

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von
Alphacoronavirus rhinolophi
als Spender- und Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Alphacoronavirus rhinolophi gehört zur Familie *Coronaviridae* und besitzt ein (+)ssRNA-Genom mit einer Größe von 27,2 kbp, welches neun putative *open reading frames* (ORFs) in der für Coronaviren typischen Genomorganisation umfasst [1].

A. rhinolophi (früher: Rhinolophus bat coronavirus HKU2, Swine enteric alphacoronavirus, Swine acute diarrhea syndrome coronavirus) wurde erstmalig 2017 aus Kotproben von Saugferkeln isoliert, die im Rahmen eines Ausbruchs von akuter Diarrhö mit über 24.000 verendeten Tieren in vier Schweinezuchtbetrieben in der chinesischen Provinz Guangdong entnommen worden waren [1]. Phylogenetische Analysen zeigten, dass die Genomsequenz von *A. rhinolophi* zu 95 % mit der von Isolaten des Fledermaus-Coronavirus HKU2 übereinstimmte, welche bereits 2004 und 2006 im Rahmen von Surveillance-Studien in Rektalabstrichen von Chinesischen Hufeisennasen in Guangdong und Hongkong detektiert worden waren [2]. Zum Genom weiterer HKU2-Isolate, die 2016 in Java-Hufeisennasen aus einer Höhle in der Nähe der vom Ausbruch im Jahr 2017 betroffenen Betriebe nachgewiesen worden waren, besteht eine Nukleotidsequenzidentität von über 98 % [3, 4]. Das *International Committee on Taxonomy of Viruses* ordnet daher beide Viren derselben Spezies zu. Seit dem ersten Auftreten kam es bis zum Jahr 2023 zu vier weiteren, lokal begrenzten Ausbrüchen innerhalb Chinas [5]. Retrospektive serologische Untersuchungen zur Verbreitung von *A. rhinolophi* bei Schweinen in den chinesischen Provinzen Fujian und Guangdong ergaben eine Seroprävalenz von 10,3 bzw. 43,5 % [6, 7]. Außerhalb Chinas wurde das Virus bislang nur in Fäkalproben aus Schweinezuchtbetrieben im Norden Vietnams nachgewiesen [8].

A. rhinolophi besitzt einen außergewöhnlich breiten Wirtsbereich. Das Virus verursacht bei natürlich oder experimentell infizierten Schweinen eine milde bis schwere Durchfallerkrankung, die mit akutem Erbrechen und Dehydrierung einhergeht und insbesondere bei neugeborenen Ferkeln zum Tode führen kann (Letalität bis zu 90 %) [3]. Experimentell können zudem Mäuse infiziert werden, wobei die Infektion in Abhängigkeit von Alter und Übertragungsweg entweder asymptomatisch verläuft oder zu Gewichtsverlust, Muskelkrämpfen und ebenfalls zum Tode führen kann [9 – 11]. Bei drei Tage alten Hühnerküken verlief die Infektion mit einem zellkulturadaptierten Stamm von *A. rhinolophi* subklinisch mit geringfügigen pathologischen Veränderungen im Darmgewebe [12]. Oral infizierte Entenküken wiesen hingegen

leichten Durchfall auf und nahmen nur langsam an Gewicht zu, zudem verstarb ein Küken [13]. Bislang sind keine humanen Infektionsfälle beschrieben. Bei serologischen Untersuchungen an Arbeitern aus Schweinezuchtbetrieben, die von *A. rhinolophi*-Ausbrüchen betroffen waren, wurden keine virusspezifischen Antikörper detektiert [3]. Studien zur Kreuzreaktivität humaner Alphacoronavirus-spezifischer Antikörper zeigten, dass Antikörper gegen das in Europa endemische, saisonale *Alphacoronavirus amsterdamense* (früher: Human coronavirus NL63) allenfalls eine geringfügige Neutralisation eines rekombinanten *A. rhinolophi*, bei welchem der ORF3a gegen ein Reportergen ausgetauscht ist, bewirkten [14].

