



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

WOAH Reference Laboratory
for Equine Infectious Anaemia

Reference
Laboratory



World Organisation
for Animal Health



CeRME

Centro di Referenza Nazionale
per le Malattie degli Equini



CRAIE

Centro di Referenza Nazionale
per l'Anemia Infettiva Equina

L' ATTIVITÀ DI RICERCA CORRENTE PRESSO L'IZS LAZIO E TOSCANA:

principali risultati e loro trasferibilità operativa

Roma, 30 maggio 2023

RC IZSLT 10/18

“Indagine sulla diffusione di Nonprimate Hepaciviruses (NPHV) negli equidi italiani e valutazione del rischio di trasmissione con l'impiego della medicina trasfusionale in campo veterinario”

Coordinatore scientifico: Roberto Nardini

Pacchiarotti Giulia – Borsista Biologo – UOC Virologia





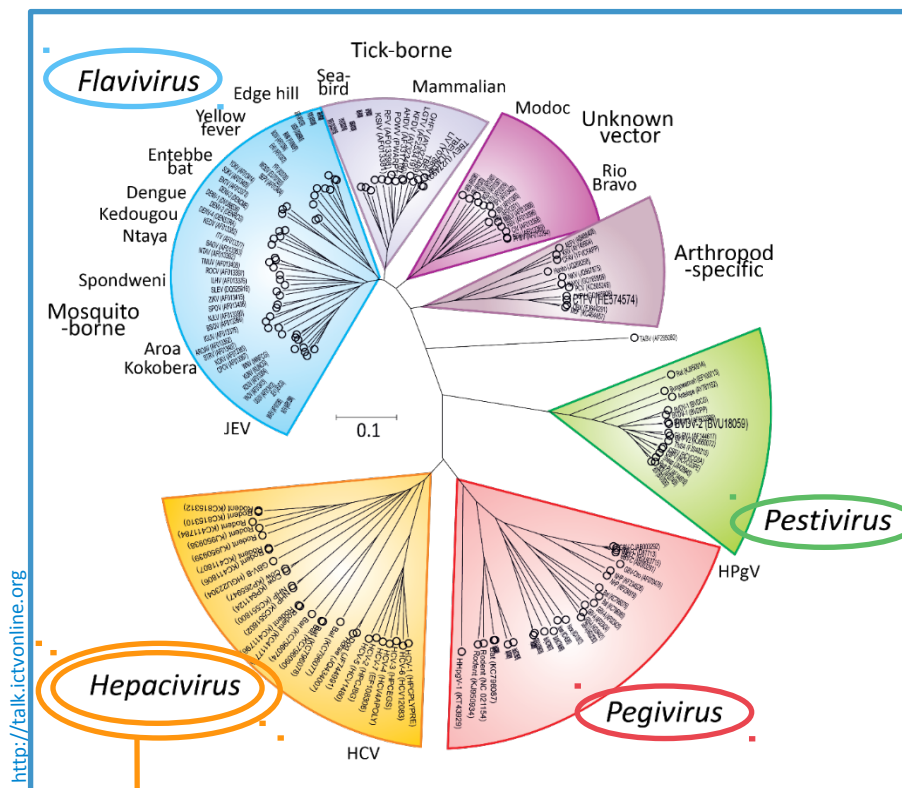
Image from: Pinterest

INDICE

- ▶ CARATTERISTICHE E CLASSIFICAZIONE DI E_qHV
- ▶ EPIDEMIOLOGIA: VIE DI TRASMISSIONE E ASPETTI CLINICI
- ▶ OBIETTIVI DELLA RICERCA
- ▶ MATERIALI E METODI
- ▶ RISULTATI
- ▶ IMPATTO E TRASFERIBILITÀ OPERATIVA
- ▶ DISCUSSIONI E CONCLUSIONI



► CARATTERISTICHE E CLASSIFICAZIONE DI EqHV



La famiglia *Flaviviridae* include quattro generi:

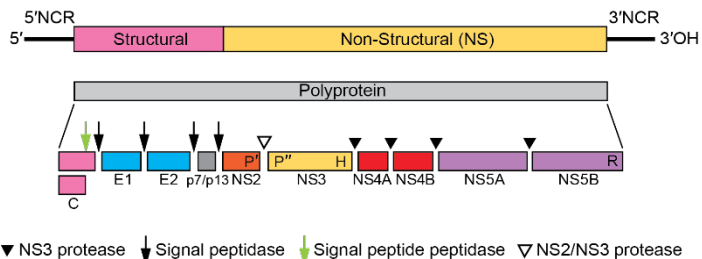
1. *Flavivirus*

2. *Pestivirus*

3. *Pegivirus*

4. *Hepacivirus*

Hepacivirus genome



► CLASSIFICAZIONE

- Il genere *Hepacivirus* include 14 specie (A-N);
 - A oggi, Hepacivirus A è il più simile geneticamente al virus dell'epatite C umana (HCV);
- Le altre specie del genere infettano roditori, pipistrelli, bovini e primati.



