

Empfehlung der ZKBS
zur Risikobewertung des *Senecavirus A* (SVA) als Spender- oder
Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Das *Senecavirus A* [SVA; Synonym: Seneca Valley virus-001 (SVV-001)] gehört zur Familie der *Picornaviridae* (Genus *Senecavirus*). Das Genom von SVA besteht aus einer unsegmentierten ssRNA positiver Polarität mit einer Gesamtlänge von ca. 7,3 kb [1].

SVA wurde 2002 in den USA als Kontamination einer Zellkultur von humanen embryonalen Retinoblasten entdeckt [1]. Die Herkunft des Virus ist ungeklärt; möglicherweise wurde es über bovines Serum oder porcines Trypsin in die Zellkultur eingeschleppt. Die phylogenetische Analyse des Genoms ergab, dass SVA am nächsten mit Vertretern des Genus *Cardiovirus* verwandt ist [1].

SVA infiziert vor allem Schweine und ruft bei diesen die sogenannte *idiopathic vesicular disease* (IVD) hervor. Das Virus wurde bislang in Schweinebeständen in China, Kanada, Brasilien und den USA nachgewiesen [2 - 5]. Die IVD ist nur schwer von anderen vesikulären Erkrankungen des Schweines zu unterscheiden, wie z. B. dem vesikulären Exanthem, der Bläschenkrankheit des Schweines oder der Maul- und Klauenseuche. Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung umfasst Fieber, Anorexie, Lethargie und Lahmheit sowie eine Vesikelbildung im Bereich des Rüssels und des Hufsaums [3; 6]. Es sind jedoch auch asymptomatische Infektionen beschrieben [2]. In der Regel heilt die Erkrankung nach 1 – 2 Wochen aus [7]. Zu letalen Infektionsverläufen kommt es nur bei neugeborenen Ferkeln. Bei diesen geht die Infektion zudem mit neurologischen Symptomen, Durchfall, Muskelschwäche und exzessivem Speichelfluss einher [5; 8].

SVA besitzt vermutlich ein breites Wirtsspektrum. So wurden viruspezifische neutralisierende Antikörper nicht nur bei Schweinen, sondern auch bei Kühen, Mäusen und beim Menschen gefunden [9]. Berichte über humane Erkrankungsfälle infolge einer natürlichen SVA-Infektion gibt es jedoch nicht. Aufgrund seiner spezifischen onkolytischen Aktivität gegenüber neuroendokrinen Krebszellen (z. B. des kleinzelligen Bronchialkarzinoms oder des Neuroblastoms) wurde das Virus bereits in zwei klinischen Phase-I-Studien eingesetzt [10; 11]. Dabei wurden die Patienten intravenös mit $10^7 - 10^{11}$ Viruspartikeln / kg Körpergewicht infiziert. Die experimentelle Infektion wurde von Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen begleitet, wobei die Symptomatik nur 1 – 2 Tage andauerte.

Der Übertragungsweg von SVA ist noch unbekannt. In infizierten Schweinen wurde das Virus in Serum, Stuhl und Vesikelflüssigkeit detektiert [8]. Bei den Patienten der klinischen Studien war das Virus in Sputum, Nasensekret, Blut, Urin und Stuhl nachweisbar [10; 11]. Dennoch wurden keine viruspezifischen neutralisierenden Antikörper bei medizinischem Personal, das in engem Kontakt zu den Patienten stand, gefunden [10]. Ebenso wurde SVA nicht von infizierten Mäusen auf Kontakttiere übertragen, die im gleichen Käfig gehalten wurden [9]. Eine epidemiologische Untersuchung von IVD-Ausbrüchen in US-amerikanischen Schweinezuchtanlagen kam zu dem Ergebnis, dass SVA vermutlich über das Personal oder kontaminierte Viehtransporter und Arbeitsgeräte in die Tierbestände eingeschleppt worden war [12].

