DHOV ist nicht auszuschließen, dass es wie dieses auch über die Luft übertragen wird. Aufgrund seines Gefährdungspotentials und der möglichen Luftübertragbarkeit wird es der **Risikogruppe 3** zugeordnet und es wird empfohlen, zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen zum Personenschutz zu treffen. Die ZKBS empfiehlt, zusätzlich zu den Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 3, bei gentechnischen Arbeiten mit infektiösen BRBV das Tragen eines Atemschutzes mit einem Rückhaltevermögen der Klasse P3. Über ein solches Rückhaltevermögen verfügen beispielsweise FFP3-Atemschutzmasken, Respiratoren mit P3-Filter und TH3P-Atemschutzhauben. Dabei sind TH3P-Atemschutzhauben als besonders geeignet anzusehen, da sie für den Träger weniger belastend sind und zudem geringere Leckageprobleme bestehen. Nach Vorliegen wissenschaftlicher Erkenntnisse dazu, ob bzw. in welchem Maße eine Infektion mit BRBV über die Luft möglich ist, kann die ZKBS prüfen, ob das Tragen eines Atemschutzes mit einem Rückhaltevermögen der Klasse P3 erforderlich ist.

Literatur

1. **Butenko AM, Leshchinskaia EV, Semashko IV, Donets MA, Mart'ianova LI** (1987). Dhori virus - a causative agent of human disease. 5 cases of laboratory infection. *Vopr Virusol.* **32**(6):724-9.
2. **TRBA** (2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462). 3. Änderung vom 31.3.2017. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-462.html>. 12-3-2018.
3. **Lee VH, Kemp GE, Madbouly MH, Moore DL, Causey OR, Casals J** (1974). Jos, a new tick-borne virus from Nigeria. *Am J Vet Res.* **35**(9):1165-7.
4. **Fagbami AH, Ikede BO** (1978). Pathogenicity and pathology of Jos virus infection in mice and tissue culture. *Microbios.* **21**(84):81-8.
5. **Bussetti AV, Palacios G, da Rosa AT, Savji N, Jain K, Guzman H, Hutchison S, Popov VL, Tesh RB, Lipkin WI** (2012). Genomic and antigenic characterization of Jos virus. *J Gen Virol.* **93**(2):293-8.
6. **Lvov DK, Karas FR, Tsyarkin YM, Vargina SG, Timofeev EM, Osipova NZ, Veselovskaya OV, Grebenyuk YI, Gromashevski VL, Fomina KB** (1974). Batken virus, a new arbovirus isolated from ticks and mosquitoes in Kirghiz SSR. *Arch Gesamte Virusforsch.* **44**(1):70-3.
7. **Frese M, Weeber M, Weber F, Speth V, Haller O** (1997). Mx1 sensitivity: Batken virus is an orthomyxovirus closely related to Dhori virus. *J Gen Virol.* **78**(10):2453-8.

8. **Savage HM, Burkhalter KL, Godsey Jr MS, Panella NA, Ashley DC, Nicholson WL, Lambert AJ** (2017). Bourbon virus in field-collected ticks, Missouri, USA. *Emerg Infect Dis.* **23**(12):2017-22.
9. **ProMED-mail** (2017). Bourbon virus - USA (02): (MO). 20170709.5161486. http://www.emissourian.com/local_news/county/bourbon-virus-linked-to-death-of-park-official--/article_057f0f0a-bddd-5f7a-aa0d-735187e4c379.html. 1-6-2018.
10. **Kosoy OI, Lambert AJ, Hawkinson DJ, Pastula DM, Goldsmith CS, Hunt DC, Staples JE** (2015). Novel thogotovirus associated with febrile illness and death, United States, 2014. *Emerg Infect Dis.* **21**(5):760-4.
11. **Lambert AJ, Velez JO, Brault AC, Calvert AE, Bell-Sakyi L, Bosco-Lauth AM, Staples JE, Kosoy OI** (2015). Molecular, serological and in vitro culture-based characterization of Bourbon virus, a newly described human pathogen of the genus *Thogotovirus*. *J Clin Virol.* **73**:127-32.