

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von
***Deltacoronavirus suis* als Spender- und Empfängerorganismus**
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Deltacoronavirus suis gehört zur Familie *Coronaviridae* und besitzt ein (+)ssRNA-Genom mit einer Größe von 25,4 kbp, welches sieben putative *open reading frames* (ORFs) in der für Coronaviren typischen Genomorganisation umfasst [1].

D. suis (früher: Coronavirus HKU15, Porcine deltacoronavirus) wurde erstmalig in Hongkong, China, in Rektalabstrichen von Schweinen nachgewiesen, die im Zeitraum von 2007 bis 2011 im Rahmen einer Surveillance-Studie genommen worden waren [1]. Mittlerweile ist das Virus in Asien (China, Thailand, Südkorea, Vietnam, Laos, Japan) sowie Nord- und Südamerika (USA, Kanada, Mexiko, Peru) weit verbreitet [2]. Eine Molekulare-Uhr-Analyse des viralen Genoms ergab, dass *D. suis* vermutlich in den 1990er Jahren in Südostasien entstanden ist [3]. Phylogenetische Analysen zeigten, dass *D. suis* am nächsten mit dem Spatzen-Coronavirus HKU17 verwandt ist und mutmaßlich aus Rekombinationsereignissen zwischen HKU17 und *Deltacoronavirus pycnonoti* (früher: Bulbul coronavirus HKU11) hervorgegangen ist [1, 4]. Bereits im Jahr 2007 identifizierte Deltacoronavirusisolate aus dem Chinesischen Sonnendachs und Bengalkatzen gehören möglicherweise ebenfalls zur Spezies *D. suis* [5 – 7].

D. suis besitzt einen breiten Wirtsbereich. Das Virus verursacht bei natürlich oder experimentell infizierten Schweinen eine milde bis schwere Durchfallerkrankung, die mit Erbrechen und Dehydrierung einhergeht und insbesondere bei neugeborenen Ferkeln und Saugferkeln zum Tode führen kann (Letalität bis zu 40 %) [8]. Zudem wurde *D. suis* auch aus Plasmaproben von drei 6- bzw. 7-jährigen haitianischen Schulkindern mit einer selbstlimitierenden fiebrigen Erkrankung isoliert, die mit Husten und Bauchschmerzen assoziiert war [9]. Dabei waren die drei Infektionsfälle das Ergebnis von mindestens zwei getrennten zoonotischen Übertragungen, da sie durch verschiedene Virusstämme ausgelöst wurden. Die Isolate wiesen zudem identische Aminosäureaustausche im Spike-Protein sowie im Nichtstrukturprotein Nsp15 auf [9], welches eine Rolle bei der Immunevasion spielt. Eine mögliche Erklärung für das Auftreten identischer Aminosäureaustausche in divergenten Linien könnte sein, dass *D. suis* bereits breiter als bisher bekannt in der haitianischen Bevölkerung zirkuliert. Ebenso wäre denkbar, dass die betreffenden Mutationen bereits bei der Replikation im Schwein aufgetreten sind und eine Anpassung an den tierischen Wirt darstellen. Experimentell können ferner Hühner, Trut- hühner und Hausenten infiziert werden, wobei die Infektion ebenfalls mit leichten bis moderaten Durchfallerkrankungen einhergeht [7, 10, 11]. Bei Mäusen führt die Infektion mit *D. suis* zu Gewichtsverlust und Gewebeschäden in Darm und Lunge [12]. Frettchen, Kälber und

Schwanengänse lassen sich ebenfalls experimentell infizieren, zeigen jedoch keine Krankheitssymptome [11, 13, 14]. *In vitro* repliziert *D. suis* sowohl in porzinen als auch in humanen und aviären Zelllinien [15, 16]. Zum Zelleintritt nutzt das Virus vermutlich – wie auch einige Alphacoronaviren – die Aminopeptidase N (APN) [15]. Die Aminosäuresequenz des Oberflächenproteins APN ist im Tierreich hochkonserviert, es wird zudem auf einer Vielzahl von Zelltypen exprimiert, beispielsweise auf Epithelzellen der Atemwege und des Magen-Darm-Trakts [10]. Neben APN wird zudem die Existenz eines zweiten Rezeptors diskutiert [17].

