



Empfehlung der ZKBS

zur Risikobewertung des Murine norovirus 1 (MNV-1) als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Das Murine norovirus 1 (MNV-1) gehört zur Familie der *Caliciviridae*. MNV-1 wird aufgrund von phylogenetischen Analysen des Gesamtgenoms innerhalb des Genus *Norovirus* zusammen mit anderen murinen Noroviren der Genogruppe V zugeordnet, während die humanpathogenen Noroviren hauptsächlich den Genogruppen I und II entstammen [1,2]. Das Genom von MNV-1 besteht aus einer einzelsträngigen RNA positiver Polarität mit einer Gesamtlänge von ca. 7,4 kb.

MNV-1 wurde erstmalig 2003 aus dem Gehirn von immunsupprimierten RAG2/STAT1^{-/-}-Mäusen isoliert [3]. Das Virus ist vermutlich ubiquitär verbreitet. MNV-1-spezifische Antikörper wurden bei Labormäusen in den USA, Kanada und Deutschland nachgewiesen, wobei die Seroprävalenz in den USA und Kanada 22,1% und in Deutschland 64,3% betrug [4,5].

Der Wirtsbereich von MNV-1 beschränkt sich vermutlich auf die Maus; natürliche oder experimentelle Infektionen anderer Spezies sind nicht beschrieben [6]. Hamster- (BHK) und humane Zelllinien (293T) geben zwar nach Transfektion der genomischen VPg-gekoppelten RNA infektiöse MNV-1-Partikel ab, lassen sich jedoch nicht mit dem Virus infizieren [7]. Neben murinen Zelllinien ist bislang nur die produktive Infektion einer human/murinen Makrophagen-Hybridzelllinie (WBC264-9C) beschrieben [8].

In immunkompetenten Mäusen sowie den meisten immunsupprimierten Mausstämmen verläuft die Infektion mit MNV-1 asymptomatisch [3,9]. Lediglich bei Mausstämmen mit einer schwerwiegenden Defizienz der angeborenen Immunität (insbesondere des Interferon-Signalwegs) führt die Infektion zu einer Erkrankung, die mit einer hohen Letalität assoziiert sein kann. Die klinische Symptomatik dieser Erkrankung umfasst Enzephalitiden, Meningitiden, Hepatitiden, Pneumonien, Vaskulitiden und Diarrhöen [3]. Die Dauer der Infektion variiert stark in Abhängigkeit vom Mausstamm und reicht bei immunkompetenten Mäusen von 3 Tagen bis 5 Wochen; in immunsupprimierten Mäusen kann das Virus auch deutlich länger (≥ 90 Tage) persistieren [3,6,10]. Untersuchungen an immunkompetenten Labormäusen zeigten, dass MNV-1 von den infizierten Tieren über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen mit dem Kot ausgeschieden wird [2,10]. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich fäkal-oral. Eine Transmission des Virus durch aerosolisierten Vomit (wie für humane Noroviren beschrieben) ist nicht zu erwarten, da Mäuse keinen emetischen Reflex besitzen. In Analogie zu humanen Noroviren weist auch MNV-1 eine hohe Partikelstabilität auf [11].

Empfehlung

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

Begründung

Das Murine norovirus 1 (MNV-1) ist weltweit verbreitet. Das Virus besitzt ein enges, auf die Maus beschränktes Wirtsspektrum. Es ist bislang nicht gezeigt worden, dass andere Spezies, insbesondere der Mensch, mit murinen Noroviren infiziert werden können. Für immun-kompetente Mäuse ist MNV-1 zudem apathogen.

Hinweis

Die Hinweise der ZKBS zum Umgang mit animalen Viren der Risikogruppe 1 als Spender- oder Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten gemäß § 5 Abs. 1 GenTSV vom November 2011, Az. 6790-05-02-0075, sind zu beachten.

Literatur

1. Hsu, C.C., Riley, L.K., and Livingston, R.S. (2007). Molecular characterization of three novel murine noroviruses. *Virus Genes* **34**:147-155.
2. Thackray, L.B., Wobus, C.E., Chachu, K.A., Liu, B., Alegre, E.R., Henderson, K.S., Kelley, S.T., and Virgin, H.W. 4th (2007). Murine noroviruses comprising a single genogroup exhibit biological diversity despite limited sequence divergence. *J Virol* **81**: 10460-10473.
3. Karst, S.M., Wobus, C.E., Lay, M., Davidson, J., and Virgin, H.W. 4th (2003). STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science* **299**:1575-1578.
4. Hsu, C.C., Wobus, C.E., Steffen, E.K., Riley, L.K., and Livingston, R.S. (2005). Development of a microsphere-based serologic multiplexed fluorescent immunoassay and a reverse transcriptase PCR assay to detect murine norovirus 1 infection in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* **12**:1145-1151.
5. Müller, B., Klemm, U., Mas Marques, A., and Schreier, E. (2007). Genetic diversity and recombination of murine noroviruses in immunocompromised mice. *Arch Virol* **152**: 1709-1719.
6. http://www.gv-solas.de/auss/hyg/hyg_noro.html
7. Chaudhry, Y., Skinner, M.A., and Goodfellow, I.G. (2007). Recovery of genetically defined murine norovirus in tissue culture by using a fowlpox virus expressing T7 RNA polymerase. *J Gen Virol* **88**: 2091-2100.
8. Wobus, C.E., Karst, S.M., Thackray, L.B., Chang, K., Sosnovtsev, S.V., Belliot, G., Mackenzie, J.M., Green, K.Y., and Virgin, H.W. 4th (2004). Replication of norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages. *PLoS* **2**:e432.
9. Wobus, C.E., Thackray, L.B., and Virgin, H.W. 4th (2006). Murine norovirus: a model system to study norovirus biology and pathogenesis. *J Virol* **80**: 5104-5112.
10. Hsu, C.C., Riley, L.K., Wills, H.M., and Livingston, R.S. (2006). Persistent infection with and serologic cross-reactivity of three novel murine noroviruses. *Comp Med* **56**:247-251.
11. Cannon, J.L., Papafragkou, E., Park, G.W., Osborne, J., Jaykus, L.A., and Vinjé, J. (2006). Surrogates for the study of norovirus stability and inactivation in the environment: a comparison of murine norovirus and feline calicivirus. *J Food Prot* **69**: 2761-2765.