ZKBS
Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit

Az. 45242.0212 November 2023

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung des *Respirovirus bovis* (Synonym: Bovine parainfluenza virus 3, BPIV-3) als Spender- und Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Respirovirus bovis (Synonym: Bovine parainfluenza virus 3, BPIV-3) gehört innerhalb der Familie *Paramyxoviridae* zur Gattung *Respirovirus*. Das Genom des Virus besteht aus einer unsegmentierten ssRNA negativer Polarität mit einer Gesamtlänge von ca. 15,5 kb [1,2].

BPIV-3 wurde erstmalig im Jahr 1959 in den USA aus dem nasalen Ausfluss von Rindern isoliert, die an Kälbergrippe (*shipping disease*) erkrankt waren [3]. Bislang wurden drei verschiedene Genotypen beschrieben (BPIV-3a, -3b und -3c), die weltweit verbreitet sind [4-10].

BPIV-3 ist bei Rindern mit der sogenannten *bovine respiratory disease* (BRD) assoziiert [11]. BRD kann durch verschiedene Viren und Bakterien ausgelöst werden (neben BPIV-3 z. B. durch *Orthopneumovirus bovis* oder *Mannheimia haemolytica*); oftmals liegen auch Ko-Infektionen vor. BRD ist durch ein unspezifisches Krankheitsbild gekennzeichnet, welches Fieber, Husten, Tränenfluss, nasalen Ausfluss, Abgeschlagenheit und Atemnot umfassen kann. Die Erkrankung verläuft oftmals mild; schwere oder tödliche Verläufe, die mit einer Pneumonie einhergehen, sind jedoch ebenfalls beschrieben. Bei einigen Tieren verläuft die Infektion auch subklinisch [12]. Ausbrüchen in Nutztierherden gehen oftmals negative Umwelteinflüsse voraus, wie z. B. Stress durch Tiertransporte sowie beengte oder ungünstige klimatische Verhältnisse bei der Tierhaltung.

Der Wirtsbereich von BPIV-3 umfasst neben Rindern auch andere Huftiere, wie z. B. Schafe, Ziegen, Wasserbüffel und Yaks [9,13,14]. Diese Tiere können ebenfalls an BRD erkranken, bei weiblichen Wasserbüffeln ist zudem eine vaginale Entzündung beschrieben. Möglicherweise kann BPIV-3 auch weitere wildlebende Huftiere, wie z. B. Bisons, Elche, Nashörner und Kamele infizieren [15-18]. Darüber hinaus ist auch eine BPIV-3-Infektion bei einem Kleinkind beschrieben, die mit einer Pneumonie einherging [19]. Ebenso zeigten klinische Studien mit attenuierten BPIV-3, dass der Mensch grundsätzlich infiziert werden kann, wenn auch mit geringer Effizienz [20,21].

In Nutztierherden wird BPIV-3 oftmals durch Kontakt mit sogenannten Ansteckungsträgern (*fomites*) eingeschleppt. Innerhalb der Herde erfolgt die Transmission dann hauptsächlich über

BVL_FO_05_4100_402_V1.8

Aerosole oder Kontakt mit dem Nasensekret infizierter Tiere [22]. Zur Prävention von BRD sind in Deutschland mehrere Impfstoffe gegen BPIV-3 zugelassen.

In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 462 „Einstufung von Viren in Risikogruppen“ ist BPIV-3 der **Risikogruppe 1** mit dem Zusatz „Containment Tier t2[1]“ zugeordnet [23].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird *Respirovirus bovis* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Respirovirus bovis hat einen breiten Wirtsbereich und kann neben verschiedenen Huftieren auch den Menschen infizieren. Sowohl bei den Tieren als auch beim Menschen ist die Infektion vermutlich mit einer respiratorischen Erkrankung assoziiert.

Literatur

1. **Suzu S, Sakai Y, Shioda T, and Shibuta H (1987).** Nucleotide sequence of the bovine parainfluenza 3 virus genome: The genes of the F and HN glycoproteins. *Nucleic Acids Res* **15**:2945–58.

2. **Sakai Y, Suzu S, Shioda T, and Shibuta H (1987).** Nucleotide sequence of the bovine parainfluenza 3 virus genome: Its 3’ end and the genes of NP, P, C and M proteins. *Nucleic Acids Res* **15**:2927–44.

3. **Reisinger R, Heddleston K, and Manthei C (1959).** A myxovirus (SF-4) associated with shipping fever of cattle. *J Am Vet Med Assoc* **135**(3):147–52.

4. **Durham P & Hassard L (1990).** Prevalence of antibodies to infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza 3, bovine respiratory syncytial, and bovine diarrhea viruses in cattle in Saskatchewan and Alberta. *Can Vet J* **31**:815.