Empfehlung

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

Begründung

Das *Senecavirus A* (SVA) besitzt vermutlich ein breites Wirtsspektrum, welches den Menschen mit einschließt. Beim Schwein ruft das Virus eine vesikuläre Erkrankung hervor, die nur bei neugeborenen Ferkeln zum Tode führen kann. Beim Menschen führte eine Infektion im Rahmen klinischer Studien zu einer grippeähnlichen Erkrankung. Der Übertragungsweg von SVA ist noch unbekannt.

Literatur

1. Hales, L.M., Knowles, N.J., Reddy, P.S., Xu, L., Hay, C., and Hallenbeck, P.L. (2008). Complete genome sequence analysis of Seneca Valley virus-001, a novel oncolytic picornavirus. *J Gen Virol* **89**:1265-1275.
2. Hause, B.M., Myers, O., Duff, J., and Hesse, R. (2016). Senecavirus A in pigs, United States, 2015. *Emerg Infect Dis* **22**(7):1323-1325.
3. Guo, B., Piñeyro, P.E., Rademacher, C.J., Zheng, Y., Li, G., Yuan, J., Hoang, H., Gauger, P.C., Madson, D.M., Schwartz, K.J., Canning, P.E., Arruda, B.L., Cooper, V.L., Baum, D.H., Linhares, D.C., Main, R.G., and Yoon, K. (2016). Novel Senecavirus A in swine with vesicular disease, United States, July 2015. *Emerg Infect Dis* **22**(7):1325-1327.
4. Wu, Q., Zhao, X., Chen, Y., He, X., Zhang, G., and Ma, J. (2016). Complete genome sequence of Seneca Valley virus CH-01-2015 identified in China. *Genome Announc* **4**(1):e01509-15.
5. Leme, R.A., Oliveira, T.E.S., Alcântara, B.K., Headley, S.A., Alfieri, A.F., Yang, M., and Alfieri, A.A. (2016). Clinical manifestations of Senecavirus A infection in neonatal pigs, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis* **22**(7):1238-1241.
6. Montiel, N., Buckley, A., Guo, B., Kulshreshtha, V., VanGeelen, A., Hoang, H., Rademacher, C., Yoon, K., and Lager, K. (2016). Vesicular disease in 9-week-old pigs experimentally infected with Senecavirus A. *Emerg Infect Dis* **22**(7):1246-1248.
7. Vannucci, F.A., Linhares, D.C.L., Barcellos, D.E.S.N., Lam, H.C., Collins, J., and Marthaler, D. (2015). Identification and complete genome of Seneca Valley virus in vesicular fluid and sera of pigs affected with idiopathic vesicular disease, Brazil. *Transbound Emerg Dis* **62**:589-593.
8. Canning, P., Canon, A., Bates, J.L., Gerardy, K., Linhares, D.C.L., Piñeyro, P.E., Schwartz, K.J., Yoon, K.J., Rademacher, C.J., Holtkamp, D., and Karriker, L. (2016). Neonatal mortality, vesicular lesions and lameness associated with Senecavirus A in a U.S. sow farm. *Transbound Emerg Dis* **63**:373-378.
9. Burke, M.J. (2016). Oncolytic Seneca Valley virus: past perspectives and future directions. *Oncolytic Virother* **5**:81-89.
10. Rudin, C.M., Poirier, J.T., Senzer, N.N., Stephenson Jr., J., Loesch, D., Burroughs, K.D., Reddy, P.S., Hann, C.L., and Hallenbeck, P.L. (2011). Phase I clinical study of Seneca Valley virus (SVV-001), a replication-competent picornavirus, in advanced solid tumors with neuroendocrine features. *Clin Cancer Res* **17**(4):888-895.
11. Burke, M.J., Ahern, C., Weigel, B.J., Poirier, J.T., Rudin, C.M., Chen, Y., Cripe, T.P., Bernhardt, M.B., and Blaney, S.M. (2015). Phase I trial of Seneca Valley virus (NTX-010) in children with relapsed/refractory solid tumors: a report of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* **62**(5):743-750.
12. Baker, K.L., Mowrer, C., Canon, A., Linhares, D.C.L., Rademacher, C., Karriker, L.A., and Holtkamp, D.J. (2017). Systematic epidemiological investigations of cases of Senecavirus A in US swine breeding herds. *Transbound Emerg Dis* **64**:11-18.