

Ausschuss für Hygiene

Murines Norovirus

Noroviren sind unbehüllte, sehr umweltresistente RNA-Viren und gehören zur Familie der *Caliciviridae*, in der sie ein eigenständiges Genus bilden. Sie wurden erstmals 1968 bei einem Ausbruch akuter Gastroenteritis an einer Schule in Norwalk/Ohio in den USA entdeckt und werden für ca. 90% aller nicht-bakteriell bedingten epidemischen Gastroenteritiden beim Menschen verantwortlich gemacht. Zu den animalen Noroviren gehören bovine, porcine und murine Noroviren. Bisher ist nicht gezeigt worden, dass eine Übertragung dieser Viren vom Tier auf den Menschen oder umgekehrt vorkommt.

Der erste Nachweis eines Norovirus bei der Maus wurde 2003 beschrieben (1). Infektionsexperimente mit diesem Virus, dem murinen Norovirus 1 (MNV-1), zeigen, dass Infektionsdauer und Krankheitsmanifestation vom Mausstamm beeinflusst werden (1-3). Bei immunkompetenten Stämmen ist die MNV-1 Infektion von variabler Dauer (z. B. ≥ 7 -14 Tage bei 129S6 Mäusen, ≥ 5 Wochen bei Hsd:ICR Mäusen) und geht nicht mit klinischen Symptomen einher. Als Folge der Infektion können geringgradige histopathologische Veränderungen (Zunahme von Entzündungszellen im Dünndarm, Hypertrophie der roten Milzpulpa und Aktivierung der weißen Milzpulpa bei 129S6 Mäusen) beobachtet werden. Bei bestimmten immundefizienten Stämmen hingegen kann die Infektion zu tödlichen systemischen Erkrankungen führen (Enzephalitis, Vaskulitis, Meningitis, Hepatitis und Pneumonie bei Interferon- $\alpha\beta\gamma$ Rezeptor-/- und Stat1-/- Mäusen) oder ohne Krankheitssymptome persistieren (≥ 90 Tage bei Rag1-/- und Rag2-/- Mäusen). Diese Befunde weisen darauf hin, dass Komponenten des angeborenen Immunsystems wichtig für die Resistenz gegenüber MNV-1-induzierten Erkrankungen sind. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese konnten Wobus et al. (4) zeigen, dass MNV-1 in Makrophagen und dendritischen Zellen repliziert. Seit der Erstbeschreibung von MNV-1 wurden viele weitere MNV-Stämme mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften isoliert (5, 6). Eine Analyse von 26 MNV-Isolaten ergab, dass diese sich in 15 verschiedene Stämme aufgliedern, die eine Genogruppe und einen Serotypen repräsentieren (6). Infektionsexperimente zeigen, dass einige MNV-Stämme mindestens 5-8 Wochen in verschiedenen Organen (Dünndarm, Mesenteriallymphknoten, Milz) von immunkompetenten Mäusen (C57BL/6J, Hsd:ICR) persistieren können und über den Kot ausgeschieden werden (5, 6). Die Übertragung erfolgt oro-fäkal. Ferner wird MNV effizient mit gebrauchter Einstreu von infizierten Tieren auf Sentineltiere übertragen (7, 8).

Eine zuverlässige Eradikation von MNV-Infektionen ist sehr wahrscheinlich möglich durch Embryotransfer (8, 9) und Hysterektomie. Da Mäuse im Alter von 1-3 Tagen resistent gegenüber der Infektion sind, kann auch der Transfer von Säuglingen infizierter Muttertiere auf MNV-freie Ammen ("cross fostering") erfolgreich zur Eradikation von MNV eingesetzt werden (10, 11). Dieser Transfer sollte idealerweise in den ersten 24 Stunden nach der Geburt erfolgen.

