

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von Alpharetroviren als Spender- und Empfängerorganismen gemäß § 5 Abs. 1 GentSV

Allgemeines

Diese Stellungnahme dient der Aktualisierung der Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von C-Typ-Retroviren der Hühner (Az. 6790-10-27, März 1994).

Alpharetroviren bilden eine Gattung innerhalb der Familie *Retroviridae* mit den 9 Spezies *Alpharetrovirus avicarmilhil2*, *Alpharetrovirus avifujsar*, *Alpharetrovirus avileu*, *Alpharetrovirus avimyebila*, *Alpharetrovirus avimyecyt29*, *Alpharetrovirus avirousar*, *Alpharetrovirus avisar10*, *Alpharetrovirus aviUR2sar* und *Alpharetrovirus aviY73sar*. Zudem werden weitere, noch nicht als Spezies klassifizierte Alpharetroviren zur Gattung gezählt (z. B. das Lymphoproliferative disease virus, LPDV). Eine Übersicht über die der Gattung Alpharetrovirus zugeordneten Viren ist dem Anhang zu entnehmen (Tabelle 1).

Bei Alpharetroviren handelt es sich um Viren mit einem linearen, einzelsträngigen RNA-Genom in positiver Orientierung ((+)ssRNA) und einem für die Gattung typischen, gruppenspezifischen Antigen (Gag). Das virale Genom liegt im Viruspartikel in zwei Kopien vor und enthält die drei genetischen Elemente *gag*, *pol* und *env*, die für Kapsid, Matrixprotein und Nukleokapsid (*gag*), die Reverse Transkriptase, Protease und Integrase (*pol*) sowie Hüllproteine (*env*) kodieren [1]. Die frühere Eingruppierung als Typ-C-Retrovirus beruht auf dem Erscheinungsbild im Elektronenmikroskop, das durch ein konzentrisches Kapsid sowie eine innere und äußere Membran gekennzeichnet ist [2]. Wenn das virale Genom in doppelsträngige DNA revers transkribiert und dann in das Wirtsgenom als Provirus eingefügt wird, wird es von *long terminal repeats* (LTRs), flankiert [3]. Liegt ein vollständiges provirales Genom vor, können neue Partikel produziert werden. Ist das provirale Genom defekt, fehlen für die Replikation essentielle Gene, das Virus kann jedoch für einzelne retrovirale Proteine wie gruppenspezifische Antigene kodieren [2, 4]. Die Viren der Spezies *A. avirousar* und LPDV sind replikationskompetent, während *A. avicarmilhil2*, *A. avifujsar*, *A. avimyebila*, *A. avimyecyt29*, *A. avisar10*, *A. aviUR2sar* und *A. aviY73sar* Replikationsdefekte durch Deletionen in den Genen *gag*, *pol* und/oder *env* aufweisen. Replikationskompetente Helferviren der Spezies *A. avileu* können diese Defekte komplementieren.

Alpharetroviren sind weltweit bei Hühnervögeln (*Galliformes*) und einigen anderen Vögeln, wie Gänsevögeln (*Anseriformes*), Taubenvögeln (*Columbiformes*) und Sperlingsvögeln (*Passeriformes*) verbreitet und können bei diesen innerhalb von Wochen bis Monaten Leukosen, Sarkome und andere Tumore verursachen. Zu den durch Alpharetroviren hervorgerufenen, nicht-neoplastischen Erkrankungen zählen Hepatitis, Myokarditis, Anämie, Schwindsucht, Arthritis und Glomerulonephritis [5].

Die Übertragung verläuft vorwiegend vertikal, entweder kongenital über den Reproduktionstrakt in das Ei (Eiklar) mit Infektion des Embryos während der Brut oder durch ein in die Zellen der Keimbahn integriertes Provirus [6, 4]. Eine horizontale Übertragung kann durch direkten Kontakt zwischen den Tieren über Fäzes, Speichel und andere Sekrete sowie infizierte Zellen erfolgen, mit hohen Inzidenzen in einer Hühnerschar [9, 12]. Eine Übertragung durch Insekten, Wasser oder Aerosole wurde nicht beschrieben, jedoch die Übertragungen durch infizierte Kanülen bei Injektionen von Küken [6, 7].

Replikationsdefekte Alpharetroviren mit Onkogen

Alpharetrovirus avicarmilhil2

Alpharetrovirus avicarmilhil2 wird auch als Avian carcinoma Mill Hill virus 2 (AMV2) oder Mill Hill-2 virus (MH2) bezeichnet. Es wurde 1927 aus einem Eierstocktumor eines Huhns isoliert. AMV2 ist ein replikationsdefektes Retrovirus, welches nur mithilfe eines weiteren replikationskompetenten Virus der Spezies *A. avileu* infektiöse Partikel bilden und abgeben kann [8]. AMV2 weist einen engen Wirtsbereich in Hühnern auf. Das neoplastisch transformierende Potenzial ist durch die im Genom enthaltenen Gene *v-mil* und *v-myc* hoch, so dass innerhalb von Tagen bis Wochen nach einer Infektion bzw. Transduktion Leber- und Nierenkarzinome, sowie Sarkome und Lymphome in Hühnern ausgelöst werden können [9, 10].

