

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von Negeviren als Spender- oder Empfängerorganismen gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Seit einigen Jahren werden in systematischen Studien zur Bestimmung der Prävalenz von Arboviren in Afrika, Asien sowie Nord- und Südamerika Mücken verschiedener Spezies gefangen und aus diesen Viren isoliert. Dabei wurden in den letzten Jahren zunehmend umhüllte Viren mit einem nicht-segmentierten Plusstrang-RNA-Genom isoliert, die keiner der bekannten Virusfamilien zugeordnet werden können [1; 2]. Zu dieser Gruppe zählen gegenwärtig 19 Viren, deren Genome eine große Ähnlichkeit aufweisen: das Big Cypress virus (BCPV), Biranagar virus (BIRV), Brejeira virus (BREJV), Bustos virus (Bustos), Castlerea virus (CsV), Cordoba virus (CDBV), *Culex univittatus* negevirus (CUNV), Dezidougou virus (DEZV), Goutanap virus (GANV), Loreto virus (LORV), Negev virus (NEGV), Ngewoton virus (NWTV), *Ochlerotatus caspius* negevirus (OCNV), Okushiri virus (OKV), Piura virus (PIUV), San Bernardo virus (SBDV), Santana virus (SANV), Tamay virus (TANV) und Wallerfield virus (WALV) [1 – 9]. Nach dem ersten identifizierten Vertreter, dem NEGV, wurde für diese Viren die provisorische Gattung *Negevirus* vorgeschlagen. Die engsten, wenn auch weit entfernten Verwandten dieser Gattung sind Viren der Gattung *Cilevirus*, die durch Milben zwischen Pflanzen übertragen werden. Es wird angenommen, dass diese zwei Gattungen zusammen mit den Pflanzenviren der Gattungen *Higrevirus* und *Blunervirus* eine bisher nicht klassifizierte Virusfamilie darstellen [2].

Negeviren wurden aus Stechmücken einer Vielzahl von Spezies, u. a. aus den Gattungen *Aedes*, *Anopheles* und *Culex* sowie aus Sandmücken der Gattung *Lutzomyia* isoliert. Es wird außerdem angenommen, dass diese Viren ein noch breiteres Spektrum von Insektenwirten besitzen, da das bisher identifizierte Wirtsspektrum vermutlich einem *sampling bias* der durchgeführten Studien geschuldet ist. Es wird entsprechend eine globale Verbreitung von Negeviren vermutet [1; 3].

Die Übertragungswege sind im Moment wenig untersucht. In einer ersten Studie konnte NEGV über die Blutmahlzeit auf *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* übertragen werden. Die hierfür benötigte hohe infektiöse Dosis legt allerdings nahe, dass entweder diese zwei Spezies nicht die natürlichen Wirte sind oder eine natürliche Infektion nicht auf diesem Weg erfolgt [1]. Darüber hinaus wurde über eine vertikale Übertragung auf Larven spekuliert [5].

Auch sonst sind Negeviren bisher wenig charakterisiert. Sie scheinen jedoch nicht mit Krankheiten des Menschen, von Tieren oder Pflanzen assoziiert zu sein. *In vitro* konnte die virale Replikation verschiedener Negeviren bisher in *Aedes*-, *Anopheles*-, *Culex*-, *Drosophila*- und *Phlebotomus*-Zelllinien gezeigt werden. Diese ging zum Teil mit einem erheblichen zytopathischen Effekt bis hin zur Lyse der infizierten Zellen einher, konnte jedoch auch ohne erkennbaren zytopathischen Effekt ablaufen [1 – 9]. Für Stechmücken der Spezies *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* war eine Infektion mit NEGV nicht letal [1]. Verschiedene Wirbeltierzelllinien

des Menschen, Affen und Hamsters erwiesen sich als nicht permissiv für die getesteten Viren [1; 4]. Ebenso zeigten neugeborene Mäuse, in die Negeviren intrazerebral injiziert wurden, keine Krankheitssymptome [1; 4]. Die Permissivität von Pflanzenzellen wurde bisher nicht untersucht.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden die genannten Negeviren als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Zurzeit ist keine Erkrankung des Menschen, von Tieren oder Pflanzen bekannt, die durch Negeviren verursacht wird. Es gibt keine Hinweise auf einen Wirbeltierwirt und die getesteten Wirbeltierzelllinien erwiesen sich als nicht permissiv für Negeviren. In artifiziell infizierten Mückenspezies und Mäusen wurde keine Letalität bzw. Pathogenität beobachtet.

