



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Empfehlung der ZKBS

zur Risikobewertung des *Bovine norovirus* (BoNV) als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Das *Bovine norovirus* (BoNV) gehört innerhalb der Familie der *Caliciviridae* zum Genus *Norovirus*. Das Genom von BoNV besteht aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität mit einer Gesamtlänge von ca. 7,3 kb [1].

Calicivirus-ähnliche Viren wurden erstmalig 1978 und 1980 bei Kälbern in Großbritannien und Deutschland nachgewiesen [2,3]. Die phylogenetische Analyse des Genoms oder partieller Genomabschnitte ergab, dass alle bislang bekannten bovinen Noroviren der Genogruppe III des Genus *Norovirus* zuzuordnen sind. Humane Noroviren gehören zu den Genogruppen I oder II. Innerhalb der Genogruppe III unterscheidet man zwei Genotypen, vertreten durch die Prototyp-Viren Bo/Jena/80/DE (Jena-Virus) und Bo/Newbury2/76/UK (Newbury2-Virus). Natürliche Rekombinanten zwischen beiden Genotypen sind beschrieben [4].

BoNV ist weit verbreitet und wurde bislang in Großbritannien, den Niederlanden, Deutschland, Tunesien, Südkorea, der Türkei und den USA nachgewiesen [5-8]. In Deutschland wurden in Studien zur Seroprävalenz bei ca. 68 - 99 % der untersuchten Rinder viruspezifische Antikörper detektiert [5,9]. Das Virus verursacht eine Durchfallerkrankung bei Kälbern, die ca. 2 - 3 Tage andauert und anschließend ausheilt [10]. Symptomatische Infektionen erwachsener Rinder sind nicht beschrieben [5].

Über das Wirtsspektrum von BoNV liegen bislang nur wenige Informationen vor. Als einziger natürlicher Wirt ist das Rind beschrieben. Noroviren der Genogruppe III wurden bislang nicht bei humanen Infektionen nachgewiesen. Zudem bindet BoNV an das alphaGal-Epitop der Blutgruppenantigenfamilie, welches nicht auf humanem Gewebe vorkommt [11]. Dennoch wurden in zwei Studien aus Schweden und den Niederlanden BoNV-spezifische Antikörper bei ca. 20 - 27 % der untersuchten Personen gefunden [12,13]. In einer der beiden Studien wurde eine signifikante Kreuzreaktivität der eingesetzten Antikörper gegen BoNV mit dem Kapsidprotein von humanen Noroviren festgestellt, wodurch sich jedoch nicht die gesamte Seroreaktivität gegenüber BoNV erklärt [12]. Es ist somit nicht vollständig auszuschließen, dass BoNV auch den Menschen infizieren kann.

Humane Noroviren werden hauptsächlich fäkal-oral übertragen. Experimentell können Kälber oral mit BoNV infiziert werden [10]. Vermutlich wird BoNV somit ebenfalls fäkal-oral übertragen.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das *Bovine norovirus* (BoNV) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Das Wirtsspektrum des *Bovine norovirus* (BoNV) beschränkt sich vornehmlich auf Rinder; möglicherweise kann jedoch auch der Mensch infiziert werden. Die Infektion mit dem Virus führt bei Kälbern zu einer Durchfallerkrankung. Ob die Infektion des Menschen ebenfalls mit einer Erkrankung einhergeht, ist noch unbekannt. Die Übertragung von BoNV erfolgt vermutlich fäkal-oral.

Literatur

1. Oliver, S.L., Asobayire, E., Charpilienne, A., Cohen, J., and Bridger, J.C. (2007). Complete genomic characterization and antigenic relatedness of genogroup III, genotype 2 bovine noroviruses. *Arch Virol* **152**:257-272.
2. Woode, G.N., and Bridger, J.C. (1978). Isolation of small viruses resembling astroviruses and caliciviruses from acute enteritis of calves. *J Med Microbiol* **11**:441-452.
3. Günther, H., and Otto, P. (1987). Diarrhea in young calves. 7. "Zackenvirus" (Jena agent 117/80) - a new diarrhea pathogen in calves. *Arch Exp Vet Med* **41**:934-938.
4. Oliver, S.L., Brown, D.W.G., Green, J., and Bridger, J.C. (2004). A chimeric bovine enteric calicivirus: evidence for genomic recombination in genogroup III of the *Norovirus* genus of the *Caliciviridae*. *Virology* **326**:231-239.
5. Deng, Y., Batten, C.A., Liu, B.L., Lambden, P.R., Elschner, M., Günther, H., Otto, P., Schnürch, P., Eichhorn, W., Herbst, W., and Clarke, I.N. (2003). Studies of epidemiology and seroprevalence of bovine noroviruses in Germany. *J Clin Microbiol* **41**:2300-2305.
6. Hassine-Zaafraane, M., Kaplon, J., Sdiri-Loulizi, K., Aouni, Z., Pothier, P., Aouni, M., and Ambert-Balay, K. (2012). Molecular prevalence of bovine noroviruses and neboviruses detected in central-eastern Tunisia. *Arch Virol* **157**:1599-1604.
7. Yilmaz, H., Turan, N., Altan, E., Bostan, K., Yilmaz, A., Helps, C.R., and Cho, K.O. (2011). First report on the phylogeny of bovine norovirus in Turkey. *Arch Virol* **156**:143-147.
8. Park, S.I., Jeong, C., Kim, H.H., Park, S.H., Park, S.J., Hyun, B.H., Yang, D.K., Kim, S.K., Kang, M.I., and Cho, K.O. (2007). Molecular epidemiology of bovine noroviruses in South Korea. *Vet Microbiol* **124**:125-133.
9. Oliver, S.L., Wood, E., Asobayire, E., Wathes, D.C., Brickell, J.S., Elschner, M., Otto, P., Lambden, P.R., Clarke, I.N., and Bridger, J.C. (2007). Serotype 1 and 2 bovine norovirus are endemic in cattle in the United Kingdom and in Germany. *J Clin Microbiol* **45**:3050-3052.
10. Otto, P.H., Clarke, I.N., Lambden, P.R., Salim, O., Reetz, J., and Liebler-Tenorio, E.M. (2011). Infection of calves with bovine norovirus GIII.1 strain Jena virus: an experimental model to study the pathogenesis of norovirus infection. *J Virol* **85**:12013-12021.
11. Zakhour, M., Ruvoën-Clouet, N., Charpilienne, A., Langpap, B., Poncet, D., Peters, T., Bovin, N., and Le Pendu, J. (2009). The alphaGal epitope of the histo-blood group antigen family is a ligand for bovine norovirus Newbury2 expected to prevent cross-species transmission. *PLoS Pathog* **5**:e1000504.
12. Widdowson, M.A., Rockx, B., Schepp, R., van der Poel, W.H., Vinje, J., van Duynhoven, Y.T., and Koopmans, M.P. (2005). Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in the Netherlands. *J Med Virol* **76**:119-128.
13. Vildevall, M., Grahn, A., Oliver, S.L., Bridger, J.C., Charpilienne, A., Poncet, D., Larson, G., and Svensson, L. (2010). Human antibody responses to bovine (Newbury-2) norovirus (GIII.2) and association to histo-blood group antigens. *J Med Virol* **82**:1241-1246.