Alpharetrovirus avifujisar

Alpharetrovirus avifujisar wird auch als Fujinami-Sarkomvirus (FuSV) bezeichnet. Es wurde erstmals 1914 aus einem Weichteilsarkom eines Huhns isoliert. *A. avifujisar* ist replikationsdefekt und benötigt ein replikationskompetentes Helfervirus der Spezies *A. avileu*, um infektiöse Partikel zu bilden. Das Virus enthält das Onkogen *v-fps*, welches sich vom viralen *gag*-Gen verbunden mit einer Domäne des zellulären *proto-fps*-Gens ableitet und für eine Tyrosin-Proteinkinase kodiert [11]. Unter natürlichen Bedingungen werden nur Hühner infiziert, weitere Wirte sind nicht beschrieben. Nach experimenteller Infektion von Hühnern und Entenküken kommt es innerhalb von 10 Tagen zur Bildung von Sarkomen [12].

Alpharetrovirus avimyebila

Alpharetrovirus avimyebila wird auch als Avian myeloblastosis virus (AMV) bezeichnet. Es wurde erstmals 1908 aus Gewebeproben von Hühnern mit viszeraler Lymphomatose und erythroblastischer und myeloblastischer Leukämie isoliert. *A. avimyebila* ist replikationsdefekt und benötigt ein Helfervirus der Spezies *A. avileu*, z. B. MAV-1 und MAV-2, um infektiöse Partikel zu bilden [13]. Das Virusgenom enthält das Onkogen *v-myb* [14]. In Gewebekulturen transfor-

miert AMV hämatopoetische Zellen und Fibroblasten von Hühnern. Abhängig vom Applikationsweg bei experimentellen Infektionen liegt die Morbiditätsrate von Hühnerembryos bei 7 bis 35 %. Der Wirtsbereich ist auf Hühner begrenzt [13].

Alpharetrovirus avimyecyt29

Alpharetrovirus avimyecyt29, auch als Avian myelocytomatosis virus 29 (AMCV29) bezeichnet, wurde erstmals 1961 in Bulgarien isoliert [15]. Das OK10-Virus, isoliert aus einem Hühner-Lebertumor, ist ebenfalls der Spezies zugeordnet [16, 17]. Es ist replikationsdefekt und benötigt ein replikationskompetentes Helfervirus, z. B. Rous-associated virus type 1 (RAV-1) oder ALV-F, um infektiöse Partikel zu bilden [18]. Das im viralen Genom vorliegende *v-myc*-Onkogen kann hämatopoetische Zellen und Fibroblasten von Hühnern transformieren [19, 20]. Der Wirtsbereich umfasst Hühnervögel, bei denen es Myelozytome und Tumore in Leber, Pankreas und Niere verursacht. Während Hühner, Perlhühner und Japanwachteln hauptsächlich Myelozytome bilden, kommt es in Puten, Fasanen und Steinhühnern überwiegend zur Hämatoblastose [15].

Alpharetrovirus avisar10

Alpharetrovirus avisar10, früher Aviäres Sarkomvirus CT10 (ASV-CT10) oder Claude's chicken tumor-10 virus (CTV-10), ist replikationsdefekt und benötigt ein Helfervirus der Spezies *A. avileu*, um infektiöse Partikel zu bilden. Es enthält das Onkogen *v-crkl* mit struktureller Ähnlichkeit zur Phospholipase C [21, 22]. Die Viruspartikel können in embryonalen Hühnerfibroblasten passagiert werden. Bei experimenteller Infektion von Hühnerküken mit *A. avisar10* kommt es innerhalb von zwei Wochen zur Tumorbildung an der Injektionsstelle [21].

Alpharetrovirus aviUR2sar

Alpharetrovirus aviUR2sar, früher UR2-Sarkomvirus (UR2SV), ist replikationsdefekt und benötigt ein Helfervirus der Spezies *A. avileu*, um infektiöse Partikel zu bilden. Es wurde 1969 aus Hühnerfibrosarkomen isoliert [23]. Es enthält das Onkogen *v-ros* mit Tyrosinkinase-Aktivität [24, 25]. Der Wirtsbereich umfasst Hühner, jedoch konnten experimentell ebenfalls Zellen von Truthühnern und Wachteln transformiert werden. Eine experimentelle Infektion von Hühnern führt nach etwa 2 Wochen zur Bildung von Sarkomen [23].

Alpharetrovirus aviY73sar

Alpharetrovirus aviY73sar, früher Y73 sarcoma virus (Y73SV), ist replikationsdefekt und benötigt ein Helfervirus der Spezies *A. avileu*, um infektiöse Partikel zu bilden. Es wurde 1973 aus einem Tumor eines White Leghorn-Huhns in Japan isoliert. Es enthält das Onkogen *v-yes*, eine virale Variante des zellulären *c-yes*-Gens. Das Virus transformiert embryonale Hühnerfibroblasten. Der Wirtsbereich umfasst Hühner. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung in 7 Tage alte Küken kommt es an der Injektionsstelle zur Bildung von Fibrosarkomen und Myxofibrosarkomen [26].

