

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des Mengovirus und des Mengovirus-Stamms vMC0 als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Das Mengovirus verfügt über ein einzelsträngiges RNA-Genom in Positivstrang-Orientierung mit einer Länge von 8,4 kb. Es ist ein Subtyp des *Encephalomyocarditis virus* (EMCV), das der Familie der *Picornaviridae* und dem Genus *Cardiovirus* zugeordnet wird, und mit den weiteren Subtypen Maus-Elberfeld-Virus und Columbia-SK-Virus den Serotyp 1 des EMCV bildet [1].

Das Virus wurde erstmalig in Entebbe im Mengo District, Uganda, aus einem Rhesusaffen mit Lähmungen der unteren Extremitäten isoliert [2]. In der Folge konnte das Virus in weiteren Säugern wie Mungos, aber auch in Stechmücken nachgewiesen werden, wobei Nagetiere wahrscheinlich das natürliche Reservoir dieser Viren darstellen. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral. In Labormäusen kann das 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 verlaufen asymptomatisch bzw. haben einen milden Verlauf [6-9]. EMCV wird der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Im Mausmodell wurde eine homopolymere Abfolge von Cytidinen (Poly(C)-Sequenz) im 5'-untranslatierten Bereich des viralen Genoms als Pathogenitätsdeterminante identifiziert. Die Poly(C)-Sequenz erstreckt sich über 55 Nukleotide und wird nur durch ein einzelnes Uridin unterbrochen (C₄₄UC₁₀). Mengovirus-Stämme, in deren Genom die Poly(C)-Sequenz verkürzt ist oder vollständig fehlt, weisen eine starke Attenuierung im Mausmodell auf, wobei der Grad der Attenuierung zunimmt, je stärker die Sequenz verkürzt wird [10-13]. Die Virusvermehrung in Zellkultur wird durch die Verkürzung der Poly(C)-Sequenz jedoch nur geringfügig beeinträchtigt [11]. Aus diesem Grund werden entsprechende Mengovirus-Stämme als potenzielle Basis für Vakzine und auch als Vektoren für den Nukleinsäuretransfer betrachtet [14,15]. Weiterhin findet der durch reverse Genetik hergestellte Mengovirus-Stamm vMC0, in dessen Genom 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 [16]. Der gentechnisch veränderte Mengovirus-Stamm vMC0 ist im Vergleich zum Wildtypvirus stark attenuiert und verursacht selbst bei Applikation von hohen Virusdosen (>10⁷ plaque forming units) keine oder nur sehr milde Symptome in der Maus [11].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das Mengovirus als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Der Mengovirus-Stamm vMC0 wird der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Das Mengovirus gehört zur Spezies EMCV, die der **Risikogruppe 2** zugeordnet ist. Wirtsspektrum und Pathogenität des Mengovirus sind mit denen der anderen Subtypen des EMCV vergleichbar. Aus diesem Grund ist das Mengovirus ebenfalls der **Risikogruppe 2** zuzuordnen. Aufgrund seiner im Mausmodell belegten Apathogenität wird der gentechnisch veränderte Mengovirus-Stamm 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, 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. Horsfall and I. Tamm (ed.), Viral and rickettsial infections of man. J. B. Lippincott*, p. 562–568.
- 9 **Thomson GR, Bengis RG, Brown CC** (2001). Picornavirus infections. *Infect Dis Wild Mamm* **3**:119–130.
- 10 **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.
- 11 **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.
- 12 **Osorio JE, Martin LR, Palmenberg AC** (1996). The immunogenic and pathogenic potential of short poly(C) tract Mengo viruses. *Virology* **223**:344–350.
- 13 **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.
- 14 **Altmeyer R et al.** (1995). Attenuated Mengo virus: a new vector for live recombinant vaccines. *J Virol* **69**:3193–3196.
- 15 **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.
- 16 **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.