



GV-SOLAS

Gesellschaft für Versuchstierkunde
Society for Laboratory Animal Science

Fachinformation

aus dem Ausschuss für Hygiene

Murines Norovirus

Stand April 2014

**verfasst von:
Michael Mähler**

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, canine, feline 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 Linien mit Defekten im angeborenen Immunsystem (Interferon- $\alpha\beta\chi$ -Rezeptor^{-/-} und Stat1^{-/-}-Mäuse) hingegen kann die Infektion zu tödlichen systemischen Erkrankungen führen (Enzephalitis, Vaskulitis, Meningitis, Hepatitis und Pneumonie) oder bei Mäusen mit Defekten im erworbenen Immunsystem 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 (5-9). 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 einigen MNV-Stämme mindestens 35-60 Tage in verschiedenen Organen (Dünndarm, Caecum, Mesenteriallymphknoten, Milz) von immunkompetenten (C57Bl/6, Hsd:ICR, Jcl:ICR) und immundefizienten (C.B-17-Prkdcid) Mäusen persistieren können und über den Kot ausgeschieden werden (5, 6, 10). Die Übertragung erfolgt oro-fäkal. Ferner wird MNV effizient mit gebrauchter Einstreu von infizierten Tieren auf Sentineltiere übertragen (11, 12).

Eine zuverlässige Eradikation von MNV-Infektionen ist möglich durch Embryonaltransfer (11) und Hysterektomie (10). 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. (13-15). 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, 10, 16). Er wird begünstigt durch die hohe Stabilität der MNV-RNA im Kot (bei Raumtemperatur mindestens 2 Wochen; 12) und durch breite serologische Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen MNV-Stämmen (5, 6). Untersuchungen in Nordamerika (2, 17), Westeuropa (16, 18, 19), Australasien (29) und Japan (21, 22) dokumentieren eine hohe Prävalenz von MNV-Infektionen bei Labormäusen. In der bis dato größten Studie (17) wiesen 32,4% von 44.876 getesteten Serumproben MNV-spezifische Antikörper auf. Mehrere Studien zeigen, dass MNV-Infektionen auch bei Wildnagern verbreitet sind (23-26).

Die Bedeutung von murinen Noroviren als mögliche Einflussgröße für Tierexperimente ist gegenwärtig unklar. Erste Untersuchungen zeigen, dass eine MNV-Infektion die Immunantwort und den Krankheitsphänotyp in Mausmodellen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen beeinflussen kann (27-29). Des Weiteren wurde gezeigt, dass MNV die CD8-T-Zell-Antwort gegenüber dem murinen Cytomegalovirus bei Balb/c- und C57BL/6-Mäusen geringfügig abschwächt (30), die Dauer der Ausscheidung von Maus-Parvovirus im Kot von Balb/c- und C57BL/6-Mäusen verlängert (31) und atherosklerotische Läsionen bei B6.129S7-Ldlrtm1Her-Mäusen nach Verabreichung einer Hochfett-Diät vergrößert (32). Andere Studien ergaben hingegen keine Hinweise auf eine Beeinflussung von Experimenten mit Mäusen durch MNV (33-37).

Die Norovirus-Forschung nutzt MNV als Modellsystem, um Mechanismen der Biologie und Pathogenese von Noroviren in der Zellkultur und im natürlichen Wirt zu erforschen (38, 39). Des Weiteren wird MNV als Surrogat für (nicht-kultivierbare) human Noroviren zur Prüfung von chemischen und physikalischen Inaktivierungsverfahren eingesetzt (40,41).