Literatur

1. **Vasilakis N, Forrester NL, Palacios G, Nasar F, Savji N, Rossi SL, Guzman H, Wood TG, Popov V, Gorchakov R, González AV, Haddow AD, Watts DM, da Rosa AP, Weaver SC, Lipkin WI, Tesh RB.** 2013. Negevirus: a proposed new taxon of insect-specific viruses with wide geographic distribution. *J Virol.* **87**(5):2475-88.
2. **Kallies R, Kopp A, Zirkel F, Estrada A, Gillespie TR, Drosten C, Junglen S.** 2014. Genetic characterization of goutanap virus, a novel virus related to negeviruses, cileviruses and higrviruses. *Viruses.* **6**(11):4346-57.
3. **Nunes MRT, Contreras-Gutierrez MA, Guzman H, Martins LC, Barbirato MF, Savit C, Balta V, Uribe S, Vivero R, Suaza JD, Oliveira H, Nunes Neto JP, Carvalho VL, da Silva SP, Cardoso JF, de Oliveira RS, da Silva Lemos P, Wood TG, Widen SG, Vasconcelos PFC, Fish D, Vasilakis N, Tesh RB.** 2017. Genetic characterization, molecular epidemiology, and phylogenetic relationships of insect-specific viruses in the taxon Negevirus. *Virology.* **504**:152-167.
4. **Auguste AJ, Carrington CV, Forrester NL, Popov VL, Guzman H, Widen SG, Wood TG, Weaver SC, Tesh RB.** 2014. Characterization of a novel Negevirus and a novel Bunyavirus isolated from Culex (Culex) declarator mosquitoes in Trinidad. *J Gen Virol.* **95**(Pt 2):481-5.
5. **O'Brien CA, McLean BJ, Colmant AMG, Harrison JJ, Hall-Mendelin S, van den Hurk AF, Johansen CA, Watterson D, Bielefeldt-Ohmann H, Newton ND, Schulz BL, Hall RA, Hobson-Peters J.** 2017. Discovery and Characterisation of Castlereia Virus, a New Species of Negevirus Isolated in Australia. *Evol Bioinform Online.* **13**:1176934317691269.
6. **Kawakami K, Kurnia YW, Fujita R, Ito T, Isawa H, Asano S, Binh ND, Bando H.** 2016. Characterization of a novel negevirus isolated from Aedes larvae collected in a subarctic region of Japan. *Arch Virol.* **161**(4):801-9.
7. **Nabeshima T, Inoue S, Okamoto K, Posadas-Herrera G, Yu F, Uchida L, Ichinose A, Sakaguchi M, Sunahara T, Buerano CC, Tadana FP, Orbita IB, Natividad FF, Morita K.** 2014. Tanay virus, a new species of virus isolated from mosquitoes in the Philippines. *J Gen Virol.* **95**(Pt 6):1390-5.

8. **Carapeta S, do Bem B, McGuinness J, Esteves A, Abecasis A, Lopes Â, de Matos AP, Piedade J, de Almeida AP, Parreira R.** 2014. Negevirus found in multiple species of mosquitoes from southern Portugal: Isolation, genetic diversity, and replication in insect cell culture. *Virology*. **483**:318-28.
9. **Fujita R, Kuwata R, Kobayashi D, Bertuso AG, Isawa H, Sawabe K.** 2017. Bustos virus, a new member of the negevirus group isolated from a *Mansonia* mosquito in the Philippines. *Arch Virol*. **162**(1):79-88.