

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des
Rhesus monkey rhadinovirus (RRV)
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Das *Rhesus monkey rhadinovirus* (RRV, *Macacine herpesvirus-5*, Familie: *Herpesviridae*, Unterfamilie: *Gammaherpesvirinae*) ist ein natürliches Pathogen der Rhesusmakaken (*Macaca mulatta*) mit einem doppelsträngigen, linearen DNA-Genom [1]. RRV ist nah verwandt mit dem *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus* (KSHV, *Human herpesvirus-8*) und *in vivo* mit einer ähnlichen Krankheit assoziiert. RRV ist daher ein beliebtes Tiermodell zur Untersuchung der KSHV-Infektion und -Pathogenese [2].

Zwei Stämme von RRV wurden bisher identifiziert: RRV-17577 [3] und RRV-H26-95 [1]. Beide Isolate wurden vollständig sequenziert [3, 4] und als *bacterial artificial chromosome* kloniert [5, 6]. Eine natürliche Infektion mit dem Virus (90 % der getesteten Tiere sind positiv [2]) konnte bisher mit keiner Krankheit bei gesunden Rhesusaffen assoziiert werden. Im Kontext einer Immundefizienz, z. B. induziert durch das *Simian immunodeficiency virus* (SIV), entwickelten infizierte Rhesusaffen jedoch eine Erkrankung [7, 8]. Das Virus persistierte in den B-Lymphozyten und fördert, vergleichbar mit KSHV im Menschen, die Entstehung von Lymphomen [9].

Obwohl sich beide RRV-Stämme genetisch sehr ähnlich sind, unterscheiden sie sich hinsichtlich ihrer Pathogenität. So treten nach experimenteller Infektion von Rhesusmakaken mit RRV-17577, bei gleichzeitig vorliegender SIV-Infektion, Lymphome und B-Zellhyperplasien auf [7, 8]. Für den Stamm H26-95 wurde jedoch, abgesehen von einer transienten Lymphadenopathie [10], noch keine Krankheitsassoziation nachgewiesen [2].

Auch wenn Menschen und Rhesusmakaken in vielen Regionen der Welt in räumlicher Nähe leben, liegen derzeit keine Berichte zu beobachteten Erkrankungen oder über einen direkten oder indirekten Nachweis von RRV beim Menschen vor. *In vitro* ist allerdings die Infektion und Vermehrung auf menschlichen Zellen (z. B. 293T-Zellen) möglich [11].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden die RRV-Stämme 26-95 und 17577 als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Derzeit liegen keine Daten zu humanen Erkrankungen durch Infektionen mit dem RRV vor. Zudem ist unklar, inwieweit der Mensch durch das Virus infizierbar ist. Eine Replikation in menschlichen Zellen ist *in vitro* gezeigt. Bei RRV handelt es sich um ein onkogenes Virus, welches eng verwandt mit dem ebenfalls onkogenen *Human herpesvirus-8* ist. Ein geringes Gefährdungspotenzial ist nicht auszuschließen, weshalb RRV der **Risikogruppe 2** zugeordnet wird.

Literatur

1. **Desrosiers RC, Sasseville VG, Czajak SC, Zhang X, Mansfield KG, Kaur A et al.** (1997). A herpesvirus of rhesus monkeys related to the human Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol* **71**:9764-9769.
2. **Estep RD & Wong SW** (2013). Rhesus macaque rhadinovirus-associated disease. *Curr Opin in Virol* **3**:245-250.
3. **Searles RP, Bergquam EP, Axthelm MK, Wong SW** (1999). Sequence and Genomic Analysis of a Rhesus Macaque Rhadinovirus with Similarity to Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. *J Virol* **73**:3040-3053.
4. **Alexander L, Denekamp L, Knapp A, Auerbach MR, Damania B, Desrosiers RC** (2000). The Primary Sequence of Rhesus Monkey Rhadinovirus Isolate 26-95: Sequence Similarities to Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and Rhesus Monkey Rhadinovirus Isolate 17577. *J Virol* **74**:3388-3398.
5. **Estep RD, Powers MF, Yen BK, Li H, Wong SW** (2007). Construction of an infectious rhesus rhadinovirus bacterial artificial chromosome for the analysis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related disease development. *J Virol* **81**:2957-2969.
6. **Zhou F, Li Q, Wong SW, Gao S-J** (2010). Autoexcision of Bacterial Artificial Chromosome Facilitated by Terminal Repeat-Mediated Homologous Recombination: a Novel Approach for Generating Traceless Genetic Mutants of Herpesviruses. *J Virol* **84**:2871-2880.
7. **Wong SW, Bergquam EP, Swanson RM, Lee FW, Shiigi SM, Avery NA et al.** (1999). Induction of B Cell Hyperplasia in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Rhesus Macaques with the Simian Homologue of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. *J Exp Med* **190**:827-840.
8. **Orzechowska BU, Powers MF, Sprague J, Li H, Yen B, Searles RP et al.** (2008). Rhesus macaque rhadinovirus-associated non-Hodgkin lymphoma: animal model for KSHV-associated malignancies. *Blood* **112**:4227-4234.
9. **Bruce AG, Bielefeldt-Ohmann H, Barcy S, Bakke AM, Lewis P, Tsai C-C et al.** (2012). Macaque Homologs of EBV and KSHV Show Uniquely Different Associations with Simian AIDS-related Lymphomas. *PLoS Pathog* **8**:e1002962.
10. **Mansfield KG, Westmoreland SV, DeBakker CD, Czajak S, Lackner AA, Desrosiers RC** (1999). Experimental Infection of Rhesus and Pig-Tailed Macaques with Macaque Rhadinoviruses. *J Virol* **73**:10320-10328.
11. **DeMaster, LK & Rose, TM** (2014). A critical Sp1 element in the rhesus rhadinovirus (RRV) Rta promoter confers high-level activity that correlates with cellular permissivity for viral replication. *Virology* **448**: 196-209.