Literatur

1. Karst SM, Wobus CE, Lay M, Davidson J, Virgin HW 4th. 2003. STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science* 299(5612):1575-1578.
2. Hsu CC, Wobus CE, Steffen EK, Riley LK, Livingston RS. 2005. Development of a microsphere-based serologic multiplexed fluorescent immunoassay and a reverse transcriptase PCR assay to detect murine norovirus 1 infection in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 12(10):1145-1151.
3. Mumphrey SM, Changotra 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(7):3251-3263.
4. Wobus CE, Karst SM, Thackray LB, Chang KO, 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.* Dec;2(12):e432.
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(4):247-251.
6. Thackray LB, Wobus CE, Chachu KA, Liu B, Alegre ER, Henderson KS, Kelley ST, Virgin HW 4th. 2007. Murine noroviruses comprising a single genogroup exhibit biological diversity despite limited sequence divergence. *J Virol* 81(19):10460-10473.
7. Kim M, Lee H, Chang KO, Ko G. 2010. Molecular characterization of murine norovirus isolates from South Korea. *Virus Res* 147(1):1-6.
8. Barron EL, Sosnovtsev SV, Bok K, Prikhodko V, Sandoval-Jaime C, Rhodes CR, Hasenkrug K, Carmody AB, Ward JM, Perdue K, Green KY. 2011. Diversity of murine norovirus strains isolated from asymptomatic mice of different genetic backgrounds within a single U.S. research institute. *PLoS One* 6(6):e21435.
9. Zhu S, Regev D, Watanabe M, Hickman D, Moussatche N, Jesus DM, Kahan SM, Naphthine S, Brierley I, Hunter RN 3rd, Devabhaktuni D, Jones MK, Karst SM. 2013. Identification of immune and viral correlates of norovirus protective immunity through comparative study of intra-cluster norovirus strains. *PLoS Pathog* 9(9):e1003592.
10. Goto K, Hayashimoto N, Yasuda M, Ishida T, Kameda S, Takakura A, Itoh T. 2009. Molecular detection of murine norovirus from experimentally and spontaneously infected mice. *Exp Anim* 58(2):135-140.
11. 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(4):39-45.
12. Manuel CA, Hsu CC, Riley LK, Livingston RS. 2008. Soiled-bedding sentinel detection of murine norovirus 4. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 47(3):31-36.
13. Artwohl JE, Purcell JE, Fortman JD. 2008. The use of cross-foster rederivation to eliminate murine norovirus, *Helicobacter* spp., and murine hepatitis virus from a mouse colony. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 47(6):19-24.
14. Compton SR. 2008. Prevention of murine norovirus infection in neonatal mice by fostering. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 47(3):25-30.
15. Buxbaum LU, DeRitis PC, Chu N, Conti PA. 2011. Eliminating murine norovirus by cross-fostering. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 50(4):495-499.
16. Müller B, Klemm U, Mas Marques A, Schreier E. 2007. Genetic diversity and recombination of murine noroviruses in immunocompromised mice. *Arch Virol.* 152(9):1709-1719.

17. Pritchett-Corning KR, Cosentino J, Clifford CB. 2009. Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats. *Lab Anim* 43(2):165-173.
18. Mähler M, Köhl W. 2009. A serological survey to evaluate contemporary prevalence of viral agents and *Mycoplasma pulmonis* in laboratory mice and rats in western Europe. *Lab Anim (NY)* 38(5):161-165.
19. Mahabir E, Bensch S, Brielmeier M, Schmidt J. 2009. Prevalence of murine norovirus in a breeding and experimental mouse facility. *Proc 10th FELASA Symposium and XIV ICLAS Gen Assembly & Conference*, p. 88-90.
20. McInnes EF, Rasmussen L, Fung P, Auld AM, Alvarez L, Lawrence DA, Quinn ME, del Fierro GM, Vassallo BA, Stevenson R. 2011. Prevalence of viral, bacterial and parasitological diseases in rats and mice used in research environments in Australasia over a 5-y period. *Lab Anim (NY)* 40(11):341-350.
21. Hayashimoto N, Morita H, Ishida T, Yasuda M, Kameda S, Uchida R, Tanaka M, Ozawa M, Sato A, Takakura A, Itoh T, Kagiya N. 2013. Current microbiological status of laboratory mice and rats in experimental facilities in Japan. *Exp Anim* 62(1):41-48.
22. Ohsugi T, Matsuura K, Kawabe S, Nakamura N, Kumar JM, Wakamiya M, Morikawa S, Urano T. 2013. Natural infection of murine norovirus in conventional and specific pathogen-free laboratory mice. *Front Microbiol* 4:12.
23. Parker SE, Malone S, Bunte RM, Smith AL. 2009. Infectious diseases in wild mice (*Mus musculus*) collected on and around the University of Pennsylvania (Philadelphia) Campus. *Comp Med* 59(5):424-430.
24. Farkas T, Fey B, Keller G, Martella V, Egyed L. 2012. Molecular detection of murine noroviruses in laboratory and wild mice. *Vet Microbiol* 160(3-4):463-467.
25. Smith DB, McFadden N, Blundell RJ, Meredith A, Simmonds P. 2012. Diversity of murine norovirus in wild-rodent populations: species-specific associations suggest an ancient divergence. *J Gen Virol* 93(Pt 2):259-266.
26. Tsunesumi N, Sato G, Iwasa M, Kabeya H, Maruyama S, Tohya Y. 2012. Novel murine norovirus-like genes in wild rodents in Japan. *J Vet Med Sci* 74(9):1221-1224.
27. Lencioni KC, Seamons A, Treuting PM, Maggio-Price L, Brabb T. 2008. Murine norovirus: an intercurrent variable in a mouse model of bacteria-induced inflammatory bowel disease. *Comp Med* 58(6):522-533.
28. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, Liu TC, Ng AC, Storer CE, Head RD, Xavier R, Stappenbeck TS, Virgin HW. 2010. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene *Atg16L1* phenotypes in intestine. *Cell* 141(7):1135-1145.
29. Basic M, Keubler LM, Buettner M, Achard M, Breves G, Schröder B, Smoczek A, Jörns A, Wedekind D, Zschemisch NH, Günther C, Neumann D, Lienenklaus S, Weiss S, Hornef MW, Mähler M, Bleich A. 2014. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 20(3):431-443.
30. Doom CM, Turula HM, Hill AB. 2009. Investigation of the impact of the common animal facility contaminant murine norovirus on experimental murine cytomegalovirus infection. *Virology* 392(2):153-161.
31. Compton SR, Paturzo FX, Macy JD. 2010. Effect of murine norovirus infection on mouse parvovirus infection. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 49(1):11-21.
32. Paik J, Fierce Y, Mai PO, Phelps SR, McDonald T, Treuting P, Drivdahl R, Brabb T, LeBoeuf R, O'Brien KD, Maggio-Price L. 2011. Murine norovirus increases atherosclerotic lesion size and macrophages in *Ldlr(-/-)* mice. *Comp Med* 61(4):330-338.