Alpharetrovirus avileu

Die Spezies *Alpharetrovirus avileu* (früher Aviäre Leukose-Viren, ALV) umfasst replikationskompetente Alpharetroviren, die anhand ihres Wirtsbereichs, der Aminosäuresequenz des Hüllproteins und der Rezeptornutzungsmuster bei suszeptiblen und resistenten Vogelzellen in 11 Subgruppen eingeteilt werden [6]. Die Subgruppen A, B, C, D und K kommen bei Hühnervögeln vor, Subgruppe E bei Hühner- und Gänsevögeln. Während in Proben von freilebenden Enten keine ALV-C nachgewiesen werden konnten, führt die experimentelle Infektion von Entenzellen zu einer effektiven Replikation und Persistenz. ALV-C-infizierte Entenembryos entwickeln nach dem Schlüpfen Schwindsucht und hämatologische Erkrankungen [27]. Die Subgruppen F und G kommen beim Goldfasan [45], H beim Rebhuhn und I bei der Gambelwachtel vor, die jeweils zu den Hühnervögeln zählen [6]. Subgruppe J hat den breitesten Wirtsbereich der Alpharetroviren und infiziert Hühnervögel, Gänsevögel und Sperlingsvögel. Die Subgruppen E, F, G, H und I liegen ausschließlich endogen in der Keimbahn vor [6].

ALV-A und **-B** waren als die am häufigsten vorkommenden Alpharetroviren für hohe ökonomische Verluste in der Hühnerzucht weltweit verantwortlich. In westlichen Ländern kommen sie aufgrund strenger Eindämmungsmaßnahmen, Tests, Keulungen und langfristiger Überwachung nicht mehr in kommerziellen Hühnerfarmen vor und gelten hier ebenso wie **ALV-C** und **-D** als ausgerottet [3]. Jedoch treten weiterhin Infektionen in Hobbyzuchten oder bei wildlebendem Geflügel auf [6]. In China stellen ALV, insbesondere ALV-J und ALV-K, aber auch importierte ALV-A-Fälle weiterhin ein großes ökonomisches Problem dar [28]. Vor der Verbreitung von ALV-K war **ALV-J** das am häufigsten vorkommende ALV in China. Es wurde erstmalig in den 1980ern im Vereinigten Königreich isoliert. ALV-J war zunächst als Ursache für Myelozytomatose bei Masthähnen bekannt, während ab 2006 viele Fälle von Hämangiose beschrieben wurden [29, 30]. ALV-J führt bei Hühnern zu leichten Symptomen wie Wachstumsstörungen und einer geschwächten Immunantwort auf Impfungen [31, 32]. **ALV-K** wurde erstmals 2012 identifiziert [1]. Es wurde oft aus klinisch gesunden Hühnern isoliert, ist aber auch assoziiert mit der Bildung von Gliomen in Geflügel in Japan [31, 33, 34].

ALV lösen bei Hühnern mit geringer Effizienz und langer Latenz (Monate bis Jahre) lymphatische Leukosen, Erythroblastosen und Gliome [6, 35, 36] aus, welche auf eine Insertionsmutagenese zurückzuführen sind. Dabei integriert das virale Genom in der Nachbarschaft oder innerhalb eines Proto-Onkogens und aktiviert dieses. Daneben führen ALV auch zu Leberläsionen, Osteopetrose, Anämie, Fruchtbarkeitsstörungen, Wachstumsstörungen, Appetitlosigkeit, Durchfall und schwerer Abwehrschwäche [6, 37]. Zirkulieren sie in einer Hühnerschar, liegen die Verlustraten bei ca. 1 bis 2 % [6].

Mit endogenen, replikationskompetenten **ALV-E** infizierte Hühner geben diese nicht nur vertikal an ihre Nachkommen weiter, sondern können auch Viruspartikel abgeben. ALV-E persistieren im Wirt, sind jedoch nicht pathogen. Infektionen führen allenfalls zu einer Verringerung der Legeleistung oder einem verminderten Körpergewicht [38]. In seltenen Fällen ist ein möglicher Zusammenhang zwischen einer ALV-E-Infektion und einer Erkrankung beschrieben. So führte die experimentelle Infektion von 30 Hühnern mit dem Stamm JS1208 (natürlich aufgetretenes chimäres Virus aus ALV-K (*backbone*) und ALV-E (*gp85-Gen*)) bei zwei Tieren zu tumorähnli-

