

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von
Methanobrevibacter oralis
als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Methanobrevibacter oralis ist ein strikt anaerobes Archaeon aus der Familie der *Methanobrevibacteriaceae*, das aus dem subgingivalen Belag eines gesunden Menschen isoliert wurde. Es ist unbeweglich, kokkenförmig und wächst in einem Temperaturbereich von 25 bis 39 °C, wobei das Temperaturoptimum zwischen 35 und 37 °C liegt, und einem pH-Bereich von 6,2 bis 8, wobei das pH-Optimum bei 6,9 bis 7,4 liegt. *M. oralis* wächst unter H₂/CO₂-Atmosphäre, aber nicht auf Medium mit Formiat, Acetat oder Methanol als einziger C-Quelle. Die Zugabe einer Mischung von flüchtigen Fettsäuren wirkt sich wachstumsfördernd aus [2].

M. oralis ist weltweit verbreitet und kann in einem Großteil der Zahnbelag-Proben aus Menschen mit Parodontitis nachgewiesen werden, wobei der Anteil der positiven Proben je nach Studie zwischen 22 % und 73 % variiert [3–7]. Bei Menschen mit gesundem Zahnfleisch wurde *M. oralis* in einer Studie in allen Proben nachgewiesen [7], in anderen Studien jedoch nicht oder nur bei einem von 15 Probanden [3, 6, 8]. Diese großen Unterschiede könnten auf unterschiedliche Methoden der DNA-Extraktion der Proben, aber auch auf eine unterschiedliche Ernährungsweise und/oder unterschiedliche Zusammensetzung des Mikrobioms zurückzuführen sein, abhängig davon, in welcher (Welt-)Region die untersuchten Personen wohnen [9]. *M. oralis* wurde häufiger aus Zahntaschen mit Parodontitis als aus gesunden Zahntaschen isoliert (55 % vs. 5 %) [9].

Die Socransky-Kriterien [1] dienen dazu, zu entscheiden, ob bestimmte Mikroorganismen Karies und Parodontose auslösen können:

1. Der Mikroorganismus ist mit Karies oder Parodontitis assoziiert.
Dieses Kriterium ist aufgrund der häufigeren Isolation von *M. oralis* aus Menschen mit Parodontitis bzw. aus Zahntaschen mit Parodontitis erfüllt (s. o.).
2. Nach der Eliminierung des Organismus z. B. durch Débridement oder Chemotherapie verbessert sich der Gesundheitszustand der Patienten.
Es wurde gezeigt, dass nach dem Entfernen von harten und weichen Zahnbelägen Archaea-Arten in signifikant weniger Zahntaschen nachgewiesen wurden (12,3 vs. 0,0056 %). Das *clinical attachment level* der Zähne der Patienten hatte sich signifikant verbessert [5].
3. Der Organismus ruft eine Immunantwort des Wirtes hervor.
Chaperonin-Untereinheiten von *M. oralis* werden von Serum-IgG-Antikörpern von Parodontitis-Patienten erkannt [10]. Gegen *M. oralis* gerichtete IgG-Antikörper wurden in

Western-Immunoblots von acht der 15 untersuchten Parodontose-Patienten nachgewiesen, während sie in keinem der vier gesunden Personen identifiziert wurden [6].

4. Der Organismus ist pathogen im Tiermodell.

Es liegen keine Daten zur Pathogenität von *M. oralis* im Tiermodell vor.

5. Der Organismus weist mögliche Pathogenitätsmechanismen auf.

M. oralis wächst bei den in Zahntaschen herrschenden physiologischen Bedingungen (s. o.). Dadurch, dass es Stoffwechselprodukte von Sulfat-reduzierenden Bakterien wie Methylamine und H_2/CO_2 verbraucht, könnte es das Wachstum der Sulfat-reduzierenden Bakterien fördern und zur Schädigung des Gewebes durch sie beitragen.

M. oralis erfüllt damit vier der fünf Socransky-Kriterien und kann mit der Entstehung der Parodontitis assoziiert werden [9, 1]. *M. oralis* ist resistent gegen viele Antibiotika einschließlich Tetrazyklinen, aber suszeptibel für Metronidazol [11].

In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 466 „Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea)“ ist *M. oralis* in die Risikogruppe 2 eingestuft [12].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird *Methanobrevibacter oralis* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Auch wenn die ursächliche Beteiligung von *M. oralis* an der Auslösung von Parodontitis nicht abschließend nachgewiesen wurde, liegen Hinweise darauf vor, dass das Archaeon an der Entstehung der Parodontitis beteiligt ist. Aus diesem Grund wird *M. oralis* vorsorglich der Risikogruppe 2 zugeordnet. Werden Daten vorgelegt, die belegen, dass *M. oralis* alleine kein ursächlicher Krankheitserreger ist, kann das Archaeon von der ZKBS in die Risikogruppe 1 herabgestuft werden.

Literatur

1. **Socransky SS** (1979). Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* **6**(7):16–21.
2. **Ferrari A, Brusa T, Rutili A, Canzi E, Biavati B** (1994). Isolation and characterization of *Methanobrevibacter oralis* sp. nov. *Curr Microbiol* **29**(1):7–12.
3. **Li CL, Liu DL, Jiang YT, Zhou YB, Zhang MZ, Jiang W, Liu B, Liang JP** (2009). Prevalence and molecular diversity of Archaea in subgingival pockets of periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* **24**(4):343–6.
4. **Vianna ME, Holtgraewe S, Seyfarth I, Conrads G, Horz HP** (2008). Quantitative analysis of three hydrogenotrophic microbial groups, methanogenic archaea, sulfate-reducing bacteria, and acetogenic bacteria, within plaque biofilms associated with human periodontal disease. *J Bacteriol* **190**(10):3779–85.
5. **Lepp PW, Brinig MM, Ouverney CC, Palm K, Armitage GC, Relman DA** (2004). Methanogenic Archaea and human periodontal disease. *PNAS* **101**(16):6176–81.

6. **Yamabe K, Maeda H, Kokeyuchi S, Tanimoto I, Sono N, Asakawa S, Takashiba S** (2008). Distribution of Archaea in Japanese patients with periodontitis and humoral immune response to the components. *FEMS Microbiol Lett* **287**(1):69–75.
7. **Matarazzo F, Ribeiro AC, Feres M, Faveri M, Mayer MP** (2011). Diversity and quantitative analysis of Archaea in aggressive periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol* **38**(7):621–7.
8. **Huynh HTT, Pignoly M, Nkanga VD, Drancourt M, Aboudharam G** (2015). The Repertoire of Archaea Cultivated from Severe Periodontitis. *PLoS One* **10**(4):e0121565.
9. **Nguyen-Hieu T, Khelaifia S, Aboudharam G, Drancourt M** (2013). Methanogenic archaea in subgingival sites: a review. *APMIS* **121**(6):467–77.
10. **Yamabe K, Maeda H, Kokeyuchi S, Soga Y, Meguro M, Naruishi K, Asakawa S, Takashiba S** (2010). Antigenic group II chaperonin in *Methanobrevibacter oralis* may cross-react with human chaperonin CCT. *Mol Oral Microbiol* **25**(2):112–22.
11. **Dridi B, Fardeau M-L, Ollivier B, Raoult D, Drancourt M** (2011). The antimicrobial resistance pattern of cultured human methanogens reflects the unique phylogenetic position of archaea. *J Antimicrobial Chemother* **66**(9):2038–44.
12. **TRBA** (2015). Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen (TRBA 466) <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-466.html>. Besucht am 18.02.2021.