Nuove specie di Hepacivirus sono state scoperte negli ultimi anni e sono in attesa di classificazione ufficiale



Shi et al., 2016



Chu et al., 2019



Li et al., 2019



Moreira-Soto et al., 2020



An et al., 2022

SPECIE	ALTRA IDENTIFICAZIONE	OSPITE
A	Canine HV, NPHV, EHCV, EqHV	Equidi, (Cane?)
B	GBV-B	Primati (NW)
C	HCV	Uomo
D	Guereza Hepacivirus	Primati (OW)
E	Rodent Hepacivirus	Roditori (NW)
F	Rodent Hepacivirus	Roditori (OW)
G	Norway Rat HV 1	Roditori
H	Norway Rat HV 2	Roditori
I	Rodent Hepacivirus	Roditori (OW)
J	Rodent Hepacivirus	Roditori (OW)
K	Bat Hepacivirus	Pipistrelli (OW)
L	Bat Hepacivirus	Pipistrelli (OW)
M	Bat Hepacivirus	Pipistrelli (OW)
N	Bovine Hepacivirus	Bovini

NW: New World, Nuovo mondo - OW: Old World, Vecchio mondo

EPIDEMIOLOGIA

Le infezioni da **EqHV**
nei cavalli sono state
descritte a livello
globale: le
prevalenze stimate
variano dall'1 - 18%
(biomolecolare) e
dal 22 - 83%
(sierologica)

PUROSANGUE



PULEDRI



FEMMINE



CAVALLI SPORTIVI

Serology-Enabled Discovery of Genetically Diverse Hepaciviruses in a New Host

Peter D. Burbelo,^a Edward J. Dubovi,^b Peter Simmonds,^c Jan L. Medina,^d Jose A. Henriquez,^d Nischay Mishra,^d Jason Wagner,^a Rafal Tokarz,^d John M. Cullen,^e Michael J. Iadarola,^a Charles M. Rice,^f W. Ian Lipkin,^d and Amit Kapoor^d

Neurobiology and Pain Therapeutics Section, Laboratory of Sensory Biology, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA^a; Animal Health Diagnostic Center, College of Veterinary Medicine at Cornell, Ithaca, New York, USA^b; Centre for Immunity, Infection and Evolution, Ashworth Laboratories, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom^c; Center for Infection and Immunity, Columbia University, New York, New York, USA^d; College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, USA^e; and Center for the Study of Hepatitis C, Laboratory of Virology and Infectious Disease, The Rockefeller University, New York, New York, USA^f

2012

EPIDEMIOLOGIA

Le infezioni da **EqHV**
nei cavalli sono state
descritte a livello
globale: le
prevalenze stimate
variano dall'1 - 18%
(biomolecolare) e
dal 22 - 83%
(sierologica)

PUROSANGUE



PULEDRI



FEMMINE



CAVALLI SPORTIVI

Identification and genetic characterization of equine hepaciviruses in Italy



Gabriella Elia^{a,*}, Gianvito Lanave^a, Eleonora Lorusso^a, Antonio Parisi^b, Nicola Cavaliere^b,
Giovanni Patruno^c, Calogero Terregino^d, Nicola Decaro^a, Vito Martella^a, Canio Buonavoglia^a

^a Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università Aldo Moro di Bari, Valenzano, Italy

^b Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Puglia e Basilicata, Foggia, Italy

^c Veterinary Practitioner, Italy

^d Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Legnaro, Padova, Italy

4,7%

EPIDEMIOLOGIA

Le infezioni da **EqHV**
nei cavalli sono state
descritte a livello
globale: le
prevalenze stimate
variano dall'1 - 18%
(biomolecolare) e
dal 22 - 83%
(sierologica)

PUROSANGUE



PULEDRI



FEMMINE



CAVALLI SPORTIVI

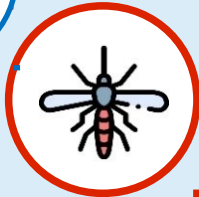
Alcune razze, classi di età e categorie produttive
sembrano più suscettibili di altre alle infezioni da **EqHV**



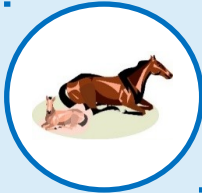
VIE DI TRASMISSIONE



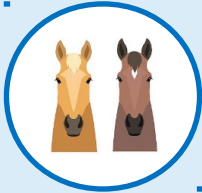
✓ IATROGENA /
PARENTERALE;



✗ MEDIATA DA INSETTI;



✓ VERTICALE;



⊙ ORIZZONTALE;



✗ SESSUALE;

Experimental Transmission of Equine Hepacivirus in Horses as a Model for Hepatitis C Virus

Joshua D. Ramsay,¹ Ryan Evanoff,¹ Tom E. Wilkinson Jr.,² Thomas J. Divers,³ Donald P. Knowles,^{1,4} and Robert H. Mealey¹

Characterization of nonprimate hepacivirus and construction of a functional molecular clone

Troels K. H. Scheel^{1,2,3}, Amit Kapoor⁴, Eiko Nishiuchi⁵, Kenny V. Brock⁶, Yingpu Yu⁶, Linda Andrus⁸, Meigang Gu⁹, Randall W. Renshaw⁷, Edward J. Dubovi⁷, Sean P. McDonough⁹, Gerlinde R. Van de Walle⁵, W. Ian Lipkin⁹, Thomas J. Divers², Bud C. Tennant⁷, and Charles M. Rice^{8,1}



Article

No Evidence of Mosquito Involvement in the Transmission of Equine Hepacivirus (Flaviviridae) in an Epidemiological Survey of Austrian Horses

Martha Badenhorst¹, Phebe de Heus^{1,2}, Angelika Auer², Till Rümenapf², Birthe Tegtmeyer^{3,4}, Jolanta Kolodziejek², Norbert Nowotny^{2,4,5}, Eike Steinmann³ and Jessika-M.V. Cavalleri^{1,4,6}

Journal of General Virology (2016), 97, 2540–2551

DOI: 10.1099/jgv.0.000561

Vertical transmission of hepatitis C virus-like non-primate hepacivirus in horses

Theresa Gather,¹ Stephanie Walter,² Daniel Todt,² Ste Richard J. P. Brown,² Alexander Postel,³ Paul Becher, Florian Hansmann,⁵ Wolfgang Baumgaertner,⁵ Karsten Eike Steinmann² and Jessika-M. V. Cavalleri¹



Communication

Further Evidence for in Utero Transmission of Equine Hepacivirus to Foals

Stephane Pronost^{1,2,*}, Christine Fortier^{1,2}, Christel Marcillaud-Pitel³, Jackie Tapprest⁴, Hugues Pitel¹, Romain Paillot^{1,2} and

Hepacivirus, pegivirus, TDAV: a new triad of hepatic viruses in horses?

