

**Stellungnahme der ZKBS**  
**zur Risikobewertung des *Cedar henipavirus* (CedPV)**  
**als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

**Allgemeines**

Das *Cedar henipavirus* (CedPV) gehört zur Familie der *Paramyxoviridae* (Genus *Henipavirus*). Das Genom von CedPV besteht aus einer unsegmentierten ssRNA negativer Polarität mit einer Gesamtlänge von ca. 18 kb [1].

CedPV wurde erstmals 2012 aus Urinproben isoliert, die bei Tieren einer australischen Flughundkolonie (Mischkolonie aus *Pteropus alecto* und *P. poliocephalus*) genommen worden waren [1]. Die phylogenetische Analyse des viralen Genoms ergab, dass CedPV am nächsten mit dem *Nipah henipavirus* (NiV) und dem *Hendra henipavirus* (HeV) verwandt ist, wobei die Aminosäuresequenz der viralen Proteine eine Sequenzidentität von 25 – 60 % zu den entsprechenden Proteinen von NiV und HeV aufweist [1].

Neben Flughunden kann CedPV Frettchen, Hamster, Meerschweinchen und möglicherweise auch den Menschen infizieren [1, 2]. So deuten erste Untersuchungen darauf hin, dass das Virus ebenso wie NiV und HeV das humane Protein Ephrin-B2 (nicht jedoch Ephrin-B3) als Rezeptor nutzt [1]. Daneben gibt es Hinweise auf weitere, noch unbekannte Rezeptoren [3].

Um das pathogene Potenzial von CedPV abschätzen zu können, wurden Infektionsversuche an Frettchen, Goldhamster und Meerschweinchen durchgeführt, da diese Tiere etablierte Modelle für die durch Henipaviren hervorgerufenen Erkrankungen des Respirationstraktes und des Zentralnervensystems sowie die Schädigung der vaskulären Endothelzellen sind. Die Versuchstiere wurden dabei intranasal, oronasal oder intraperitoneal mit bis zu  $2 \times 10^6$  *tissue culture infectious dose 50* (TCID<sub>50</sub>) infiziert [1, 2]. In den Tieren kam es zur Virusreplikation und zur Bildung neutralisierender Antikörper [1]. Bei keinem der infizierten Tiere war jedoch eine klinische Symptomatik zu beobachten [1, 2]. Die inneren Organe der CedPV-infizierten Goldhamster zeigten keine pathologischen Veränderungen [2], während die Frettchen Hyperplasien des lymphatischen Tonsillengewebes und eine Schwellung der retropharyngealen und bronchialen Lymphknoten aufwiesen [1].

Ein Grund für das im Vergleich zu den anderen Henipaviren geringere pathogene Potenzial ist möglicherweise die abweichende Kodierungskapazität des Gens für das Phosphoprotein P. Bei nahezu allen Vertretern der Unterfamilie der *Paramyxovirinae* werden durch Editierung der mRNA des P-Gens zusätzlich die Proteine V und W gebildet, bei welchen es sich um potente Inhibitoren des Interferon (IFN)-Signalwegs handelt. Das P-Gen von CedPV weist hingegen weder offene Leseraster für V und W, noch die konservierte RNA-Editierungsstelle auf [1, 4]. Zudem ist auch die IFN-antagonistische Wirkung des P-Proteins bei CedPV geringer als bei NiV und HeV. So resultiert die Infektion humaner Zellen mit CedPV in einer stärkeren IFN $\beta$ -Induktion als die Infektion mit HeV [1]. In Übereinstimmung damit konnte zudem gezeigt werden, dass CedPV in IFN-defizienten BHK-21-Zellen ähnlich gut repliziert wie NiV, die Virusreplikation in IFN-kompetenten Hamster- und humanen Zellen jedoch um vier Zehnerpotenzen im Vergleich zu NiV reduziert ist [2].

## Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das *Cedar henipavirus* (CedPV) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

## Begründung

Das *Cedar henipavirus* (CedPV) hat einen breiten Wirtsbereich. Neben Flughunden kann es auch Frettchen, Hamster und Meerschweinchen sowie möglicherweise den Menschen infizieren. Konkrete Hinweise auf ein humanpathogenes Potenzial des Virus gibt es bislang jedoch nicht. Auch für die untersuchten Tierarten besitzt CedPV nur ein geringes pathogenes Potenzial, welches deutlich geringer als das anderer Henipaviren ist.

## Literatur

1. **Marsh GA, de Jong C, Barr JA, Tachedjian M, Smith C, Middleton D, Yu M, Todd S, Foord AJ, Haring V, Payne J, Robinson R, Broz I, Cramer G, Field HE, and Wang L.** (2012). Cedar virus: a novel henipavirus isolated from Australian bats. *PLoS Pathog* **8**(8):e1002836.
2. **Schountz T, Campbell C, Wagner K, Rovnak J, Martellaro C, DeBuysscher BL, Feldmann H, and Prescott J.** (2019). Differential innate immune responses elicited by Nipah virus and Cedar virus correlate with disparate in vivo pathogenesis in hamsters. *Viruses* **11**, pii:E291.
3. **Laing ED, Amaya M, Navaratnarajah CK, Feng YR, Cattaneo R, Wang LF, and Broder CC.** (2018). Rescue and characterization of recombinant cedar virus, a non-pathogenic Henipavirus species. *Virology* **15**(1):56.
4. **Lieu KG, Marsh GA, Wang L, and Netter HJ.** (2015). The non-pathogenic Henipavirus Cedar paramyxovirus phosphoprotein has a compromised ability to target STAT1 and STAT2. *Antiviral Res* **124**:69-76.