Der Nachweis einer MNV-Infektion kann direkt (RT-PCR) in Kotproben oder inneren Organen (s. o.) und indirekt (Serologie) erfolgen (1-3, 5-13). Er wird begünstigt durch die hohe Stabilität der MNV-RNA im Kot (bei Raumtemperatur mindestens 2 Wochen) (7) und durch breite serologische Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen MNV-Stämmen (5, 6). Untersuchungen des Research Animal Diagnostic Laboratory (RADIL) an der University of Missouri (Columbia, Missouri) weisen auf eine hohe Prävalenz von MNV-Infektionen bei Labormäusen hin: von 12.639 getesteten Serumproben aus tierexperimentellen Einrichtungen in den USA und Kanada wiesen 22,1% MNV-spezifische Antikörper auf (2). Von einer hohen Prävalenzrate muss auch in europäischen Labormaushaltungen ausgegangen werden. Erste

Untersuchungen in Deutschland zeigen, dass die Prävalenzraten in MNV-infizierten Mäusekolonien 50-70% betragen können (9, 12, 13).

Die Bedeutung von murinen Noroviren als mögliche Einflussgröße für Tierexperimente ist gegenwärtig unklar. Es gibt Hinweise, dass MNV-Infektionen den Phänotyp chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im Mausmodell beeinflussen können (14).

Literatur:

1. Karst SM, Wobus CE, Lay M, Davidson J, Virgin HW. 2003. STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science* 299:1575-8.
2. Hsu CC, Wobus CE, Steffen EK, Riley LK, Livingston RS. 2005. Development of a micro-sphere-based serologic multiplexed fluorescent immunoassay and a reverse transcriptase PCR assay to detect murine norovirus 1 infection in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 12:1145-51.
3. Mumphrey SM, Changothra H, Moore TN, Heimann-Nichols ER, Wobus CE, Reilly MJ, Moghadamfalahi M, Shukla D, Karst SM. 2007. Murine norovirus 1 infection is associated with histopathological changes in immunocompetent hosts, but clinical disease is prevented by STAT1-dependent interferon responses. *J Virol* 81:3251-63.
4. Wobus CE, Karst SM, Thackray LB, Chang K-O, Sosnovtsev SV, Belliot G, Krug A, Mackenzie JM, Green KY, Virgin HW. 2004. Replication of *Norovirus* in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages. *PLoS Biol* 2:2076-84.
5. Hsu CC, Riley LK, Wills HM, Livingston RS. 2006. Persistent infection with and serologic cross-reactivity of three novel murine noroviruses. *Comp Med* 56:247-51.
6. Thackray LB, Wobus CE, Chachu KA, Liu B, Alegre ER, Henderson KS, Kelley ST, Virgin HW. 2007. Murine noroviruses comprising a single genogroup exhibit biological diversity despite limited sequence divergence. *J Virol* 81:10460-73.
7. Manuel CA, Hsu CC, Riley LK, Livingston RS. 2006. Soiled bedding sentinel detection of murine norovirus 4 (MNV-4) (Abstract). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 45:87.
8. Perdue KA, Green KY, Copeland M, Barron E, Mandel M, Faucette LJ, Williams EM, Sosnovtsev SV, Elkins WR, Ward JM. 2007. Naturally occurring murine norovirus infection in a large research institution. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46:39-46.
9. Nicklas W, Mauter P, Schneider E, Wobus C. Seroprevalence of murine norovirus (MNV) in European mouse colonies (Abstract). FELASA-ICLAS Joint Meeting 2007, Cernobbio, Italy, Abstract book: p. 317.
10. Artwohl JE, Purcell JE, Chrusciel K, Lang M, Fortman J. 2007. Assessment of cross-foster rederivation in the elimination of mouse norovirus and *Helicobacter* (Abstract). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46:84.
11. Compton SR. 2007. Susceptibility of neonatal mice to murine norovirus infection (Abstract). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46:84.
12. Mahabir E, Brielmeier M, Schmidt J. 2007. Prevalence of mouse norovirus (MNV) in a large breeding and experimental mouse facility (Abstract). FELASA-ICLAS Joint Meeting 2007, Cernobbio, Italy, Abstract book: p. 99.
13. Müller B, Klemm U, Mas Marques A, Schreier E. 2007. Genetic diversity and recombination of murine noroviruses in immunocompromised mice. *Arch Virol* 152:1709-19.
14. Chase K, Seamons A, Treuting P, Lai L, Maggio-Price L, Brabb TL. 2007. Murine norovirus, an intercurrent variable in a mouse model of bacterial-induced inflammatory bowel disease (Abstract). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46:83.

Autor: Michael Mähler

Datum: 08/12/2007