

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. $\geq 7-14$ 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 35-60 Tage in verschiedenen Organen (Dünndarm, Caecum, Mesenteriallymphknoten, Milz) von immunkompetenten (C57BL/6J, Hsd:ICR, Jcl:ICR) und immundefizienten (C.B-17-*Prkdc*^{scid}) Mäusen persistieren können und über den Kot ausgeschieden werden (5-7). Die Übertragung erfolgt oro-fäkal. Ferner wird MNV effizient mit gebrauchter Einstreu von infizierten Tieren auf Sentineltiere übertragen (8, 9).

Eine zuverlässige Eradikation von MNV-Infektionen ist sehr wahrscheinlich möglich durch Embryotransfer (8) und Hysterektomie (7). 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, 5-15). Er wird begünstigt durch die hohe Stabilität der MNV-RNA im Kot (bei Raumtemperatur mindestens 2 Wochen) (9) und durch breite serologische Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen MNV-Stämmen (5, 6). Untersuchungen in Nordamerika (2, 15) und Westeuropa (12-14) dokumentieren eine hohe Prävalenz von MNV-Infektionen bei Labormäusen. In der bis dato größten Studie (15) wiesen 32,4% von 44.876 getesteten Serumproben MNV-spezifische Antikörper auf.

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 (16-18).

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 microsphere-based serologic multiplexed fluorescent immunoassay and a reverse transcriptase PCR assay to detect murine norovirus 1 infection in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 12:1145-51.
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* 81:3251-63.
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. 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* 58:135-40.
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. Manuel CA, Hsu CC, Riley LK, Livingston RS. 2008. Soiled-bedding sentinel detection of murine norovirus 4. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 47:31-6.
10. 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* 47:19-24.
11. Compton SR. 2008. Prevention of murine norovirus infection in neonatal mice by fostering. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 47:25-30.
12. 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.
13. 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):161-5.
14. Mahabir E, Bensch S, Brielmeier M, Schmidt J. 2009. Prevalence of murine norovirus in a breeding and experimental mouse facility. Proceedings of the Tenth FELASA Symposium and the XIV ICLAS General Assembly & Conference, p. 88-90.
15. Pritchett-Corning KR, Cosentino J, Clifford CB. 2009. Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats. *Lab Anim* 43:165-73.
16. Chase Lencioni K, 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* 58:522-33.
17. Achard M, Mähler M, Neumann D, Zschemisch N-H, Janus LM, Köhl W, Smoczek A, Hedrich HJ, Bleich A. 2009. Impact of murine norovirus on a mouse model of IBD (Abstract). *Gastroenterology* 136:A706.
18. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, Liu T-C, Ng ACY, 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* 141:1135-45.

Datum: 07/08/2010