

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von
Dianlovirus menglaense*, *Striavirus antennarii* und *Thamnovirus thamnaconi
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Dianlovirus menglaense

Das Genom von *Dianlovirus menglaense* (Synonym: Mengla dianlovirus, MLAV) wurde 2019 mithilfe von *Next Generation Sequencing* (NGS) in Proben aus der Leber von asymptomatischen Rosettenflughunden (Gattung *Rousettus*) aus dem tropischen Regenwald im Kreis Měngla in der chinesischen Provinz Yunnan aus dem Jahr 2015 nachgewiesen. MLAV-Partikel wurden bisher nicht isoliert [1, 2].

Das MLAV gehört zur Familie der *Filoviridae*. Sein Genom besteht aus einer unsegmentierten einzelsträngigen (ss) RNA negativer Polarität. Es ist ungefähr 18,5 kb groß und ähnelt in Größe und Organisation stark dem Genom von Viren der Gattung *Marburgvirus* [1, 3, 4].

Basierend auf phylogentischer Analyse weist die Genomsequenz von MLAV nur eine 39, 41 und 54 %-Homologie zu Lloviu-Virus, Ebola-Virus (EBOV) und Marburg-Virus (MARV) auf und wurde als bisher einzige Spezies der Gattung *Dianlovirus* zugeordnet [1, 5, 2].

MLAV besitzt somit einen breiten Wirtsbereich, der weitestgehend identisch ist mit dem anderer Filoviren. Untersuchungen mit vesikulären Stomatitisviren, die mit Glykoproteinen des MLAV pseudotypisiert waren, legen nahe, dass MLAV ebenso wie EBOV und MARV, den Rezeptor Niemann-Pick C1 (NPC1) für den Zelleintritt in HEK293-Zellen nutzt. Darüber hinaus wurde mit diesen Pseudoviren gezeigt, dass das Glykoprotein des MLAV *in vitro* primäre Zellen und etablierte Zelllinien verschiedener Säugetierspezies (Fledermaus (*Myotis davidii*), Flughund (*Rousettus leschenaultia* und *Eonycteris spelaea*), Menschen, Affen, Hamster und Hunde) infizieren kann. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass MLAV, wie auch MARV und EBOV, in der Lage ist, die Typ-I-Interferon-Antwort in menschlichen Zellen zu blockieren. Mit chimären MLAV-Minigenomen, die die Leader- und Trailersequenzen von EBOV oder MARV enthielten, war das MLAV replikationskompetent, auch die Transkriptions- und Replikationsstrategien ähneln denen von EBOV und MARV [1, 5].

Aufgrund der Lebensweise der Rosettenflughunde, bei der auch Höhlen und Gebäude als Ruheplätze genutzt werden, ist es nicht unwahrscheinlich, dass der Mensch mit MLAV in Kontakt kommen kann oder schon gekommen ist. Daten zur Seroprävalenz von MLAV in Menschen oder Tieren liegen nicht vor.

Die Pathogenität des Virus, seine Verbreitung sowie mögliche weitere Wirte sind unbekannt.

Striavirus antennarii und *Thamnovirus thamnaconi*

Die Genome von *Striavirus antennarii* (Synonym: Xilang striavirus, XILV) und *Thamnovirus thamnaconi* (Synonym: Huangjiao thamnovirus, HUJV) wurden mithilfe von NGS in Fischen nachgewiesen, die 2011 von einem Trawler im Ostchinesischen Meer gefangen wurden. Das XILV wurde dabei in Proben des Gestreiften Anglerfisches (*Antennarius striatus*), das HUJV in denen eines Feilenfisches (*Thamnaconus septentrionalis*) gefunden. In der Literatur liegen keine Hinweise auf eine Erkrankung der Tiere vor [5, 6].

Beide Viren gehören zur Familie der *Filoviridae*. Ihr Genom besteht aus unsegmentierter ssRNA negativer Polarität. Die Genome der Fisch-Filoviren sind kleiner als die der bekannten Säugetier-Filoviren EBOV und MARV, und auch ihre Genomorganisation unterscheidet sich deutlich von der der bisher beschriebenen Filoviren.