chen Läsionen, wobei ein Tier an diesen verstarb [1]. Ferner führte der ALV-E-Stamm RAV-60 bei einer Wachtel zur Myelozytomatose, während er bei Hühnern keine Tumore auslöste [39]. Neben Hühnern wurden ALV-E ebenfalls bei wildlebenden Enten nachgewiesen, die aus bekannter (z. B. in Netz verfangen oder Pestizidvergiftung) oder unbekannter Ursache verstorben waren [40]. Der endogene **ALV-F**-Stamm RAV-61 wurde 1973 aus Fasanen in den USA isoliert [41]. Er führte bei 12 bis 20 % der infizierten Tiere zu lymphatischen Leukosen und bei 25 % der getesteten Hühner zu Neoplasien. Während einige Hühnerrassen nicht empfänglich für die Infektion mit dem ALV-F RAV-Ringnecked pheasant virus (RAV-RPV) [39] waren, entwickelten andere nach Infektion Angiosarkome, Fibrosarkome, Neuroblastome oder Blutzysten [41, 37]. Die endogenen **ALV-G** (RAV-Golden pheasant virus, RAV-GPV) führten nach experimenteller Infektion von Hühnerembryonen nicht zur Ausbildung von Tumoren [39]. RAV-62 wurde aus Rebhuhn-Embryos isoliert und der Subgruppe H zugeordnet [42]. Von zwei im Jahre 1985 beschriebenen **ALV-I**-Isolaten wird ein Isolat spontan von Gambelwachtelzellen gebildet und abgegeben und vermehrt sich sehr langsam. Das zweite Isolat resultiert aus einem natürlich aufgetretenen Rekombinationsereignis zwischen Gambelwachtel-Sequenz und RSV und vermehrt sich gut in embryonalen Hühnerfibroblasten [43].

Für Menschen weist die Spezies kein Gefährdungspotenzial auf. So wurde zwanzig Jahre nach der Verabreichung von mit Viren der Subgruppe A kontaminierten Gelbfieberimpfstoffchargen in den 1960er Jahren bei Geimpften im Vergleich zu einer Kontrollgruppe kein Zusammenhang zu der Entstehung von Tumoren festgestellt. Die Impfstoffchargen wurden in 7 bis 9 Tage alten embryonierten Hühnereiern hergestellt [37]. Zudem wurden bei Geimpften keine ALV-spezifischen Antikörper nachgewiesen [44–46]. Auch in Impfstoffen gegen Masern und Mumps wurden in den 1960er Jahren ALV-Partikel detektiert, ohne dass Hinweise auf gesundheitliche Auswirkungen bei den Geimpften vorliegen [47]. In einem Selbstversuch injizierte sich J. G. Carr 1939 zudem subkutan im Abstand von zwei Wochen zwei Dosen eines *Alpharetrovirus* der Subgruppe A und war 21 Jahre später immer noch symptomlos [48]. Es liegen keine Berichte über Tumore in Säugern vor, die durch Leukose- oder Leukämieviren ausgelöst wurden. Obwohl experimentelle Infektionen bestimmter humaner (embryonaler und fetaler) Zelllinien mit Viren der Subgruppen A (Rous-associated virus type 1), C (Bratislava 77) und D (Rous sarcoma virus Schmidt-Ruppin) möglich sind, wurden bisher keine natürlichen Infektionen beschrieben. Zudem besteht in humanen Zellen nur eine geringe Tendenz zur Integration in transkriptionsaktive Gene vor [34]. Eine Übersicht über die der Spezies *A. avileu* zugeordneten Viren ist dem Anhang zu entnehmen (Tabelle 2).

Lymphoproliferative disease virus

LPDV ist ein exogenes lymphotropes replikationskompetentes Virus. Es ist ein nicht klassifiziertes *Alpharetrovirus* ohne Gen mit neoplastisch transformierendem Potenzial [49]. Der natürliche Wirt sind Truthühner. Unter experimentellen Bedingungen vermehrt sich das Virus zudem in Hühnerzellen, nicht jedoch in Enten- oder Gänsezellen. Nach Infektion von 4 Wochen alten Truthühnern traten ca. 14 Tage nach der Inokulation lymphoproliferative Läsionen in der Milz, im Thymus und im Pankreas auf. Die Letalität bei betroffenen Truthuhnsharen liegt bei ca. 25 %. Ausbrüche wurden in den 1980er und 1990er Jahren in einigen Ländern beschrieben, in den letzten Jahren gab es jedoch keine Fälle in kommerziellen Farmen. Obwohl

wildlebende Truthühner häufig infiziert sind, zeigen sie kaum klinische Symptome und Todesfälle sind selten [50].

Replikationskompetente Alpharetroviren mit Onkogen

Alpharetrovirus avirousar

Alpharetrovirus avirousar, früher Rous sarcoma virus (RSV), wurde 1911 isoliert. Es ist replikationskompetent und benötigt kein Helfervirus. Das Virus trägt das *v-src*-Gen, welches für eine Tyrosinkinase kodiert und ein Homolog des zellulären Proto-Onkogens *c-src* ist. Es führt zur Bildung von Zysten und Sarkomen. Der Wirtsbereich ist abhängig von der Subgruppe und schließt Tauben, Truthühner, Fasane, Enten, Puten, Wachteln und Steinhühner ein [6]. Geringe Mengen an RSV-Partikeln wurden in natürlich aufgetretenen Sarkomen von Hamstern und Ratten nachgewiesen [51–53]. Die Verabreichung des Virus an drei neugeborene Affen (*Macacus rhesus*, *Macacus nemestrinus* und *Papio hamadryas*) führte in weniger als einem Monat zur Bildung von Fibrosarkomen. Während *Macacus nemestrinus* an Tag 79 verstarb, bildeten sich die jeweiligen Tumore in den zwei anderen Affen nach etwa 100 Tagen zurück [54]. Unter experimentellen Bedingungen ist *A. avirousar* in der Lage, neben Hühnerzellen auch Säugerzellen zu transformieren [55].

