

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung des Spondweni virus als Spender- und Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Das Spondweni virus (SPONV) wurde erstmalig 1952 in Nigeria aus dem Blut eines zehnjährigen Kindes mit Fieber und Kopfschmerzen isoliert und aufgrund der Kreuzreaktivität in Neutralisationstests zunächst fälschlicherweise als *Orthoflavivirus zikaense* (Synonym: Zika virus, ZIKV) identifiziert [1]. SPONV gehört innerhalb der Familie der *Flaviviridae* zum Genus *Orthoflavivirus* und bildet zusammen mit ZIKV die Spondweni-Serogruppe. Das Genom des Virus besteht aus einer linearen, einzelsträngigen RNA positiver Polarität mit einer Gesamtlänge von ca. 11 kb [2]. Bis zum Jahr 1995 wurde das Virus gemäß *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) als eigene Spezies geführt [3]. Der aktuelle taxonomische Status ist ungeklärt. Die Nukleotidsequenzhomologie zu ZIKV beträgt ca. 68 % (Aminosäuresequenzhomologie ca. 75 %) [4]. ZIKV ist gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

SPONV ist im südlich der Sahara gelegenen Teil Afrikas sowie möglicherweise auch in der Karibik verbreitet. Neben dem Menschen wurde es aus verschiedenen Stechmückenspezies isoliert, wie z. B. *Mansonia uniformis*, *Mansonia africana*, *Aedes circumluteolus*, *Aedes fowleri*, *Aedes fryeri* und *Eretmapodites silvestris* [5]. Im Jahr 2016 wurde SPONV erstmalig außerhalb von Afrika in Stechmücken der Spezies *Culex quinquefasciatus* in Haiti nachgewiesen [6]. Daneben wurden virusspezifische Antikörper bei Vögeln, Kleinsäugetern und Wiederkäuern detektiert [7,8], zudem können experimentell auch Mäuse und nicht-humane Primaten infiziert werden [9-11].

Seit der Entdeckung von SPONV wurden sechs humane Infektionsfälle beschrieben, darunter zwei Laborinfektionen [7]. Serologische Studien, die in verschiedenen afrikanischen Ländern durchgeführt wurden, lassen jedoch auf eine höhere Anzahl humaner Infektionen schließen (zusammengefasst in [3]). Zudem wird angenommen, dass weitere SPONV-Infektionen unentdeckt geblieben sind, weil sie fälschlicherweise als ZIKV-Fälle diagnostiziert wurden. Bei den sechs beschriebenen Fällen ging die Infektion zumeist mit Fieber, Übelkeit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Konjunktivitis einher [12]. Eine Untergruppe der Patienten berichtete darüber hinaus über Symptome, die auf Gefäßundichtigkeiten und/oder eine neurologische Beteiligung hindeuten (Nasenbluten, Erbrechen, Photophobie, Schwindelgefühl und Desorientierung) [10]. Tödliche Krankheitsverläufe sind nicht beschrieben.

Die Übertragung von SPONV erfolgt vermutlich durch die oben genannten Stechmückenspezies. Eine Studie an immungeschwächten Mäusen ergab zudem, dass eine sexuelle Übertragung von SPONV nicht auszuschließen ist, da das Virus in den Hoden und bei einigen Tieren auch im Ejakulat nachweisbar war [9]. In weiteren immundefizienten Mausmodellen wurde gezeigt, dass SPONV auch vertikal übertragen wird und dies mit schweren Schäden bis hin zum Tod des Embryos einhergehen kann [13], es jedoch – anders als bei ZIKV-Infektionen – nicht

zur Ausbildung von Mikrozephalien kommt [11]. Humane Fälle einer sexuellen oder vertikalen Übertragung von SPONV sind bislang nicht beschrieben.

Empfehlung

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

Begründung

Das Spondweni virus besitzt einen breiten Wirtsbereich, der neben verschiedenen Stechmückenspezies auch den Menschen sowie ggf. weitere Säugetiere und zudem Vögel umfasst. Das Virus weist ein vergleichbares Gefährdungspotenzial wie das eng verwandte ZIKV auf. Die Infektion kann beim Menschen eine milde bis moderate Erkrankung auslösen, nach aktuellem Kenntnisstand gibt es jedoch keine tödlichen Krankheitsverläufe.

Literatur

1. **MacNamara F.** (1954). Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **48**(2): 139–45.
2. **Kuno G, and Chang G.** (2007). Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol* **152**: 687–96.
3. **Murphy F, Fauquet C, Bishop D, Ghabrial S, Jarvis A, Martelli G, Mayo M, and Summers M. (eds)** (1995). Virus Taxonomy. Sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol Suppl* **10**:590–610.
4. **Haddow A, Nasar F, Guzman H, Ponlawat A, Jarman R, Tesh R, and Weaver S.** (2016). Genetic Characterization of Spondweni and Zika Viruses and Susceptibility of Geographically Distinct Strains of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: *Culicidae*) to Spondweni Virus. *PLoS Negl Trop Dis* **10**(10):e0005083.
5. **Wolfe M, Calisher C, and McGuire K.** (1982). Spondweni virus infection in a foreign resident of Upper Volta. *Lancet* **2**(8311):1306–8.
6. **White S, Lednicky J, Okech B, Morris J, and Dunford J.** (2018). Spondweni virus in field-caught *Culex quinquefasciatus* mosquitoes, Haiti, 2016. *Emerg Infect Dis* **24**:1765–7.
7. **Kokernot R, Smithburn K, and Kluge E.** (1961). Neutralizing antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of domestic quadrupeds ranging in Tongaland, Union of South Africa. *Ann Trop Med Parasitol* **55**:73–85.
8. **McIntosh B, Kokernot R, Paterson H, and De Meillon B.** (1961). Isolation of Spondweni virus from four species of culicine mosquitoes and a report of two laboratory infections with the virus. *S Afr Med J* **35**:647–50.
9. **Bearcroft W.** (1957). The histopathology of the liver of yellow fever-induced rhesus monkeys. *J Pathol Bacteriol* **74**:295–303.
10. **McDonald E, Duggal N, and Brault A.** (2017). Pathogenesis and sexual transmission of Spondweni and Zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis* **11**(10):e0005990.
11. **Salazar V, Jagger B, Mongkolsapaya J, Burgomaster K, Dejnirattisai W, Winkler E, Fernandez E, Nelson C, Fremont D, Pierson T, Crowe J, Screaton G, and Diamond M.** (2019). Dengue

and Zika Virus Cross-Reactive Human Monoclonal Antibodies Protect against Spondweni Virus Infection and Pathogenesis in Mice. *Cell Reports* **26**:1585–97.

12. **Haddow A, and Woodall J.** (2016). Distinguishing between Zika and Spondweni viruses. *Bull World Health Organ* **94**:711.
13. **Jaeger A, Weiler A, Moriarty R, Rybarczyk S, O'Connor S, O'Connor D, Seelig D, Fritsch M, Friedrich T, and Aliota M.** (2020). Spondweni virus causes fetal harm in *lfnar1^{-/-}* mice and is transmitted by *Aedes aegypti* mosquitoes. *Virology* **547**:35–46.