Die Übertragungswege von *D. suis* sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Zum einen kann das Virus bei Schweinen fäkal-oral oder durch Kontakt mit Erbrochenem oder verschiedenen Körperflüssigkeiten (Speichel, Milch, Nasensekret, Samenflüssigkeit) direkt übertragen werden [10, 18]. Darüber hinaus wird eine Transmission durch Aerosole diskutiert, da *D. suis* auch im Lungengewebe von Schweinen und Hühnern repliziert. Daneben spielt möglicherweise eine indirekte Übertragung über kontaminiertes Tierfutter oder kontaminierte Oberflächen in Tiertransportern eine wichtige Rolle [18]. Ein Impfstoff oder antivirale Therapeutika gegen *D. suis* stehen bislang nicht zur Verfügung.

Empfehlung

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

Gentechnische Arbeiten mit *D. suis*, die eines der nachfolgenden Ziele verfolgen, sowie der Umgang mit rekombinanten Viruspartikeln mit den nachfolgenden Eigenschaften sind der **Sicherheitsstufe 3** zuzuordnen:

- (1) Erweiterung des Zell- oder Organotropismus oder des Wirtsbereichs sowie Erhöhung der Infektiosität für Zellen der Atemwege des Menschen: Hierzu zählt das Passagieren von *D. suis* in Zellkulturen oder Tieren mit dem Ziel, den Zell- oder Organotropismus oder den Wirtsbereich zu erweitern und/oder die Effizienz der Virusvermehrung in menschlichen Zellen zu steigern. Darunter fällt auch das gezielte Einfügen von Mutationen in den ORF für das Spike-Protein, die nicht oder nicht in der gewählten Kombination in infizierten Tieren vorkommen und die Aminosäuresequenz des Spike-Proteins so verändern, dass voraussichtlich die Nutzung des Rezeptors APN für den Eintritt in Zellen des Menschen verstärkt wird.
- (2) Austausch von ORFs von *D. suis* gegen homologe ORFs anderer Coronaviren: Hierzu zählt der gezielte Austausch von ORFs oder subgenischen Nukleinsäureabschnitten von *D. suis* gegen homologe oder nicht-homologe Nukleinsäureabschnitte aus dem Genom anderer Coronaviren.
- (3) Verstärkung der Immunevasion: Einfügen von Mutationen in alle Bereiche des viralen Genoms, die das Ziel haben, die Erkennung bzw. die Hemmung des Virus durch das angeborene und/oder adaptive Immunsystem zu schwächen.
- (4) Erhöhung der Pathogenität: Einfügen von Mutationen in alle Bereiche des viralen Genoms, die nicht bereits von den Kriterien 1 – 3 abgedeckt werden und das Ziel haben, die Pathogenität zu erhöhen.
- (5) Umgang mit hochkonzentrierten Virussuspensionen: Hierunter fallen Arbeiten mit Virussuspensionen, deren Konzentration die üblicherweise bei der Replikation in Zellkulturen oder Tiermodellen erreichten Titer erheblich übersteigt.

Begründung

Deltacoronavirus suis besitzt einen breiten Wirtsbereich, der neben Vögeln und verschiedenen Säugetieren auch den Menschen umfasst. Für die bislang untersuchten Spezies sowie für den Menschen besitzt das Virus nach derzeitigem Kenntnisstand ein geringes Gefährdungspotenzial.