In vitro repliziert *A. rhinolophi* in Zelllinien von Schweinen, Fledermäusen, Flughunden, Hunden, Katzen, Nerzen, Mäusen, Hamstern, Ratten, Wüstenrennmäusen, Hühnern, nicht-humanen Primaten und dem Menschen [9, 15]. Das Virus vermehrt sich zudem effizient in verschiedenen primären humanen Zellen, wie z. B. mikrovaskulären Endothelzellen, Fibroblasten, Nasen- und Atemwegsepithelzellen sowie Darmzellen [14]. Darüber hinaus besitzt *A. rhinolophi* möglicherweise das Potenzial zu einer raschen weiteren Anpassung an die Replikation in menschlichen Zellen. So traten bei der seriellen Passagierung eines rekombinanten *Vesiculovirus indiana* (VSV), welches das Spike-Protein von *A. rhinolophi* anstelle des VSV-Glykoproteins exprimiert, bereits nach zehn Passagen in drei verschiedenen humanen Zelllinien adaptive Mutationen auf, die zu einer schnelleren Ausbreitung in den kultivierten Zellen und zu einer deutlich gesteigerten Replikation des rekombinanten Virus führten [16]. Der zelluläre Rezeptor für *A. rhinolophi* ist derzeit noch unbekannt, das Virus nutzt jedoch keinen der bisher für Coronaviren beschriebenen Rezeptoren zum Zelleintritt [3, 14]. Darüber hinaus werden auch Rezeptor-unabhängige Mechanismen des Zelleintritts diskutiert [17].

A. rhinolophi wird vermutlich fäkal-oral oder durch Kontakt mit Erbrochenem übertragen, darüber hinaus wird eine Transmission durch Aerosole diskutiert [18]. Ein Impfstoff oder antivirale Therapeutika gegen *A. rhinolophi* stehen bislang nicht zur Verfügung. *In vitro* konnte die Replikation eines rekombinanten *A. rhinolophi*, bei welchem der ORF3a gegen ein Reportergen ausgetauscht ist, jedoch durch Remdesivir effizient inhibiert werden [14].

A. rhinolophi ist bislang nicht in der TRBA 462 „Einstufung von Viren und TSE-assoziierten Agenzien in Risikogruppen“ aufgeführt. Publikationen aus Spanien und den USA verweisen darauf, dass die Arbeiten unter Sicherheitsmaßnahmen der Sicherheitsstufe 3 durchgeführt wurden [14, 16].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird *Alphacoronavirus rhinolophi* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten vorsorglich der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

Begründung

Alphacoronavirus rhinolophi besitzt einen breiten Wirtsbereich, der neben Fledermäusen, Vögeln und verschiedenen Säugetieren möglicherweise auch den Menschen umfasst. Für die bislang untersuchten Spezies besitzt das Virus nach derzeitigem Kenntnisstand zwar nur ein geringes Gefährdungspotenzial, es wird jedoch auch ein pandemisches Potenzial für *A. rhinolophi* diskutiert.