Foreign Title : Hépacivirus, pégyvirus, TDAV: une nouvelle triade de virus hépatiques chez le cheval?

Author(s) : Pronost, S. ; Fortier, C. ; Hue, E. ; Desbrosse, F. ; Eoursin, M. ; Fortier, G. ; Saunier, B. ; Pitel, P. H.

Author Affiliation : Labéo, 1, route de Rosel, 14280 Saint-Contest, France.

Journal article : Pratique Vétérinaire



Article

Viruses in Horses with Neurologic and Respiratory Diseases

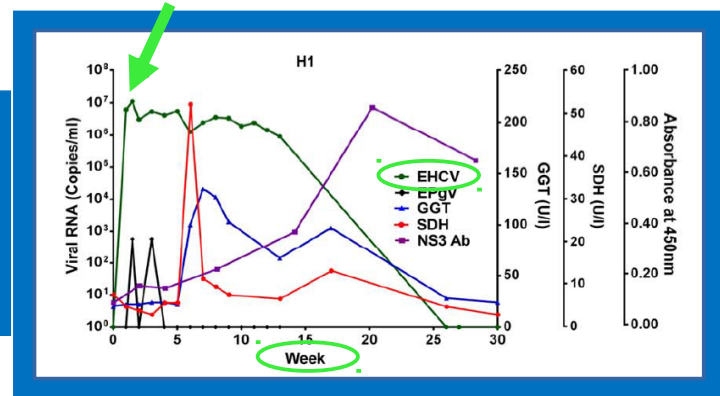
Eda Altan^{1,2}, Yanpeng Li^{1,2}, Gilberto Sabino-Santos Jr^{1,2}, Vorthon Sawaswong^{1,2}, Samantha Barnum³, Nicola Pusterla³, Xutao Deng^{1,2} and Eric Delwart^{1,2,*}



► ASPETTI CLINICI

- EqHV è un virus epatotropico che causa epatite nei cavalli, quasi sempre sub-clinica e asintomatica;

L'INFEZIONE PROGREDISCE RAPIDAMENTE E LA VIREMIA È RILEVABILE GIÀ 1 SETTIMANA POST INFEZIONE



- Il quadro clinico è aspecifico, caratterizzato da: letargia, inappetenza, affaticamento, abbassamento delle performance e talvolta ittero. Raro, l'exitus per grave compromissione del fegato;
- L'andamento tipico è lo sviluppo di un'epatite acuta;
- Comune è l'innalzamento oltre i valori soglia di alcuni enzimi epatici quali GGT, SDH, GLDH e AST;
- Occasionalmente può degenerare in infezione cronica (viremia rilevabile >6 mesi);



► GLI EMODERIVATI

- La somministrazione di plasma iperimmune è una pratica spesso utilizzata per trattare puledri con sistema immunitario immaturo, o compromesso, al momento della nascita.
- La presenza di potenziali patogeni all'interno di pool di siero equino e prodotti commerciali emoderivati, sottolinea l'importanza di verificare la loro innocuità prima dell'immissione sul mercato, onde evitare la trasmissione di patogeni.



L'IMPORTANZA DELLA SICUREZZA DEI PRODOTTI AD USO VETERINARIO



Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Microbiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetmic

Frequent presence of hepaci and pegiviruses in commercial equine serum pools

Alexander Postel^a, Jessika-M. V. Cavalleri^b, Stephanie Pfaender^c, Stephanie Walter^c, Eike Steinmann^c, Nicole Fischer^d, Karsten Feige^b, Ludwig Haas^a, Paul Becher^{a,*}

^a Institute for Virology, Department of Infectious Diseases, University of Veterinary Medicine Hannover, Germany

^b Clinic for Horses, University of Veterinary Medicine Hannover, Germany

^c Institute for Experimental Virology, Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hannover, Germany

^d Institute for Medical Microbiology, Virology and Hygiene, University Medical Center Hamburg- Eppendorf, Hamburg, Germany



Contents lists available at ScienceDirect

Biologicals

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biologicals

Characterization of the viral genomes present in commercial batches of horse serum obtained by high-throughput sequencing

W.P. Paim^a, M.N. Weber^a, S.P. Cibulski^b, M.S. da Silva^a, D.E. Puhl^a, R.F. Budaszewski^a, A.P.M. Varela^c, F.Q. Mayer^d, C.W. Canal^{a,*}

^a Laboratório de Virologia, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brazil

^b Laboratório de Biotecnologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia-CBiotec, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Cidade Universitária, João Pessoa, PB, Brazil

^c Equipe de Virologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Laboratório de Biologia Molecular, Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor (IPVDF), Fundação Estadual de Pesquisa Agropecuária (FEPAGRO), Eldorado Do Sul, RS, Brazil

► OBIETTIVI DELLA RICERCA



- ◆ Stima della prevalenza del virus sul territorio nazionale e per categoria produttiva;