Literatur

1. **Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, Bai R, Teng JL, Tsang CC, Wang M, Zheng BJ, Chan KH, Yuen KY.** (2012). Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus *Deltacoronavirus* supports bat coronaviruses as the gene source of *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus* and avian coronaviruses as the gene source of *Gammacoronavirus* and *Deltacoronavirus*. *J Virol* **86**(7):3995–4008.
2. **Duan C.** (2022). An Updated Review of Porcine Deltacoronavirus in Terms of Prevalence, Pathogenicity, Pathogenesis and Antiviral Strategy. *Front Vet Sci* **8**:811187.
3. **Ye X, Chen Y, Zhu X, Guo J, Xie D, Hou Z, Xu S, Zhou J, Fang L, Wang D, Xiao S.** (2019). Cross-species transmission of deltacoronavirus and the origin of porcine deltacoronavirus. *Evol Appl* **13**(9):2246–53.
4. **Lau SKP, Wong EYM, Tsang CC, Ahmed SS, Au-Yeung RKH, Yuen KY, Wernery U, Woo PCY.** (2018). Discovery and Sequence Analysis of Four Deltacoronaviruses from Birds in the Middle East Reveal Interspecies Jumping with Recombination as a Potential Mechanism for Avian-to-Avian and Avian-to-Mammalian Transmission. *J Virol* **92**(15):e00265-18.
5. **Dong BQ, Liu W, Fan XH, Vijaykrishna D, Tang XC, Gao F, Li LF, Li GJ, Zhang JX, Yang LQ, Poon LL, Zhang SY, Peiris JS, Smith GJ, Chen H, Guan Y.** (2007). Detection of a Novel and Highly Divergent Coronavirus from Asian Leopard Cats and Chinese Ferret Badgers in Southern China. *J Virol* **81**(13):6920–6.
6. **Li D, Xu J, Ames EM, Liu M, Aryal B, Chellis M, Zegpi Lagos R, Tonra CM, Wang Q.** (2025). Porcine Deltacoronavirus-Related Viruses in House Sparrows. *Viruses* **17**(10):1326.
7. **Liang Q, Zhang H, Li B, Ding Q, Wang Y, Gao W, Guo D, Wei Z, Hu H.** (2019). Susceptibility of Chickens to Porcine Deltacoronavirus Infection. *Viruses* **11**(6):573.
8. **Shan X, Li R, Ma X, Qiu G, Xiang Y, Zhang X, Wu D, Wang L, Zhang J, Wang T, Li W, Xiang Y, Song H, Niu D.** (2024). Epidemiology, pathogenesis, immune evasion mechanism and vaccine development of porcine Deltacoronavirus. *Funct Integr Genomics* **24**(3):79.
9. **Lednicky JA, Tagliamonte MS, White SK, Elbadry MA, Alam MM, Stephenson CJ, Bonny TS, Loeb JC, Telisma T, Chavannes S, Ostrov DA, Mavian C, Beau De Rochars VM, Salemi M, Morris JG Jr.** (2021). Independent infections of porcine deltacoronavirus among Haitian children. *Nature* **600**(7887):133–7.
10. **Boley PA, Alhamo MA, Lossie G, Yadav KK, Vasquez-Lee M, Saif LJ, Kenney SP.** (2020). Porcine Deltacoronavirus Infection and Transmission in Poultry, United States. *Emerg Infect Dis* **26**(2):255–65.
11. **Liu R, Meng S, Shuai L, Zhang H, Hu G, Guo H, Chen J, Shan D, Du Y, Cao Y, Bu Z, Wen Z.** (2025). Differential Susceptibility to Porcine Deltacoronavirus: Ducks Show Greater Vulnerability Than Geese. *Transbound Emerg Dis* **2025**:2339024.
12. **Zhang H, Ding Q, Yuan J, Han F, Wei Z, Hu H.** (2022). Susceptibility to mice and potential evolutionary characteristics of porcine deltacoronavirus. *J Med Virol* **94**(12):5723–38.
13. **Jung, K, Hu, H, Saif, LJ.** (2017). Calves are susceptible to infection with the newly emerged porcine deltacoronavirus, but not with the swine enteric alphacoronavirus, porcine epidemic diarrhea virus. *Arch Virol* **162**:2357–62.

14. **Meng S, Liu R, Zhang H, Hu G, Shuai L, Guo H, Dang Y, Cao Y, Bu Z, Wen Z.** (2025). Susceptibility of Ferret and Cat to Porcine Deltacoronavirus: Evidence of Infection in Ferrets But Not Cats. *Transbound Emerg Dis* **2025**:9997711.
15. **Li W, Hulswit RJG, Kenney SP, Widjaja I, Jung K, Alhamo MA, van Dieren B, van Kuppeveld FJM, Saif LJ, Bosch BJ.** (2018). Broad receptor engagement of an emerging global coronavirus may potentiate its diverse cross-species transmissibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* **115**(22):E5135–43.
16. **Jung K, Hu H, Saif LJ.** (2016). Porcine deltacoronavirus infection: Etiology, cell culture for virus isolation and propagation, molecular epidemiology and pathogenesis. *Virus Res* **226**:50–9.
17. **Liu Q, Wang HY.** (2021). Porcine enteric coronaviruses: an updated overview of the pathogenesis, prevalence, and diagnosis. *Vet Res Commun* **45**(2-3):75–86.
18. **Tang P, Cui E, Song Y, Yan R, Wang J.** (2021). Porcine deltacoronavirus and its prevalence in China: a review of epidemiology, evolution, and vaccine development. *Arch Virol* **166**(11):2975–88.