

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des *Influenza D virus*
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Bei der Untersuchung von Nasenabstrichen von Schweinen aus den USA, die leichte Grippe-ähnliche Krankheitssymptome zeigten, wurde im Jahr 2011 ein neues Orthomyxovirus identifiziert, das mittlerweile der Spezies *Influenza D virus* zugeordnet wird. Wie bei Influenza-C-Viren (FLUCV) ist sein Minusstrang-RNA-Genom in sieben Segmente aufgeteilt [1], wobei die Viruspartikel überwiegend acht separate proteinumhüllte RNA-Moleküle enthalten. Ob hierbei eines der Genomsegmente doppelt verpackt wird oder ob das achte RNA-Molekül zellulären Ursprungs ist, ist bisher nicht untersucht [2]. Zudem besteht mit einer Aminosäuresequenzidentität von 50 % die größte Ähnlichkeit zu FLUCV. Da die gegen das neue Virus gebildeten Antikörper jedoch keine Kreuzreaktivität zu anderen FLUCV zeigen, wurde es zunächst als Vertreter einer neuen Linie der Spezies *Influenza C virus* zugeordnet [1]. Spätere Reassortierungsversuche mit FLUCV zeigten jedoch eine Inkompatibilität der Genomsegmente, weshalb für das Virus schließlich eine neue Spezies etabliert wurde [3].

Antikörper gegen Influenza-D-Viren (FLUDV) wurden inzwischen auch in Rindern, Ziegen, Schafen, Pferden und Dromedaren nachgewiesen. Die Seroprävalenz bei Rindern betrug je nach Region bis zu 80 %. Von den anderen Nutztieren, einschließlich Schweinen waren lediglich bis zu 10 % seropositiv. In Hühnern und Truthähnen wurden bisher keine Antikörper detektiert [4 – 6]. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird angenommen, dass Rinder das natürliche Reservoir für FLUDV darstellen. Eine Studie an archivierten Serumproben zeigte außerdem, dass das Virus in den USA in Rindern seit mindestens dem Herbst 2003 zirkuliert. Aufgrund von Nachweisen von Antikörpern in Tieren aus Europa, Nordamerika, Afrika und Asien wird von einer weltweiten Verbreitung von FLUDV ausgegangen [6].

Bei Rindern ist eine Infektion mit FLUDV mit der enzootischen Bronchopneumonie (auch Rindergrippe oder *bovine respiratory disease*) assoziiert. Da diese potenziell tödliche Atemwegserkrankung jedoch scheinbar von verschiedenen Faktoren ausgelöst bzw. begünstigt wird und auch andere Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze mit ihr assoziiert wurden, ist die ursächliche Beteiligung von FLUDV an dieser Erkrankung nicht mit Sicherheit zu belegen [5, 7]. Experimentell infizierte Kälber zeigen lediglich eine milde respiratorische Symptomatik nach Infektion der oberen und unteren Atemwege [8]. Es wird daher vermutet, dass eine Infektion mit FLUDV lediglich eine Sekundärinfektion vor allem durch bakterielle Erreger begünstigt und auf diese Weise zu schweren Krankheitsverläufen beiträgt [5]. Eine symptomatische Erkrankung der anderen suszeptiblen Tierarten mit Ausnahme von Schweinen ist nicht beschrieben. Eine experimentelle Infektion von Meerschweinchen, Frettchen oder Mäusen verläuft ebenfalls asymptomatisch. Die Übertragung in diesen Modelltieren scheint ausschließlich über direkten Kontakt zu erfolgen [5, 9]. In Kälbern gibt es zudem Hinweise auf eine aerogene Übertragung [10].