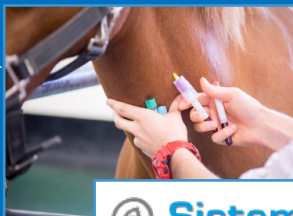


- ◆ Analisi statistica della prevalenza mettendo a confronto le categorie produttive;

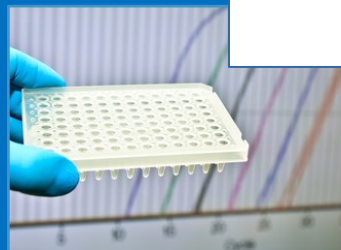


► MATERIALI E METODI

- Il campionamento è stato progettato per rilevare una prevalenza non conosciuta, con un livello di confidenza del 95% ed un errore standard del 5%;
- Campionamento previsto: 2000 campioni (suddivisi proporzionalmente in base alle aziende censite per regione e per indirizzo produttivo);
- Gli indirizzi produttivi sono stati, raggruppati tramite BDN in quattro categorie più semplici: **EQUESTRE**(EQ), **IPPICO**(IPP), **PRODUZIONE/CARNE/LAVORO**(PCL) e **RIPRODUZIONE** (RIP);
- I campioni di siero sono stati raccolti dalle attività di sorveglianza condotte sull'Anemia Infettiva Equina (AIE) tra il 2019 e il 2022 dalla rete degli IZZSS;
- Un solo campione è stato selezionato per ogni Codice Aziendale;
- I campioni sono stati analizzati mediante RT-Real Time PCR (Burbelo et al., 2012);
- Il Fisher's Exact Test è stato usato per l'analisi statistica dei risultati.



INDIRIZZO PRODUTTIVO	SIGLA
<ul style="list-style-type: none"> • Equestre con fattrici • Equestre senza fattrici • Maneggio 	EQ
<ul style="list-style-type: none"> • Ippico con fattrici • Ippico senza fattrici • Ippodromo 	IPP
<ul style="list-style-type: none"> • Carne con fattrici • Carne senza fattrici • Produzione senza fattrici • Lavoro 	PCL
<ul style="list-style-type: none"> • Riproduzione 	RIP



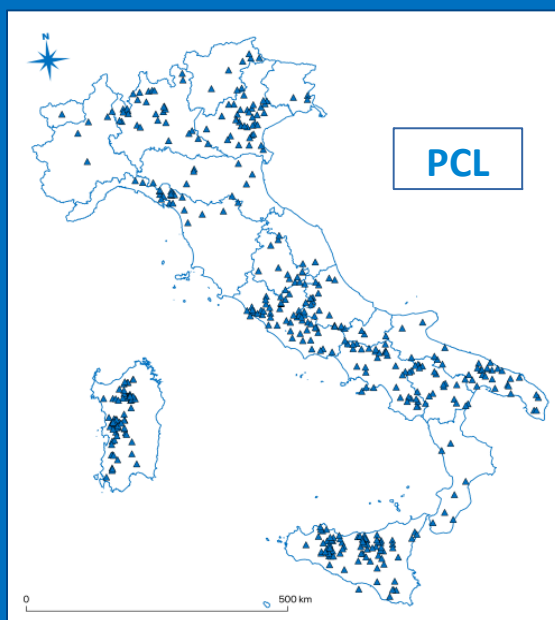
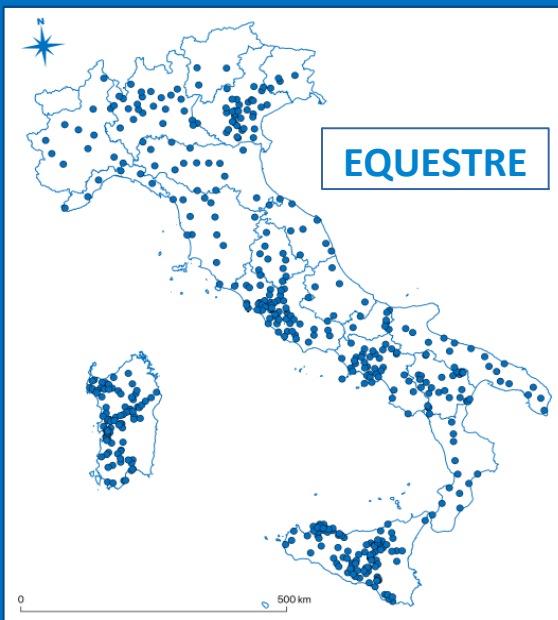
► RISULTATI

**Totale campioni
analizzati: 1801**

- **EQ:** 497/1801 (27,59%)
- **IPP:** 464/1801 (25,76%)
- **PCL:** 442/1801 (24,54%)
- **RIP:** 398/1801 (22,10%)