Mit Ausnahme von LPDV sind in der TRBA 462 alle Spezies der Alpharetroviren in die **Risikogruppe 1** mit den Bemerkungen „t2“¹ und „onc“² eingestuft [56].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV werden Alpharetroviren als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten den folgenden Risikogruppen zugeordnet:

1. Replikationsdefekte Alpharetroviren der Spezies *A. avicarmilhil2*, *A. avifujsar*, *A. avimyebla*, *A. avimyecyt29*, *A. avisar10*, *A. aviUR2sar* und *A. aviY73sar* sind der **Risikogruppe 1** zuzuordnen.
2. Replikationskompetente Alpharetroviren der Spezies *A. avileu* der Subgruppen E, G, H und I sind der **Risikogruppe 1** zuzuordnen.
3. Replikationskompetente Alpharetroviren der Spezies *A. avileu* der Subgruppen A, B, C, D, F, J und K sowie das Lymphoproliferative disease virus, sind der **Risikogruppe 2** zuzuordnen.

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).

² Onkogen. Virus enthält Gene, die beim natürlichen Wirt (Menschen oder Tiere) maligne Tumore hervorrufen können.

4. Replikationskompetente Alpharetroviren der Spezies *A. avirousar* sind der **Risikogruppe 2** zuzuordnen.

Begründung

Der Risikogruppe 1 werden Alpharetroviren zugeordnet, die replikationsdefekt sind, sowie replikationskompetente endogene Alpharetroviren, die keine klinischen Symptome in Hühnervögeln, verursachen. Der Risikogruppe 2 werden replikationskompetente Alpharetroviren zugeordnet, die bei einigen Vogelordnungen und in Einzelfällen bei Nagetieren und Säugetieren klinische Symptome verursachen.

- zu 1.:

Es handelt sich um replikationsdefekte Alpharetroviren, die für die Replikation ein Helfervirus benötigen. Der Wirtsbereich ist beschränkt auf Hühnervögel, eine Übertragung auf andere Tiere wurde bislang nicht beobachtet. Sie können langfristig durch Insertionsmutagenese Leukosen, Tumore und Sarkome verursachen. Ein Gefährdungspotenzial für den Menschen kann ausgeschlossen werden.

- zu 2.:

Es handelt sich um endogene replikationskompetente Alpharetroviren ohne Gefährdungspotenzial für Hühnervögel. Ein Gefährdungspotenzial für den Menschen kann ausgeschlossen werden.

- zu 3.:

Es handelt sich um replikationskompetente Alpharetroviren mit geringem Gefährdungspotenzial für Hühnervögel. Der Wirtsbereich von *A. avileu* ist beschränkt auf Hühnervögel, eine Übertragung auf andere Tiere wurde bislang nicht beobachtet. Die Viren können bei infizierten Tieren zu lymphatischer Leukose, Erythroblastose oder Wachstumsverzögerung und Abwehrschwäche führen. Ein Gefährdungspotenzial für den Menschen kann ausgeschlossen werden.

Das Lymphoproliferative disease virus ist ein für Truthühner pathogenes Virus. Es ist bisher wenig charakterisiert. Ein Gefährdungspotenzial für den Menschen kann ausgeschlossen werden.

- zu 4.:

Es handelt sich um replikationskompetente Alpharetroviren, die Gene mit neoplastisch transformierendem Potenzial enthalten. Der Wirtsbereich umfasst neben Hühnern, Truthühnern, Fasanen, Enten und Wachteln möglicherweise auch Nagetiere und weitere Säugetiere. Es kann bei infizierten Tieren Leukosen, Tumore und Sarkome verursachen. Ein geringes Gefährdungspotenzial für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.