Literatur

1. **Pan Y, Tian X, Qin P, Wang B, Zhao P, Yang YL, Wang L, Wang D, Song Y, Zhang X, Huang YW.** (2017). Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China. *Vet Microbiol* **211**:15–21.
2. **Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Wang M, Lam CS, Xu H, Guo R, Chan KH, Zheng BJ, Yuen KY.** (2007). Complete genome sequence of bat coronavirus HKU2 from Chinese horseshoe bats revealed a much smaller spike gene with a different evolutionary lineage from the rest of the genome. *Virology* **367**(2):428–39.
3. **Zhou P, Fan H, Lan T, Yang XL, Shi WF, Zhang W, Zhu Y, Zhang YW, Xie QM, Mani S, Zheng XS, Li B, Li JM, Guo H, Pei GQ, An XP, Chen JW, Zhou L, Mai KJ, Wu ZX, Li D, Anderson DE, Zhang LB, Li SY, Mi ZQ, He TT, Cong F, Guo PJ, Huang R, Luo Y, Liu XL, Chen J, Huang Y, Sun Q, Zhang XL, Wang YY, Xing SZ, Chen YS, Sun Y, Li J, Daszak P, Wang LF, Shi ZL, Tong YG, Ma JY.** (2018). Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* **556**(7700):255–8.
4. **Yu D, Zhao ZY, Yang YL, Qin Y, Pan D, Yuan LX, Huang YW, Wang B.** (2022). The origin and evolution of emerged swine acute diarrhea syndrome coronavirus with zoonotic potential. *J Med Virol* **95**(3):e28672.
5. **Latinne A, Zhang L-B, Firth C, Zhu G, Olival KJ, Sánchez CA, Chen S, Ross N, Li H, Chmura AA, Daszak P.** (2025). Diversity and spillover risk of swine acute diarrhea syndrome and related coronaviruses in China and Southeast Asia. *mBio* **16**(9):e0119724.
6. **Zhang F, Luo S, Gu J, Li Z, Li K, Yuan W, Ye Y, Li H, Ding Z, Song D, Tang Y.** (2019). Prevalence and phylogenetic analysis of porcine diarrhea associated viruses in southern China from 2012 to 2018. *BMC Vet Res* **15**:470.
7. **Zhou L, Sun Y, Lan T, Wu R, Chen J, Wu Z, Xie Q, Zhang X, Ma J.** (2019). Retrospective detection and phylogenetic analysis of swine acute diarrhoea syndrome coronavirus in pigs in southern China. *Transbound Emerg Dis* **66**:687–95.
8. **Le NP, Le BT, Le VP, Park JE.** (2025). Molecular characterization of swine acute diarrhea syndrome coronavirus detected in Vietnamese pigs. *Vet Res* **56**(1):4.
9. **Yang YL, Qin P, Wang B, Liu Y, Xu GH, Peng L, Zhou J, Zhu SJ, Huang YW.** (2019). Broad Cross-Species Infection of Cultured Cells by Bat HKU2-Related Swine Acute Diarrhea Syndrome Coronavirus and Identification of Its Replication in Murine Dendritic Cells *In Vivo* Highlight Its Potential for Diverse Interspecies Transmission. *J Virol* **93**(24):e01448–19.
10. **Chen Y, Jiang RD, Wang Q, Luo Y, Liu MQ, Zhu Y, Liu X, He YT, Zhou P, Yang XL, Shi ZL.** (2022). Lethal Swine Acute Diarrhea Syndrome Coronavirus Infection in Suckling Mice. *J Virol* **96**(17):e0006522.
11. **Duan Y, Yuan C, Suo X, Li Y, Shi L, Cao L, Kong X, Zhang Y, Zheng H, Wang Q.** (2023). Bat-Origin Swine Acute Diarrhea Syndrome Coronavirus Is Lethal to Neonatal Mice. *J Virol* **97**(3):e0019023.
12. **Mei XQ, Qin P, Yang YL, Liao M, Liang QZ, Zhao Z, Shi FS, Wang B, Huang YW.** (2022). First evidence that an emerging mammalian alphacoronavirus is able to infect an avian species. *Transbound Emerg Dis* **69**(5):e2006–19.
13. **Zhang T, Li L, Wang J, Yao J, Xu G, Leng C, Wang Y, Yao L.** (2025). Ducklings Were Susceptible to Swine Acute Diarrhea Syndrome Coronavirus Under Experimental Conditions. *Microorganisms* **13**(9):2122.
14. **Edwards CE, Yount BL, Graham RL, Leist SR, Hou YJ, Dinnon KH 3rd, Sims AC, Swanstrom J, Gully K, Scobey TD, Cooley MR, Currie CG, Randell SH, Baric RS.** (2020). Swine acute diarrhea syndrome coronavirus replication in primary human cells reveals potential susceptibility to infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**(43):26915–25.

15. **Luo Y, Chen Y, Geng R, Li B, Chen J, Zhao K, Zheng XS, Zhang W, Zhou P, Yang XL, Shi ZL.** (2021). Broad Cell Tropism of SADS-CoV In Vitro Implies Its Potential Cross-Species Infection Risk. *Viral Sin* **36**(3):559–63.
16. **Soriano-Tordera C, Sanjuan R, Dufloo J.** (2025). Human cell adaptation of the swine acute diarrhea syndrome coronavirus spike protein. *Heliyon* **11**:e43708.
17. **Liu C, Huang W, He X, Feng Z, Chen Q.** (2024). SADS-CoV has been reported to have broad cell tropism and inherent potential to cross host species barriers for dissemination. *Animals (Basel)* **14**(3):448.
18. **Yang YL, Yu JQ, Huang YW.** (2020). Swine enteric alphacoronavirus (swine acute diarrhea syndrome coronavirus): An update three years after its discovery. *Virus Res* **285**:198024.