Categoria	N.	ES
EQUESTRE	497	4,40
IPPICO	464	4,55
PCL	442	4,66
RIPRODUZIONE	398	4,91
NAZIONALE	1801	2,31



► RISULTATI

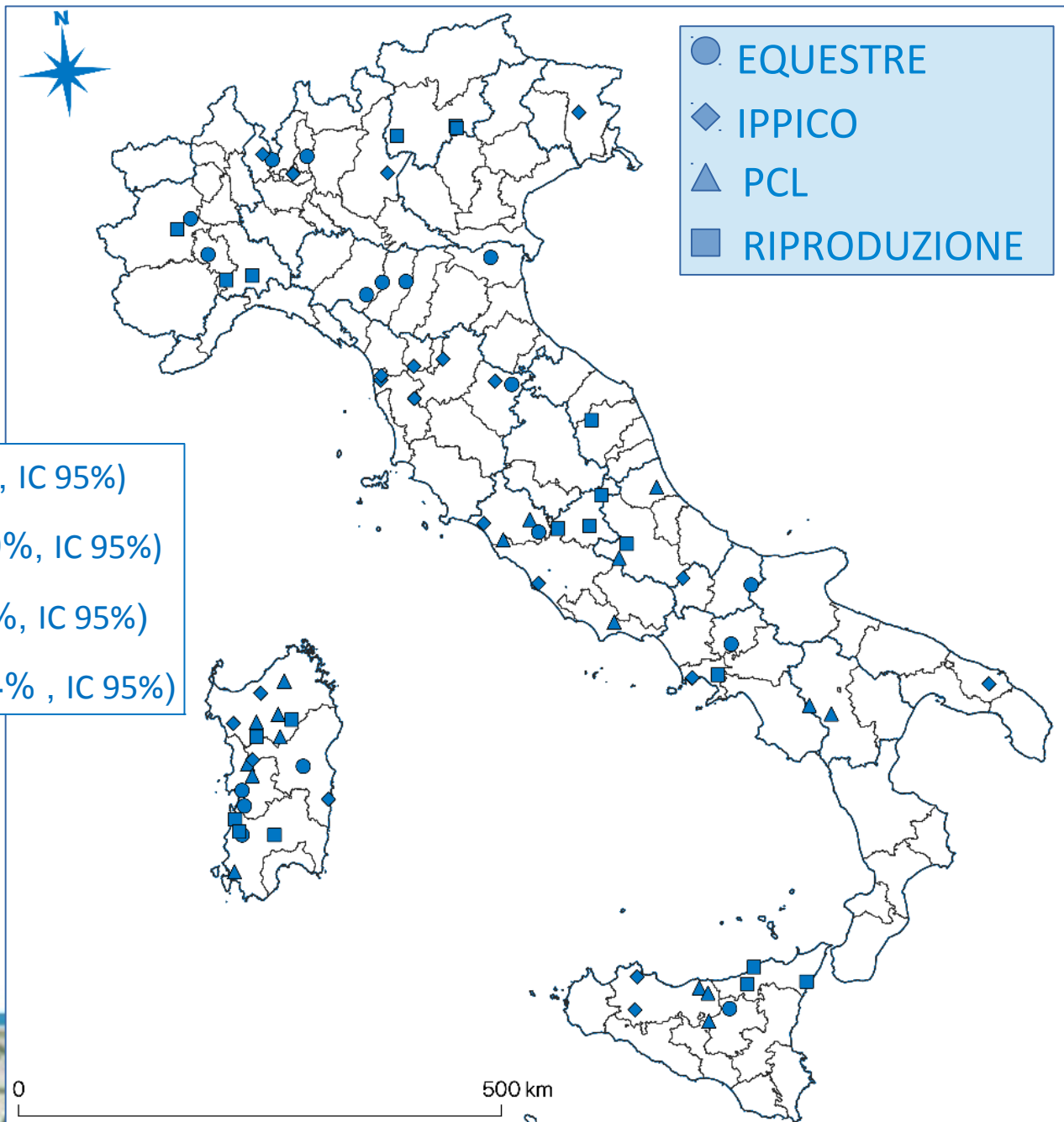
Prevalenza: 4,27%

(1,97-6,58%, IC 95%)

77/1801

- **EQ:** 17/497= 3,42% (0-7,82%, IC 95%)
- **IPP:** 23/464= 4,96% (0,4-9,50%, IC 95%)
- **PCL:** 17/442= 3,85% (0-8,50%, IC 95%)
- **RIP:** 20/398= 5,02% (0,1-9,94% , IC 95%)

- **EQ:** 17/77 (22%)
- **IPP:** 23/77 (30%)
- **PCL:** 17/77 (22%)
- **RIP:** 20/77 (26%)