Literatur

1. **Xu G, Bei L, Zhao M, Yan H, Zhang H, Jian S, Zhang R** (2025). Isolation and characterization of a recombinant avian leukosis virus subgroup E from a commercial layer farm in Eastern China. *Poultry Sci* **104**(5):105053.
2. **Nair V, Gimeno I, Dunn J, Zavala G, Williams SM, Reece RL, Hafner S** (2013). Neoplastic Diseases. In Glisson J (Hrsg.), Diseases of Poultry, S. 513–673. John Wiley & Sons Incorporated, Somerset.
3. **Fandiño S, Gomez-Lucia E, Benítez L, Doménech A** (2023). Comparison of Endogenous Alpharetroviruses (ALV-like) across Galliform Species: New Distant Proviruses. *Microorganisms* **12**(1):86.
4. **Nair V** (2014). Tumors of the Avian Immune System. In Schat KA, Kaspers B, Kaiser P (Hrsg.), Avian immunology, S. 333–44. Elsevier Science & Technology, San Diego.
5. **Crittenden LB, Fadly AM, Smith EJ** (1982). Effect of endogenous leukosis virus genes on response to infection with avian leukosis and reticuloendotheliosis viruses. *Avian Dis* **26**(2):279–94.
6. **Fandiño S, Gomez-Lucia E, Benítez L, Doménech A** (2023). Avian Leukosis: Will We Be Able to Get Rid of It? *Animals (Basel)* **13**(14):2358–90.
7. **Witter RL, Fadly AM** (2001). Reduction of horizontal transmission of avian leukosis virus subgroup J in broiler breeder chickens hatched and reared in small groups. *Avian Pathol* **30**(6):641–54.
8. **Hu SS, Moscovici C, Vogt PK** (1978). The defectiveness of Mill Hill 2, a carcinoma-inducing avian oncovirus. *Virology* **89**(1):162–78.
9. **Alexander RW, Moscovici C, Vogt PK** (1979). Avian oncovirus Mill Hill No. 2: pathogenicity in chickens. *J Natl Cancer Inst* **62**(2):359–66.
10. **Weizsäcker F von, Beug H, Graf T** (1986). Temperature-sensitive mutants of MH2 avian leukemia virus that map in the *v-mil* and the *v-myc* oncogene respectively. *EMBO J* **5**(7):1521–7.
11. **Pfaff SL, Zhou RP, Young JC, Hayflick J, Duesberg PH** (1985). Defining the borders of the chicken proto-*fps* gene, a precursor of Fujinami sarcoma virus. *Virology* **146**(2):307–14.
12. **Hanafusa T, Wang LH, Anderson SM, Karess RE, Hayward WS, Hanafusa H** (1980). Characterization of the transforming gene of Fujinami sarcoma virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **77**(5):3009–13.
13. **Moscovici C** (1975). Leukemic transformation with avian myeloblastosis virus: present status. *Curr Top Microbiol Immunol* **71**:79–101.
14. **Gonda TJ, Bishop JM** (1983). Structure and transcription of the cellular homolog (*c-myb*) of the avian myeloblastosis virus transforming gene (*v-myb*). *J Virol* **46**(1):212–20.
15. **Filchev A, Bozhkov S, Karakoz I, Plachy J, Sotirov N** (1993). Pathogenicity of avian myelocytomatosis virus MC29 in two lines of chickens. *Avian Pathol* **22**(2):295–310.
16. **Bister K, Ramsay G, Hayman MJ, Duesberg PH** (1980). OK10, an avian acute leukemia virus of the MC 29 subgroup with a unique genetic structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **77**(12):7142–6.
17. **Oker-Blom N, Hortling L, Kallio A, Nurmiäho EL, Westermarck H** (1978). OK 10 virus, an avian retrovirus resembling the acute leukaemia viruses. *J Gen Virol* **40**(3):623–33.
18. **Bister K, Vogt PK** (1978). Genetic analysis of the defectiveness in strain MC29 avian leukosis virus. *Virology* **88**(2):213–21.
19. **Enrietto PJ, Payne LN, Hayman MJ** (1983). A recovered avian myelocytomatosis virus that induces lymphomas in chickens: pathogenic properties and their molecular basis. *Cell* **35**(2 Pt 1):369–79.
20. **Farina SF, Huff JL, Parsons JT** (1992). Mutations within the 5' half of the avian retrovirus MC29 *v myc* gene alter or abolish transformation of chicken embryo fibroblasts and macrophages. *J Virol* **66**(5):2698–708.

