



**Empfehlung der ZKBS**  
**zur Risikobewertung des Melanom-assoziierten endogenen Retrovirus**  
**(MERV/HERV-K) als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische**  
**Arbeiten gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Das Melanom-assoziierte endogene Retrovirus (MERV/HERV-K) gehört zur Familie der *Retroviridae* (Genus  $\beta$ -*Retroviridae*) und wurde erstmalig 2003 aus humanen Melanomzellen isoliert [1]. Sequenzanalysen zeigten, dass MERV/HERV-K eng verwandt mit den humanen endogenen Retroviren HERV-K113 und HERV-K108 ist (95% bzw. 97% Sequenzhomologie bezogen auf das *pol*-Gen) [1]. Nachfolgende Untersuchungen ergaben jedoch, dass die Partikel-assoziierten viralen Sequenzen generell eine hohe Variabilität aufweisen, wobei auch Partikel, die aus der gleichen Zelllinie isoliert wurden, heterologe Sequenzen enthalten können [2].

Die HERV-K Familie umfasst 30-50 Proviren pro haploidem Genom, von denen die überwiegende Mehrheit aufgrund von Mutationen oder Deletionen defekt vorliegt. Im Gegensatz zu allen anderen humanen endogenen Retroviren verfügen manche der HERV-K Proviren jedoch über einen vollständigen Satz viraler ORFs. Dazu zählen neben *gag*, *pol* und *env* auch ORFs für die beiden regulatorischen Proteine Rec und Np9. Im Allgemeinen ist die Expression von viralen Proteinen unterdrückt; eine Aktivierung kann jedoch durch bestimmte exogene (UV-Strahlung) oder endogene Faktoren (Hormone, Zytokine) induziert werden. Obwohl HERV-K mRNA in einer Vielzahl von menschlichen Geweben zu finden ist, beschränkt sich die Expression viraler Proteine auf Teratokarzinome, Mammakarzinome und Melanome bzw. abgeleitete Zelllinien.

Im Fall von MERV/HERV-K wurde nachgewiesen, dass 50% bzw. 70-80% der untersuchten Gewebeproben aus primären Melanomen und davon abgeleiteten Metastasen die viralen Proteine Env und Gag exprimieren [3]. Die Bildung von retroviralen Partikeln in Melanomzelllinien wurde mittels Elektronenmikroskopie gezeigt [1]. Die gebildeten Partikel erwiesen sich in nachfolgenden Experimenten jedoch als defekt und nicht infektiös [3].

Antikörper gegen Gag und Env wurden in 16% der Seren von Melanom-Patienten detektiert, nicht jedoch in den Seren von gesunden Testpersonen [4]. Der Nachweis von Antikörpern gegen MERV/HERV-K dient zudem als prognostischer Marker und ist mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit von Melanompatienten verbunden [5].

Diese Befunde stellen jedoch keinen kausalen Zusammenhang zwischen MERV/HERV-K und der Melanomentstehung her, da sie auch durch eine gesteigerte Expression viraler Proteine im Rahmen der Dedifferenzierung der Melanozyten bei der Melanomentstehung erklärt werden könnten.

### **Empfehlung**

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i.V.m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das Melanom-assoziierte endogene Retrovirus (MERV/HERV-K) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 1** zugeordnet.



## Begründung

Das Melanom-assoziierte endogene Retrovirus (MERV/HERV-K) ist ein humanes endogenes Retrovirus. Obwohl MERV/HERV-K Partikel in Melanomzelllinien oder Tumorgewebe gebildet werden, sind diese Partikel defekt und nicht infektiös. Eine Beteiligung von MERV/HERV-K an der Entstehung von Melanomen oder dem Fortschreiten der Erkrankung wird diskutiert; der Beweis für einen ätiologischen Zusammenhang ist jedoch noch nicht erbracht worden.

## Literatur

1. Muster, M., Waltenberger, A., Grassauer, A., Hirschl, S., Caucig, P., Romirer, I., Födinger, D., Seppel, H., Schanab, O., Magin-Lachmann, C., Löwer, R., Jansen, B., Pehamberger, H., and Wolff, K. (2003). An endogenous retrovirus derived from human melanoma cells. *Cancer Res* **63**:8735-8741.
2. Hirschl, S., Schanab, O., Seppel, H., Waltenberger, A., Humer, J., Wolff, K., Pehamberger, H., and Muster, T. (2007). Sequence variability of retroviral particles derived from human melanoma cells Melanoma-associated retrovirus. *Virus Res* **123**:211-215.
3. Büscher, K., Trefzer, U., Hofmann, M., Sterry, W., Kurth, R., and Denner, J. (2005). Expression of human endogenous retrovirus K in melanomas and melanoma cell lines. *Cancer Res* **65**:4172-4180.
4. Hahn, S., Ugurel, S., Hanschmann, K.M., Strobel, H., Tondera, C., Schadendorf, D., Löwer, J., and Löwer, R. (2008). Serological response to human endogenous retrovirus K in melanoma patients correlates with survival probability. *AIDS Res Hum Retroviruses* **24**:717-723.
5. Singh, S., Kaye, S., Gore, M.E., McClure, M.O., and Bunker, C.B. (2009). The role of human endogenous retroviruses in melanoma. *Br J Dermatol* **161**:1225-1231.