► RISULTATI: ANALISI STATISTICA

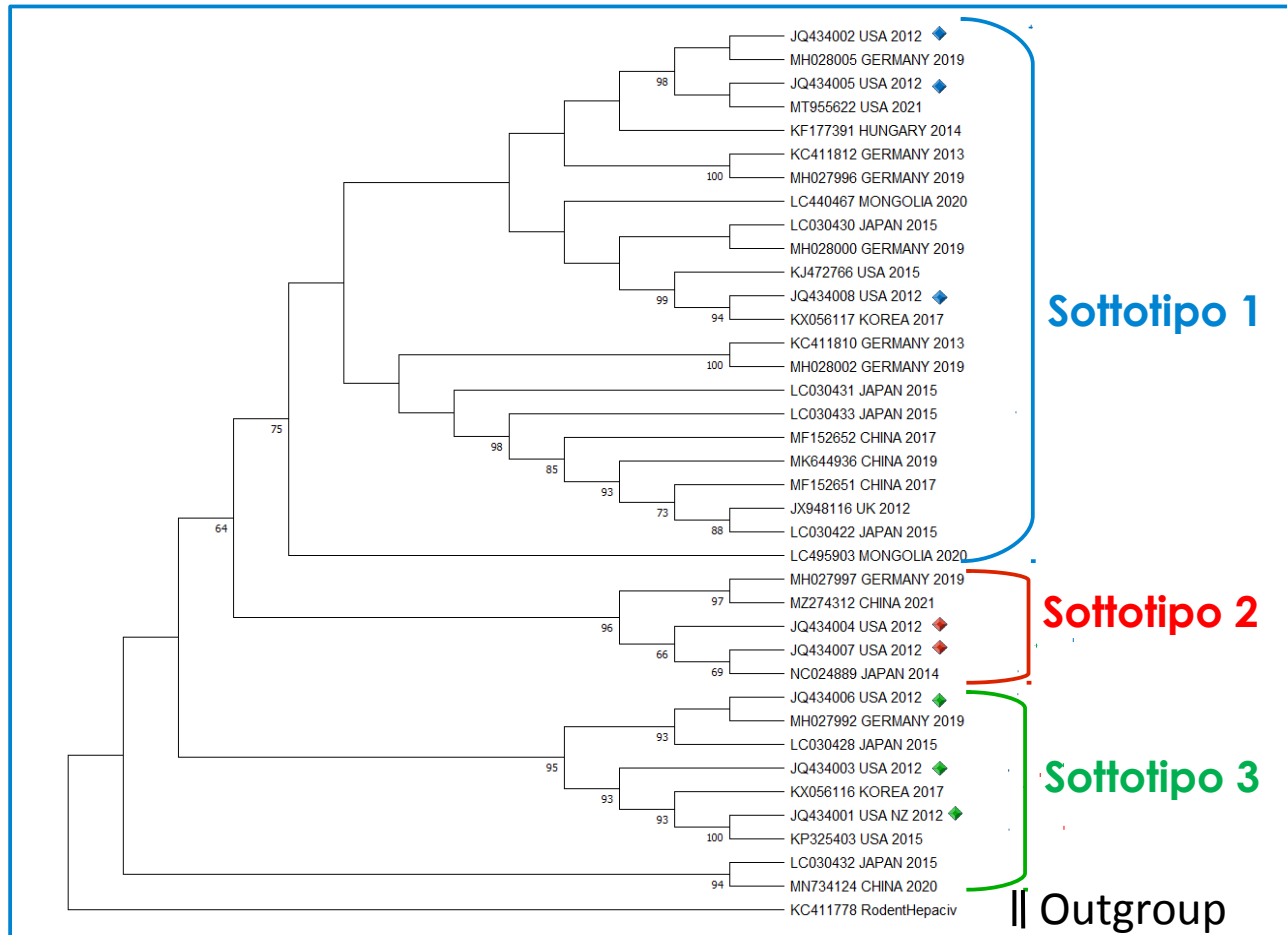


Per analizzare i risultati, è stato utilizzato un
Fisher's Exact Test.



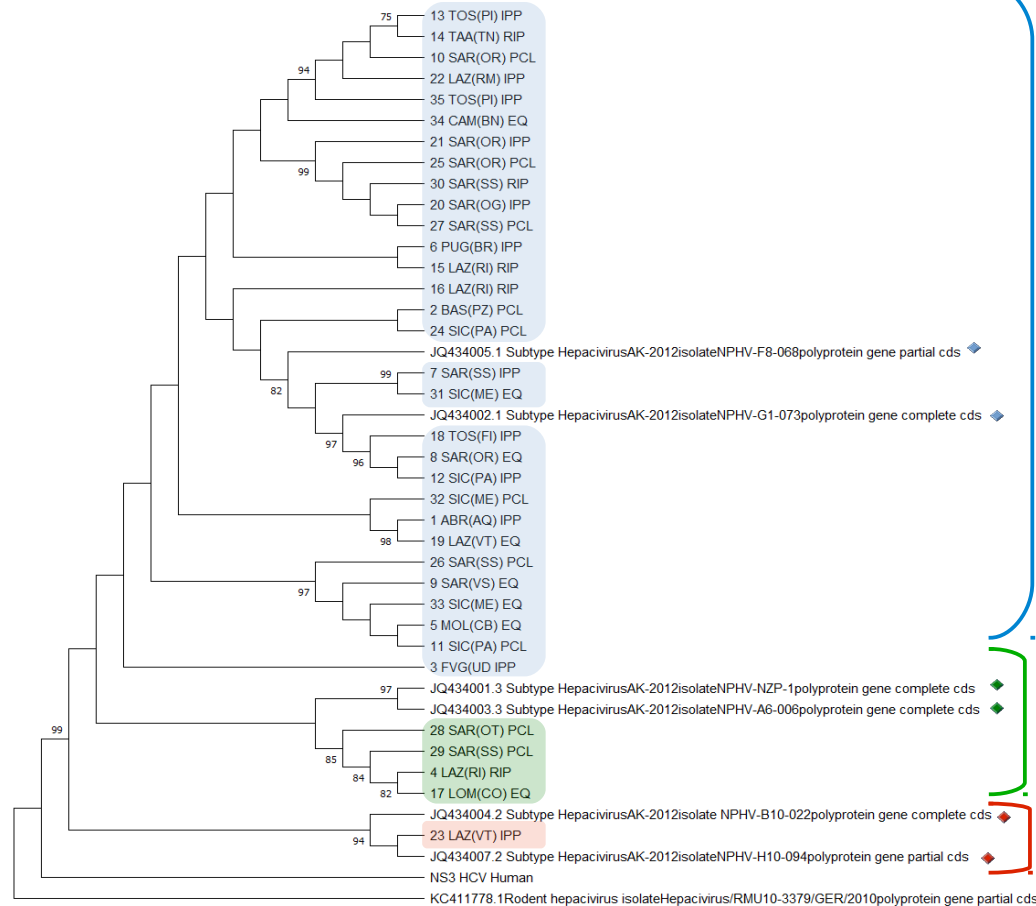
**Non sono state individuate differenze
statisticamente significative tra le
positività nelle varie categorie**