5. **Muftuoglu B, Kurucay H, Elhag A, Yildirim S, Cicek-Yildiz Y, Tamer C, Ozan E, Sahna K, Yildirim Y, Albayrak H, Okur-Gumusova S, and Yazici Z. (2021).** A serosurvey for bovine respirovirus 3 in Turkish domestic ruminants: The first comparison study of A and C genotypes. *Vet Med Sci* **7**:1625–32.

6. **Horwood P, Gravel J, and Mahony T. (2008).** Identification of two distinct bovine parainfluenza virus type 3 genotypes. *J Gen Virol* **89**:1643–48.

7. **Zhu Y, Shi H, Gao Y, Xin J, Liu N, Xiang W, Ren X, Feng J, Zhao L, and Xue F. (2011).** Isolation and genetic characterization of bovine parainfluenza virus type 3 from cattle in China. *Vet Microbiol* **149**:446–51.

[1] Wegen der Wirbeltierpathogenität können aus tierseuchenrechtlicher Sicht Sicherheitsmaßnahmen erforderlich werden, die vergleichbar mit den Sicherheitsmaßnahmen der Schutzstufe 2 ein Entweichen des Virus in die äußere Umgebung bzw. in andere Arbeitsbereiche minimieren (siehe auch TRBA 120).

8. **Sobhy N, Mor S, Bastawecy I, Fakhry H, Youssef C, and Goyal S. (2017).** Surveillance, isolation and complete genome sequence of bovine parainfluenza virus type 3 in Egyptian cattle. *Int J Vet Sci Med* **5**:8–13.

9. **Maidana S, Lomonaco P, Combessies G, Craig M, Diodati J, Rodriguez D, Parreño V, Zabal O, Konrad J, Crudelli G, Mauroy A, Thiry E, and Romera S. (2012).** Isolation and characterization of bovine parainfluenza virus type 3 from water buffaloes (*Bubalus bubalis*) in Argentina. *BMC Vet Res* **8**:83.

10. **Gaudino M, Valarcher J, Hägglund S, Näslund K, Zohari S, Ducatez M, and Meyer G. (2023).** Molecular and genetic characterization of bovine parainfluenza type 3 European field and vaccine strains. *Infect Genet Evol* **113**:105483.

11. **Tsai K & Thomson R. (1975).** Bovine parainfluenza type 3 virus infection: ultrastructural aspects of viral pathogenesis in the bovine respiratory tract. *Infect Immun* **11**(4):783–803.

12. **Ellis J. (2010).** Bovine parainfluenza-3 virus. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* **26**(3):575–93.

13. **Ren Y, Chen X, Tang C, and Yue H. (2022).** First isolation and characteristics of bovine parainfluenza virus type 3 from yaks. *Pathogens* **11**:962.

14. **Yener Z, Saglam Y, Timurkaan N, and Ilhan F. (2005).** Immunohistochemical detection of parainfluenza type 3 virus antigens in paraffin sections of pneumonic caprine lungs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* **52**(6):268–71.

15. **Zarnke R & Erickson G. (1990).** Serum antibody prevalence of parainfluenza 3 virus in a free-ranging bison (Bison bison) herd from Alaska. *J Wildl Dis* **26**(3):416–9.

16. **Fischer-Tenhagen C, Hamblin C, Quandt S, and Frolich K. (2000).** Serosurvey for selected infectious disease agents in free-ranging black and white rhinoceros in Africa. *J Wildl Dis* **36**(2):316–23.

17. **Thorsen J & Henderson J. (1971).** Survey for antibody to infectious bovine rhinotracheitis (IBR), bovine virus diarrhea (BVD) and parainfluenza 3 (PI3) in moose sera. *J Wildl Dis* **7**(2):93–5.

18. **Eisa M, Karrar A, and Abdel Rahim A. (1979).** The occurrence of antibodies to parainfluenza 3 virus in sera of some domestic animals of the Sudan. *Br Vet J* **135**(2):192–7.

19. **Ben-Ishai Z, Naftali V, Avram A, and Yatziv S. (1980).** Human infection by a bovine strain of parainfluenza virus type 3. *J Med Virol* **6**: 165–8.

20. **Clements M, Belshe R, King J, Newman F, Westblom T, Tierney E, London W, and Murphy B. (1991).** Evaluation of bovine, cold-adapted human, and wild-type human parainfluenza type 3 viruses in adult volunteers and in chimpanzees. *J Clin Microbiol* **29**(6):1175-82.

21. **Karron R, Wright P, Hall S, Makhene M, Thompson J, Burns B, Tollefson S, Steinhoff M, Wilson M, Harris D, Clements M, and Murphy B. (1995).** A live attenuated bovine parainfluenza virus type 3 vaccine is safe, infectious, immunogenic, and phenotypically stable in infants and children. *J Infect Dis* **171**(5):1107-14.

22. **Makoschey B & Berge A. (2021).** Review on bovine respiratory syncytial virus and bovine parainfluenza – usual suspects in bovine respiratory disease – a narrative review. *BMC Vet Res* **17**(1):261.

23. **TRBA (2012).** Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462). https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html