

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung
von Mengovirus und der Mengovirusmutante vMC0
als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Das Mengovirus verfügt über ein einzelsträngiges RNA-Genom in positiv-Strang-Orientierung mit einer Länge von 8,4 kb. Es wird innerhalb der Familie der *Picornaviridae* der Spezies *Encephalomyocarditis viruses* (Genus *Cardiovirus*) zugeordnet [1].

Das Virus wurde erstmalig in Entebbe im Mengo District, Uganda, aus einem Rhesus-Affen mit Lähmungen der unteren Extremitäten isoliert [2]. In der Folge konnte das Virus in weiteren Säugern wie Mungos, aber auch in Mosquitos nachgewiesen werden, wobei Nagetiere wahrscheinlich das natürliche Reservoir dieser Viren darstellen. In Labormäusen kann Mengovirus nach intraperitonealer oder intrazerebraler Applikation eine tödliche Meningoenzephalomyelitis auslösen [3-5]. Erkrankungen des Menschen mit Mengovirus oder anderen Viren der Spezies *Encephalomyocarditis virus* treten nur äußerst selten auf und haben in der Regel einen milden Verlauf [6-8]. Encephalomyocarditis-Viren von Nagetieren werden allgemein der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Im Mausmodell konnte eine homopolymere Abfolge von Cytidinen (Poly(C)-Sequenz) im 5'-untranslatierten Bereichs des viralen Genoms als Pathogenitätsdeterminante identifiziert werden. Die Poly(C)-Sequenz erstreckt sich über 55 Nukleotide und wird nur durch ein einzelnes Uridin unterbrochen (C₄₄UC₁₀). Mengovirusmutanten, bei denen die Poly(C)-Sequenz verkürzt ist oder vollständig fehlt, weisen eine starke Attenuierung im Mausmodell auf, wobei der Grad der Attenuierung mit der Verkürzung der Sequenz zunimmt [9-12]. Die Virusvermehrung in Zellkultur wird durch die Verkürzung der Poly(C)-Sequenz jedoch nur geringfügig beeinträchtigt [10]. Aus diesem Grund werden entsprechende Mengovirusmutanten als potenzielle Basis für Vakzine und auch als Vektoren für den Nukleinsäuretransfer betrachtet [13,14]. Weiterhin findet die Mengovirusmutante vMC0, bei welchem die Poly(C)-Sequenz vollständig deletiert ist, breite Verwendung im Labor- und Diagnostikbereich und wird dort als Prozess- und Referenzkontrolle bei Arbeiten mit unbehüllten Viren wie z. B. Picornaviren oder Noroviren verwendet [15].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das Wildtyp-Mengovirus als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Die Mengovirusmutante vMC0, bei welcher die Poly(C)-Sequenz vollständig deletiert ist, wird der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Das Mengovirus gehört zu den *Encephalomyocarditis viruses* (EMCV), die allgemein der **Risikogruppe 2** zugeordnet sind. Mengovirus weist mit den anderen Viren der Spezies EMCV ein

vergleichbares Wirtsspektrum und eine ähnliche Pathogenität auf und ist deswegen ebenfalls der **Risikogruppe 2** zuzuordnen. Die Mengovirusmutante vMC0 ist im Vergleich zum Wildtypvirus stark attenuiert und verursacht selbst bei Applikation von hohen Virusdosen ($>10^7$ *Plaque Forming Units*) keine oder nur sehr milde Erkrankungen in der Maus. Daher wird die Mengovirusmutante vMC0 der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Literatur

- 1 **International Committee on Taxonomy of Viruses (2013)** Virus Taxonomy: 2013 Release. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2013>
- 2 **Dick GWA** (1948). Mengoencephalomyelitis virus: pathogenicity for animals and physical properties. *Brit J Exp Pathol* **29**, 559-577.
- 3 **Palmenberg AC, Osorio JE** (1994). Cardioviral poly(C) tracts and viral pathogenesis. *Arch Virol Suppl* **9**:67-77.
- 4 **Veckenstedt A** (1974). Pathogenicity of Mengo virus to mice. I. Virological studies. *Acta Virol* **18**:501-507.
- 5 **Zschesche W, Veckenstedt A** (1974). Pathogenicity of Mengo virus to mice. II. Histological studies. *Pathol Microbiol* **41**:75-82.
- 6 **Dick GWA, Best AM, Haddow AJ, and Smithburn KC** (1948) Mengoencephalomyelitis: a hitherto unknown virus affecting man. *Lancet* **ii**:286-289.
- 7 **Tesh RB** (1978). The prevalence of encephalomyocarditis virus neutralizing antibodies among various human populations. *Am J Trop Med Hyg* **27**:144-149.
- 8 **Warren J** (1965). Encephalomyocarditis viruses. *F. L. Horsefall and I. Tamm (ed.), Viral and rickettsial infections of man. J. B. Lippincott*, p. 562-568.
- 9 **Backues KA, Hill M, Palmenberg AC, Miller C, Soike KF, Aguilar R** (1999). Genetically engineered Mengo virus vaccination of multiple captive wildlife species. *J Wild Dis* **35**:384-387.
- 10 **Martin LR, Duke GM, Osorio JE, Hall DJ, Palmenberg AC** (1996). Mutational analysis of the mengovirus poly(C) tract and surrounding heteropolymeric sequences. *J Virol* **70**:2027-2031.
- 11 **Osorio JE, Martin LR, Palmenberg AC** (1996). The immunogenic and pathogenic potential of short poly(C) tract Mengo viruses. *Virology* **223**:344-350.
- 12 **Rosenthal LA, Szakaly RJ, Amineva SP, Xing Y, Hill MR, Palmenberg AC, Gern JE, Sorkness RL** (2012). Lower respiratory tract infection induced by a genetically modified picornavirus in its natural murine host. *PLoS One* **7**:e32061. doi:10.1371/journal.pone.0032061.
- 13 **Altmeyer R et al.** (1995). Attenuated Mengo virus: a new vector for live recombinant vaccines. *J Virol* **69**:3193-3196.
- 14 **Osorio JE, Hubbard GB, Soike KF, Girard M, van der Werf S, Palmenberg AC** (1996). Protection of non-murine mammals against encephalomyocarditis using a genetically engineered Mengo virus. *Vaccine* **14**:1-6.
- 15 **Costafreda MI, Bosch A, Pinto RM** (2006). Development, evaluation, and standardization of a real-time TaqMan reverse transcription-PCR assay for quantification of hepatitis A virus in clinical and shellfish samples. *Appl Environ Microbiol* **72**:3846-3855.