ANALISI FILOGENETICA: Equine Hepacivirus



Noti 3 Sottotipi
distribuiti a livello
globale

► RISULTATI: ANALISI FILOGENETICA



Sottotipo 1

Sottotipo 3

Sottotipo 2

Altre

Al momento
confermati in
sequenziamento 35
campioni, distribuiti
nei **3 sottotipi** noti in
letteratura

Dati non pubblicati

EqHV:

Metodo: PCR ENDPOINT

Target: framm. **NS3** (PROTEASI/
ELICASI)

Riferimento: Schlottau et al., 2019

Lunghezza: 607 bp

► IMPATTO E TRASFERIBILITÀ OPERATIVA



- Questi dati aumentano le conoscenze sulla distribuzione dell'infezione da EqHV in Italia, fornendo il primo dato di prevalenza a livello nazionale;
- Ne emerge che, sebbene ad andamento principalmente sub-clinico, l'infezione è ampiamente diffusa;



- Questa prova potrebbero essere inserita nelle analisi di routine nei casi di diagnosi differenziale con quadri clinici compatibili con l'epatite nei cavalli;
- I prodotti emoderivati dovrebbero essere inclusi nelle matrici indicate, oltre al siero. In corso, con il Ministero della Salute Uff. 4°, l'Aggiornamento delle Linee Guida per la medicina trasfusionale in campo veterinario;
- Gli individui di elevato valore economico, o quelli soggetti a viaggi/trattamenti frequenti, dovrebbero rientrare in piani di monitoraggio più frequenti;

► DISCUSSIONI e CONCLUSIONI

- ✓ Il dato di prevalenza ottenuto del **4.27%** è coerente con quello riportato nel 2017 da Elia et al. (4.7%);
- ✓ Questo risultato è inoltre nel range di prevalenza biomolecolare riportato a livello globale (1 - 18%);
- ✓ I campioni di EqHV PCR positivi sono stati rinvenuti a livello nazionale, confermando la distribuzione del virus su tutto il territorio Italiano;
- ✓ Le sequenze ottenute appartengono principalmente al Sottotipo 1, ricalcando il pattern di distribuzione osservato a livello globale;
- ✓ Data la vasta diffusione del virus e poiché gli emoderivati equini sono ampiamente utilizzati/commercializzati in ambito veterinario, è di fondamentale importanza garantirne l'**innocuità**, onde evitare di diffondere ulteriormente il virus e infettare soggetti di pregio/sensibili.



Fondi

Questa ricerca è stata finanziata con fondi Ministeriali - Codice Ricerca [IZS LT 10/18]

Ringraziamenti

Si ringrazia il Ministero della Salute Ufficio 3° e 4° e la rete degli IZZSS per la collaborazione e il contributo dato alla raccolta dei campioni della Ricerca;

Tutto il personale della Virologia per il prezioso supporto;

Il personale dell'Osservatorio per l'assistenza nel disegno di campionamento;

L'Università degli Studi di Roma Tor Vergata per l'elaborazione dell'analisi filogenetica;

La Dott.ssa Scicluna e il Dott. Nardini per l'opportunità di lavorare a questo Progetto.

Grazie per l'attenzione



Immagine di wirestock su Freepik

► BIBLIOGRAFIA (I)

- Abbadi, Islam, et al. "Non-primate hepacivirus transmission and prevalence: Novel findings of virus circulation in horses and dogs in Morocco." *Infection, Genetics and Evolution* 93 (2021): 104975.
- Altan, Eda, et al. "Viruses in horses with neurologic and respiratory diseases." *Viruses* 11.10 (2019): 942.
- An, Cui-hong, et al. "Identification of a novel hepacivirus in Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) from Shaanxi, China." *Virologica Sinica* 37.2 (2022): 307.
- Badenhorst, Marcha, et al. "First detection and frequent occurrence of Equine Hepacivirus in horses on the African continent." *Veterinary microbiology* 223 (2018): 51-58.
- Badenhorst, Marcha, et al. "No evidence of mosquito involvement in the transmission of equine hepacivirus (Flaviviridae) in an epidemiological survey of Austrian horses." *Viruses* 11.11 (2019): 1014.
- Burbelo, Peter D., et al. "Serology-enabled discovery of genetically diverse hepaciviruses in a new host." *Journal of virology* 86.11 (2012): 6171-6178.
- Chu, Lili, et al. "A highly divergent hepacivirus-like flavivirus in domestic ducks." *Journal of General Virology* 100.8 (2019): 1234-1240.
- Date, Tomoko, et al. "Prevalence of equine hepacivirus infection in Mongolia." *Virus Research* 282 (2020): 197940.
- Drexler, Jan Felix, et al. "Evidence for novel hepaciviruses in rodents." *PLoS pathogens* 9.6 (2013): e1003438.
- Elia, Gabriella, et al. "Identification and genetic characterization of equine hepaciviruses in Italy." *Veterinary microbiology* 207 (2017): 239-247.
- Elia, G., et al. "Equine hepacivirus persistent infection in a horse with chronic wasting." *Transboundary and emerging diseases* 64.5 (2017): 1354-1358.
- Figueiredo, Andreza Soriano, et al. "Identification of two phylogenetic lineages of equine hepacivirus and high prevalence in Brazil." *The Veterinary Journal* 206.3 (2015): 414-416.
- Figueiredo, Andreza Soriano, et al. "Epidemiological investigation and analysis of the NS5B gene and protein variability of non-primate hepacivirus in several horse cohorts in Rio de Janeiro state, Brazil." *Infection, Genetics and Evolution* 59 (2018): 38-47.
- Gather, Theresa, et al. "Vertical transmission of hepatitis C virus-like non-primate hepacivirus in horses." *Journal of General Virology* 97.10 (2016): 2540-2551.
- Gemaque, Bernard Salame, et al. "Hepacivirus infection in domestic horses, Brazil, 2011–2013." *Emerging infectious diseases* 20.12 (2014): 2180.
- Hayashi, Shizuka, et al. "Seroepidemiology of non-primate hepacivirus (NPHV) in Japanese native horses." *Journal of Veterinary Medical Science* 80.1 (2018): 186-189.
- Kim, Ho-Seong, et al. "First identification and phylogenetic analysis of equine hepacivirus in Korea." *Infection, Genetics and Evolution* 49 (2017): 268-272.
- Li, Li-li, et al. "Detection and characterization of a novel hepacivirus in long-tailed ground squirrels (*Spermophilus undulatus*) in China." *Archives of virology* 164.9 (2019): 2401-2410.
- Lu, Gang, et al. "First description of hepacivirus and pegivirus infection in domestic horses in China: a study in Guangdong Province, Heilongjiang Province and Hong Kong District." *PLoS One* 11.5 (2016): e0155662.
- Lu, Gang, et al. "Natural recombination of equine hepacivirus subtype 1 within the NS5A and NS5B genes." *Virology* 533 (2019): 93-98.
- Lyons, Sinéad, et al. "Nonprimate hepaciviruses in domestic horses, United Kingdom." *Emerging infectious diseases* 18.12 (2012): 1976.
- Lyons, Sinead, et al. "Viraemic frequencies and seroprevalence of non-primate hepacivirus and equine pegiviruses in horses and other mammalian species." *Journal of General Virology* 95.8 (2014): 1701-1711.