21. **Mayer BJ, Hamaguchi M, Hanafusa H** (1988). A novel viral oncogene with structural similarity to phospholipase C. *Nature* **332**(6161):272–5.
22. **Guo C, Liu S, Sun M-Z** (2014). The role of CT10 regulation of kinase-like in cancer. *Future Oncol* **10**(16):2687–97.
23. **Balduzzi PC, Notter MF, Morgan HR, Shibuya M** (1981). Some biological properties of two new avian sarcoma viruses. *J Virol* **40**(1):268–75.
24. **Feldman RA, Wang LH, Hanafusa H, Balduzzi PC** (1982). Avian sarcoma virus UR2 encodes a transforming protein which is associated with a unique protein kinase activity. *J Virol* **42**(1):228–36.
25. **Wang LH, Hanafusa H, Notter MF, Balduzzi PC** (1982). Genetic structure and transforming sequence of avian sarcoma virus UR2. *J Virol* **41**(3):833–41.
26. **Kawai S, Yoshida M, Segawa K, Sugiyama H, Ishizaki R, Toyoshima K** (1980). Characterization of Y73, an avian sarcoma virus: a unique transforming gene and its product, a phosphopolyprotein with protein kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **77**(10):6199–203.
27. **Stepanets V, Vernerová Z, Vilhelmová M, Geryk J, Plachý J, Hejnar J, Weichold FF, Svoboda J** (2003). Intraembryonic avian leukosis virus subgroup C (ALV-C) inoculation producing wasting disease in ducks soon after hatching. *Folia Biol (Praha)* **49**(3):100–9.
28. **Zhang Q, Zhao D, Guo H, Cui Z** (2010). Isolation and identification of a subgroup A avian leukosis virus from imported meat-type grand-parent chickens. *Virolog Sin* **25**(2):130–6.
29. **Li Y, Fu J, Cui S, Meng F, Cui Z, Fan J, Chang S, Zhao P** (2017). Gp85 genetic diversity of avian leukosis virus subgroup J among different individual chickens from a native flock. *Poultry Sci* **96**(5):1100–7.
30. **Payne LN** (1998). HPRS-103: A retro virus strikes back. The emergence of subgroup J avian leukosis virus. *Avian Pathol* **27**(sup1):S36–S45.
31. **Chen H, Diao Y, Sun X, Wang Y** (2022). Isolation, identification, and pathogenicity of a ALV-K strain from Chinese indigenous chicken breed. *Poultry Sci* **101**(11):102116.
32. **Zhao Z, Rao M, Liao M, Cao W** (2018). Phylogenetic Analysis and Pathogenicity Assessment of the Emerging Recombinant Subgroup K of Avian Leukosis Virus in South China. *Viruses* **10**(4):194.
33. **Nakamura S, Ochiai K, Hatai H, Ochi A, Sunden Y, Umemura T** (2011). Pathogenicity of avian leukosis viruses related to fowl glioma-inducing virus. *Avian Pathol* **40**(5):499–505.
34. **Zhang F, Li H, Lin C, Wei Y, Zhang W, Wu Y, Kang Z** (2024). Detection and genetic diversity of subgroup K avian leukosis virus in local chicken breeds in Jiangxi from 2021 to 2023. *Front Microbiol* **15**:1341201.
35. **Burmester BR, Walter WG, Gross MA, Fontes AK** (1959). The oncogenic spectrum of two pure strains of avian leukosis. *J Natl Cancer Inst* **23**:277–91.
36. **Nakamura S, Ochiai K, Abe A, Kishi S, Takayama K, Sunden Y** (2014). Astrocytic growth through the autocrine/paracrine production of IL-1 β in the early infectious phase of fowl glioma-inducing virus. *Avian Pathol* **43**(5):437–42.
37. **Carter JK, Smith RE** (1984). Specificity of avian leukosis virus-induced hyperlipidemia. *J Virol* **50**(2):301–8.
38. **Fulton JE, Mason AS, Wolc A, Arango J, Settari P, Lund AR, Burt DW** (2021). The impact of endogenous Avian Leukosis Viruses (ALVE) on production traits in elite layer lines. *Poultry Science* **100**(6):101121.
39. **Purchase HG, Okazaki W, Vogt PK, Hanafusa H, Burmester BR, Crittenden LB** (1977). Oncogenicity of avian leukosis viruses of different subgroups and of mutants of sarcoma viruses. *Infect Immun* **15**(2):423–8.
40. **Hao R, Han C, Liu L, Zeng X** (2014). First finding of subgroup-E avian leukosis virus from wild ducks in China. *Vet Microbiol* **173**(3–4):366–70.
41. **Hanafusa T, Hanafusa H** (1973). Isolation of leukosis-type virus from pheasant embryo cells: possible presence of viral genes in cells. *Virology* **51**(1):247–51.

42. **Hanafusa T, Hanafusa H, Metroka CE, Hayward WS, Rettenmier CW, Sawyer RC, Dougherty RM, Distefano HS** (1976). Pheasant virus: new class of ribodeoxyvirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **73**(4):1333–7.
43. **Troesch CD, Vogt PK** (1985). An endogenous virus from Lophortyx quail is the prototype for envelope subgroup 1 of avian retroviruses. *Virology* **143**(2):595–602.
44. **Waters TD, Anderson PS, Beebe GW, Miller RW** (1972). Yellow fever vaccination, avian leukosis virus, and cancer risk in man. *Science* **177**(4043):76–7.
45. **Silva RF, Fadly AM, Taylor SP** (2007). Development of a Polymerase Chain Reaction to Differentiate Avian Leukosis Virus (ALV) Subgroups: Detection of an ALV Contaminant in Commercial Marek's Disease Vaccines. *Avian Dis* **51**(3):663–7.
46. **Piraino F, Krumbiegel ER, Wisniewski HJ** (1967). Serologic survey of man for avian leukosis virus infection. *J Immunol* **98**(4):702–6.
47. **Tsang SX, Switzer WM, Shanmugam V, Johnson JA, Goldsmith C, Wright A, Fadly A, Thea D, Jaffe H, Folks TM, Heneine W** (1999). Evidence of avian leukosis virus subgroup E and endogenous avian virus in measles and mumps vaccines derived from chicken cells: investigation of transmission to vaccine recipients. *J Virol* **73**(7):5843–51.
48. **DiGiacomo RF, Hopkins SG** (1997). Food animal and poultry retroviruses and human health. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* **13**(1):177–90.
49. **Gak E, Yaniv A, Chajut A, Ianculescu M, Tronick SR, Gazit A** (1989). Molecular cloning of an oncogenic replication-competent virus that causes lymphoproliferative disease in turkeys. *J Virol* **63**(6):2877–80.
50. **Alger K, Bunting E, Schuler K, Whipps CM** (2017). Risk factors for and spatial distribution of lymphoproliferative disease virus (LPDV) in wild turkeys (*Meleagris Gallopavo*) in New York State, USA. *J Wildl Dis* **53**(3):499–508.
51. **Ahlfstrom CG, Kato R, Levan A** (1964). Rous sarcoma in chinese hamsters. *Science* **144**(3623):1232–3.
52. **Simkovic D** (1972). Characteristics of tumors induced in mammals, especially rodents, by viruses of the avian leukosis sarcoma group. *Adv Virus Res* **17**:95–127.
53. **Harris RJ, Chesterman FC, McClelland RM** (1969). The properties of sarcomas induced in Wistar rats by Rous sarcoma virus (Schmidt-Ruppin). *Int J Cancer* **4**(1):31–41.
54. **Zilber LA, Lapin BA, Adighytov FI** (1965). Pathogenicity of Rous sarcoma virus for monkeys. *Nature* **205**(976):1123–4.
55. **Gogusev J, Teutsch B, Morin MT, Mongiat F, Haguénau F, Suskind G, Rabotti GF** (1988). Inhibition of HLA class I antigen and mRNA expression induced by Rous sarcoma virus in transformed human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**(1):203–7.
56. **Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe** (2024). TRBA 462 Einstufung von Viren und TSE-Agenzien in Risikogruppen. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRBA/TRBA-462>. Geprüft am 03.08.2025.