Das XILV ist bisher das einzige klassifizierte Virus der Gattung *Striavirus*. Das Genom hat eine Größe von nur ca. 17 kb und kodiert wahrscheinlich für mindestens 10 Proteine (10 *open reading frames* (ORFs): NP, VP40, VP30, VP35-Homologe, zwei mögliche GP und vier Proteine mit unbekannter Funktion.

Das HUJV ist bisher das einzige klassifizierte Virus der Gattung *Thamnovirus*. Das Genom zeigt 6 ORFs und hat eine Größe von nur ca. 15 kb. Es kodiert für NP-, GP- und L-Homologe sowie drei Proteine unbekannter Funktion.

HUJV kodiert wahrscheinlich für ein Glykoprotein, XILV kodiert für zwei Glykoproteine, die eine Bindung an Wirtszellen ermöglichen könnten. Welche zellulären Rezeptoren diese Glykoproteine für den Zelleintritt nutzen, ist bislang nicht beschrieben. Die geringe Sequenzähnlichkeit der postulierten XILV- und HUJV-Glykoproteine mit den Glykoproteinen von Säugetier-Filoviren weist jedoch auf unterschiedliche Eintrittsmechanismen hin [5].

Weder XILV- noch HUJV-Partikel konnten bisher isoliert werden. Das pathogene Potenzial, die Verbreitung der Viren sowie der Wirtsbereich sind unbekannt.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV werden *Striavirus antennarii* und *Thamnovirus thamnaconi* als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet. *Dianlovirus menglaense* wird der **Risikogruppe 4** zugeordnet.

Begründung

Über die Fisch-Filoviren XILV und HUJV ist noch nicht viel bekannt. Ihr Genom ist grundsätzlich anders aufgebaut als das der Säugetier-Filoviren. Da außerdem keine Hinweise

auf ein pathogenes Potenzial vorliegen, wird hier nicht das Gefährdungspotenzial der humanpathogenen Filoviren zugrunde gelegt.

Es ist nicht bekannt, ob MLAV für den Menschen und Tiere pathogen ist, dies kann jedoch aufgrund der durchgeführten Experimente *in vitro* und der Ähnlichkeit des Virus mit Marburgviren nicht ausgeschlossen werden. MLAV besitzt aber vermutlich einen breiten Wirtsbereich, der auch den Menschen umfasst.

Literatur

1. **Yang X-L, Tan CW, Anderson DE, Jiang R-D, Li B, Zhang W, Zhu Y, Lim XF, Zhou P, Liu X-L, Guan W, Zhang L, Li S-Y, Zhang Y-Z, Wang L-F, Shi Z-L** (2019). Characterization of a filovirus (Měnglà virus) from Rousettus bats in China. *Nat Microbiol* **4**(3):390–5.
2. **Cooper L, Galvan Achi J, Rong L** (2022). Comparative analyses of small molecule and antibody inhibition on glycoprotein-mediated entry of Měnglà virus with other filoviruses. *J Med Virol* **94**(7):3263–9.
3. **Williams CG, Gibbons JS, Keiffer TR, Luthra P, Edwards MR, Basler CF** (2020). Impact of Měnglà Virus Proteins on Human and Bat Innate Immune Pathways. *J Virol* **94**(13):e00191-20.
4. **Kuhn JH, Amarasinghe GK, Basler CF, Bavari S, Bukreyev A, Chandran K, Crozier I, Dolnik O, Dye JM, Formenty PBH, Griffiths A, Hewson R, Kobinger GP, Leroy EM, Mühlberger E, Netesov SV, Palacios G, Pályi B, Pawęska JT, Smither SJ, Takada A, Towner JS, Wahl V** (2019). ICTV Virus Taxonomy Profile: *Filoviridae*. *J Gen Virol* **100**(6):911–2.
5. **Hume AJ, Mühlberger E** (2019). Distinct Genome Replication and Transcription Strategies within the Growing Filovirus Family. *J Mol Biol* **431**(21):4290–320.
6. **Shi M, Lin X-D, Chen X, Tian J-H, Chen L-J, Li K, Wang W, Eden J-S, Shen J-J, Liu L, Holmes EC, Zhang Y-Z** (2018). The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature* **556**(7700):197–202.