► BIBLIOGRAFIA (II)

- Matsuu, Aya, et al. "Genetic and serological surveillance for non-primate hepacivirus in horses in Japan." *Veterinary microbiology* 179.3-4 (2015): 219-227.
- Moreira-Soto, Andres, et al. "Cross-order host switches of hepatitis C-related viruses illustrated by a novel hepacivirus from sloths." *Virus Evolution* 6.2 (2020): veaa033.
- Pfaender, Stephanie, et al. "Assessment of cross-species transmission of hepatitis C virus-related non-primate hepacivirus in a population of humans at high risk of exposure." *The Journal of general virology* 96.Pt 9 (2015): 2636.
- Postel, Alexander, et al. "Frequent presence of hepaci and pegiviruses in commercial equine serum pools." *Veterinary microbiology* 182 (2016): 8-14.
- Pronost, S., et al. "Prevalence of equine hepacivirus infections in France and evidence for two viral subtypes circulating worldwide." *Transboundary and emerging diseases* 64.6 (2017): 1884-1897.
- Pronost, S., et al. "Hepacivirus, pegivirus, TDAV: a new triad of hepatic viruses in horses?." *Pratique Vétérinaire Equine* 50.197 (2018): 24-31.
- Pronost, Stephane, et al. "Further Evidence for in Utero Transmission of Equine Hepacivirus to Foals." *Viruses* 11.12 (2019): 1124.
- Reichert, Claudia, et al. "Frequent occurrence of nonprimate hepacivirus infections in Thoroughbred breeding horses—A cross-sectional study for the occurrence of infections and potential risk factors." *Veterinary microbiology* 203 (2017): 315-322.
- Reuter, Gábor, et al. "Non-primate hepacivirus infection with apparent hepatitis in a horse." *Acta veterinaria Hungarica* 62.3 (2014): 422-427.
- Ramsay, Joshua D., et al. "Experimental transmission of equine hepacivirus in horses as a model for hepatitis C virus." *Hepatology* 61.5 (2015): 1533-1546.
- Satué, K., Miguel-Pastor, L., Chicharro, D., & Gardón, J. C. (2022). Hepatic enzyme profile in horses. *Animals*, 12(7), 861.
- Scheel, Troels KH, Peter Simmonds, and Amit Kapoor. "Surveying the global virome: identification and characterization of HCV-related animal hepaciviruses." *Antiviral research* 115 (2015): 83-93.
- Schlottau, Kore, et al. "Molecular identification and characterization of nonprimate hepaciviruses in equines." *Archives of virology* 164.2 (2019): 391-400.
- Shi, Mang, et al. "Divergent viruses discovered in arthropods and vertebrates revise the evolutionary history of the Flaviviridae and related viruses." *Journal of virology* 90.2 (2016): 659-669.
- Smith, Donald B., et al. "Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family." *The Journal of general virology* 97.11 (2016): 2894.
- Tanaka, Tomohisa, et al. "Hallmarks of hepatitis C virus in equine hepacivirus." *Journal of virology* 88.22 (2014): 13352-13366.
- Tegtmeyer, Birthe, et al. "Chronic equine hepacivirus infection in an adult gelding with severe hepatopathy." *Veterinary medicine and science* 5.3 (2019): 372-378.
- Tomlinson, Joy E., et al. "Viral testing of 18 consecutive cases of equine serum hepatitis: A prospective study (2014-2018)." *Journal of veterinary internal medicine* 33.1 (2019): 251-257.
- Tomlinson, Joy E., et al. "Pathogenesis, MicroRNA-122 Gene-Regulation, and Protective Immune Responses After Acute Equine Hepacivirus Infection." *Hepatology* (2021).
- Wu, Liyan, et al. "First identification and genomic characterization of equine hepacivirus sub-type 3 strain in China." *Virus Genes* 56.6 (2020): 777-780.