Anhang

Tabelle 1: Übersicht der Gattung *Alpharetrovirus*

ICTV (2025)	replikations-kompetent / -defekt	Stellungnahme C-typ Retroviren der Hühner (1994)	Onkogen	Wirtsbereich	Risiko-gruppe
<i>Alpharetrovirus avicarmilhil2</i>	defekt	Geflügel-Leukose-Sarkom-Viren mit Onkogenen (RG 1)	<i>v-mil, v-myc</i>	<i>Galliformes</i>	1
<i>Alpharetrovirus avifujsar</i>	defekt		<i>v-fps</i>	<i>Galliformes, Anseriformes</i>	1
<i>Alpharetrovirus avimyeb1a</i>	defekt		<i>v-myb</i>	<i>Galliformes</i>	1
<i>Alpharetrovirus avimyecyt29</i>	defekt		<i>v-myc</i>	<i>Galliformes</i>	1
<i>Alpharetrovirus avisar10</i>	defekt		<i>v-scr</i>		1
<i>Alpharetrovirus aviUR2sar</i>	defekt		<i>v-crkl</i>		1
<i>Alpharetrovirus aviY73sar</i>	defekt		<i>v-ros</i>		1
<i>Alpharetrovirus avileu</i> , Subgruppen E, G, H und I	kompetent	akute Leukämie/Sarkom-Viren	N/A	<i>Galliformes, Anseriformes, Passeriformes</i>	1
<i>Alpharetrovirus avileu</i> , Subgruppen A, B, C, D, F, J und K	kompetent	akute Leukämie/Sarkom-Viren	N/A	<i>Galliformes, Anseriformes, Passeriformes</i>	2
Virus der lymphoproliferativen Erkrankung	kompetent	Virus der lymphoproliferativen Erkrankung des Truthahns	N/A	<i>Meleagris gallopavo</i> (<i>Galliformes</i>)	2
<i>Alpharetrovirus avirousar</i>	kompetent	Geflügel-Leukose-Sarkom-Viren mit Onkogenen (RG 1)	<i>v-yes</i>	<i>Galliformes, Anseriformes, Columbiformes</i>	2

Tabelle 2: Übersicht der Viren der Spezies *Alpharetrovirus avileu*

Subgruppe	endogen / exogen	Rekombination	Rezeptor	Wirt	Bsp.- Stämme	Risiko- gruppe
A	Ex	ALV-J	Tva	<i>Galliformes, Anseriformes</i>	RAV-1, RAV-3, RAV-4, RAV-5, MAV-1, MAV-A, RSA	2
B	Ex	ALV-J, ALV-E	Tvb	<i>Galliformes, Anseriformes</i>	MAV-B, RAV-2, RAV-6, MAV-2	2
C	Ex	ALV-J	Tvc	<i>Galliformes</i>	RAV-7, RAV-49	2
D	Ex		Tvb	<i>Galliformes</i>	RAV-50, CZAV	2
E	En	ALV-A, ALV-B, ALV-C, ALV-J, ALV-K	Tvb	<i>Galliformes, Anseriformes</i>	ev-1, ev-2, RAV-60	1
F	En			<i>Chrysolophus pictus</i>	RAV-61	2
G	En			<i>Chrysolophus pictus</i>	GPV	1
H	En			<i>Perdix perdix</i>	RAV-62	1
I	En			<i>Callipepla gambelii</i>		1
J	Ex	ALV-A, ALV-B, ALV-C	chNHE1	<i>Galliformes, Anseriformes, Passeriformes</i>		2
K	Ex	ALV-E	Tva	<i>Galliformes</i>		2