33. Hensley SE, Pinto AK, Hickman HD, Kastenmayer RJ, Bennink JR, Virgin HW, Yewdell JW. 2009. Murine norovirus infection has no significant effect on adaptive immunity to vaccinia virus or influenza A virus. *J Virol* 83(14):7357-7360.
34. Paik J, Fierce Y, Mai PO, Phelps SR, McDonald T, Treuting P, Drivdahl R, Brabb T, LeBoeuf R, O'Brien KD, Maggio-Price L. 2011. Murine norovirus increases atherosclerotic lesion size and macrophages in Ldlr(-/-) mice. *Comp Med* 61(4):330-338.
35. Higgins PD, Johnson LA, Sauder K, Moons D, Blanco L, Taube S, Wobus CE. 2011. Transient or persistent norovirus infection does not alter the pathology of Salmonella typhimurium induced intestinal inflammation and fibrosis in mice. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 34(3):247-257.
36. Lencioni KC, Drivdahl R, Seamons A, Treuting PM, Brabb T, Maggio-Price L. 2011. Lack of effect of murine norovirus infection on a mouse model of bacteria-induced colon cancer. *Comp Med* 61(3):219-226.
37. Nelson AM, Elftman MD, Pinto AK, Baldrige M, Hooper P, Kuczynski J, Petrosino JF, Young VB, Wobus CE. 2013. Murine norovirus infection does not cause major disruptions in the murine intestinal microbiota. *Microbiome* 1(1):7.
38. Wobus CE, Thackray LB, Virgin HW 4th. 2006. Murine norovirus: a model system to study norovirus biology and pathogenesis. *J Virol* 80(11):5104-5112.
39. Thorne LG, Goodfellow IG. 2014. Norovirus gene expression and replication. *J Gen Virol* 95(Pt 2):278-291.
40. Hoelzer K, Fanaselle W, Pouillot R, Van Doren JM, Dennis S. 2013. Virus inactivation on hard surfaces or in suspension by chemical disinfectants: systematic review and meta-analysis of norovirus surrogates. *J Food Prot* 76(6):1006-1016.
41. Nims R, Plavsic M. 2013. Inactivation of caliciviruses. *Pharmaceuticals (Basel)* 6(3):358-392.

Haftungsausschluss

Die Nutzung und Verwendung der Veröffentlichungen (Fachinformationen, Stellungnahmen, Hefte, Empfehlungen, u. ä.) der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen und Inhalte erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko der jeweiligen Nutzer*innen oder Verwender*innen.

Die GV-SOLAS und auch die Autor*innen können für etwaige Unfälle und Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben, keine Haftung übernehmen.

Die GV-SOLAS übernimmt keine Haftung für Schäden jeglicher Art, die durch die Nutzung der Webseite und das Herunterladen der Vorlagen entstehen. Ebenfalls haftet die GV-SOLAS nicht für unmittelbare oder mittelbare Folgeschäden, Datenverlust, entgangenen Gewinn, System- oder Produktionsausfälle.

Haftungsansprüche gegen die GV-SOLAS und die Autor*innen für Schäden materieller oder ideeller Art, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und/oder unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen.

Schadenersatzansprüche sind daher sowohl gegen die Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS wie auch gegen die Autor*innen ausgeschlossen.

Die Werke inklusive aller Inhalte wurden unter größter wissenschaftlicher Sorgfalt erarbeitet. Gleichwohl übernehmen die GV-SOLAS und die Autor*innen keinerlei Gewähr und keine Haftung für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen, ebenso nicht für Druckfehler.

Es kann keine juristische Verantwortung sowie Haftung in irgendeiner Form für fehlerhafte Angaben und daraus entstandene Folgen von der GV-SOLAS und den Autor*innen übernommen werden.

Für die Inhalte von den in diesen Veröffentlichungen abgedruckten Internetseiten sind überdies ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich.

Die GV-SOLAS und die Autor*innen haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten und distanzieren sich daher von allen fremden Inhalten.