Wie die ausschließlich humanpathogenen FLUCV nutzen FLUDV Oberflächenproteine mit 9-O-acetylierten Sialinsäuren als zelluläre Rezeptoren. Daher können in Zellkultur primäre bronchiale Epithelzellen des Menschen infiziert werden [11]. Auch wurden bei verschiedenen Untersuchungen Antikörper gegen FLUDV im Menschen nachgewiesen. Dabei bestanden zum Teil große regionale, zeitliche und berufsbedingte Unterschiede. Für die allgemeine Bevölkerung wurden typischerweise Seroprävalenzen von 1 – 10 % gefunden, die in einzelnen Jahren aber auch deutlich (bis auf 45 %) steigen können. Dabei scheint eine hohe Seroprävalenz im Menschen einer Infektionswelle in Rindern zu folgen. Bei Arbeitern mit täglichem Umgang mit Rindern wurde eine Seroprävalenz von über 90 % beschrieben [6, 12]. Berichte über symptomatische Infektionen bei Menschen gibt es hingegen nicht.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das *Influenza D virus* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Das *Influenza D virus* besitzt einen breiten Wirtsbereich und kann verschiedene Nutztiere und den Menschen infizieren. Für Rinder und Schweine ist es von geringer Pathogenität und ruft in diesen eine milde respiratorische Symptomatik hervor. Eine Erkrankung beim Menschen ist nicht beschrieben.

Literatur

1. **Hause BM, Ducatez M, Collin EA, Ran Z, Liu R, Sheng Z, Armien A, Kaplan B, Chakravarty S, Hoppe AD, Webby RJ, Simonson RR, Li F** (2013). Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. *PLoS Pathog.* **9**(2):e1003176.
2. **Nakatsu S, Murakami S, Shindo K, Horimoto T, Sagara H, Noda T, Kawaoka Y** (2018). Influenza C and D viruses package eight organized ribonucleoprotein complexes. *J Virol.* **92**(6): e02084-17.
3. **Hause BM, Collin EA, Liu R, Huang B, Sheng Z, Lu W, Wang D, Nelson EA, Li F** (2014). Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the *Orthomyxoviridae* family. *mBio.* **5**(2):e00031-14.
4. **Asha K, Kumar B** (2019). Emerging influenza D virus threat: What we know so far!. *J Clin Med.* **8**(2):e192.
5. **Su S, Fu X, Li G, Kerlin F, Veit M** (2017). Novel influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence.* **8**(8):1580-91.
6. **Trombetta CM, Marchi S, Manini I, Kistner O, Li F, Piu P, Manenti A, Biuso F, Sreenivasan C, Druce J, Montomoli E** (2019). Influenza D Virus: Serological evidence in the Italian population from 2005 to 2017. *Viruses.* **12**(1):e30.
7. **Mitra N, Cernicchiaro N, Torres S, Li F, Hause BM** (2016). Metagenomic characterization of the virome associated with bovine respiratory disease in feedlot cattle identified novel viruses and suggests an etiologic role for influenza D virus. *J Gen Virol.* **97**(8):1771-84.
8. **Ferguson L, Olivier AK, Genova S, Epperson WB, Smith DR, Schneider L, Barton K, McCuan K, Webby RJ, Wan XF** (2016). Pathogenesis of Influenza D Virus in cattle. *J Virol.* **90**(12):5636-52.

9. **Oliva J, Mettier J, Sedano L, Delverdier M, Bourgès-Abella N, Hause B, Loupias J, Pardo I, Bleuart C, Bordignon PJ, Meunier E, Le Goffic R, Meyer G, Ducatez MF** (2020). Murine model for the study of influenza D virus. *J Virol.* **94**(4):e01662-19.
10. **Salem E, Hägglund S, Cassard H, Corre T, Näslund K, Foret C, Gauthier D, Pinard A, Delverdier M, Zohari S, Valarcher JF, Ducatez M, Meyer G** (2019). Pathogenesis, host innate immune response, and aerosol transmission of influenza D virus in cattle. *J Virol.* **93**(7):e01853-18.
11. **Holwerda M, Kelly J, Laloli L, Stürmer I, Portmann J, Stalder H, Dijkman R** (2019). Determining the replication kinetics and cellular tropism of influenza D virus on primary well-differentiated human airway epithelial cells. *Viruses.* **11**(4):e377.
12. **White SK, Ma W, McDaniel CJ, Gray GC, Lednicky JA** (2016). Serologic evidence of exposure to influenza D virus among persons with occupational contact with cattle. *J Clin Virol.* **81**:31-3.