

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von *Bacteroides uniformis* als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GentSV

Allgemeines

Bacteroides uniformis gehört zur Familie *Bacteroidaceae* (Phylum *Bacteroidota*) und ist wesentlicher Bestandteil des intestinalen Mikrobioms von Menschen und Tieren [1–5]. Zudem ist *B. uniformis* in Abwässern nachweisbar und gilt als Indikator für fäkale Verunreinigungen von Gewässern [6, 7]. Das Bakterium ist ein obligat anaerober, Gram-negativer, Galle-resistenter, nicht-sporenbildender, Katalase-negativer, stäbchenförmiger Mikroorganismus [8, 9]. *B. uniformis* wird der *Bacteroides fragilis*-Gruppe zugeordnet, welche biochemisch ähnliche Eigenschaften besitzt und zu den am häufigsten isolierten *Bacteroidaceae* bei anaeroben Infektionen zählt [10, 11].

B. uniformis exprimiert eine Anzahl an Kohlenhydrat-aktiven Enzymen (*carbohydrate-active enzymes*, CAZymes) und ist dadurch in der Lage, komplexe Kohlenhydrate, Glykoside und Isoflavone abzubauen [12–14]. Einige *Bacteroides* spp., vor allem Stämme von *B. fragilis*, sind in der Lage, eine Polysaccharidkapsel, Hämolytine, Neuraminidasen und Enterotoxine zu bilden. Bisher wurden diese oder andere spezifische Virulenzfaktoren in *B. uniformis* nicht identifiziert [15, 16]. *B. uniformis*-Stämme weisen Antibiotikaresistenzen auf. Diese richten sich u. a. gegen Clindamycin, Penicillin, Linezolid, Moxifloxacin und einer Reihe von Beta-Laktam-Antibiotika [10, 15, 17]. Eine Plasmid-kodierte Chloramphenicol-Acetyltransferase wurde in einem klinischen *B. uniformis*-Isolat identifiziert [18]. Zudem liegen Berichte über *Bacteroides*-Isolate vor, in denen Clindamycin- und Erythromycinresistenzgene über chromosomale Elemente oder in Verbindung mit einem konjugativen Plasmid übertragen wurden [15].

B. uniformis ist opportunistisch pathogen. Im Falle von Verletzungen der Darmwand oder bei funktionell gestörter Darmdurchlässigkeit können *B. uniformis*-Bakterien aus dem Darm entweichen und schwerwiegende Infektionen auslösen. Dazu gehören Sepsis, Peritonitis Osteomyelitis, Meningitiden oder Abszesse. Diese treten sowohl in immunsupprimierten als auch immunkompetenten Personen auf [10, 15, 17, 19–22].

Ein potenziell probiotischer Stamm ist *B. uniformis* CECT 7771, der ursprünglich aus dem Stuhl gesunder Säuglinge isoliert wurde. In Laborversuchen mit experimenteller Adipositas bei Mäusen reduzierte *B. uniformis* CECT 7771 die Körpergewichtszunahme und Leberverfettung und die damit einhergehenden entzündlichen Reaktionen [23, 24]. Die orale Verabreichung von 10^8 bis 10^{10} koloniebildenden Einheiten (KBE) pro Tag an Mäuse oder Ratten über einen Zeitraum von sechs bzw. 90 Tagen ergab keine klinisch oder histologisch nachweisbaren Nebenwirkungen [25, 26]. In einer Genomanalyse wurden im Stamm CECT 7771 chromosomale, nicht jedoch plasmidisch kodierte, Gene für potentielle Resistenzen gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika und Tetracyklinen nachgewiesen [27].

In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 466 „Einstufung von Prokaryoten (Bacteria und Archaea)“ wird *B. uniformis* in die Risikogruppe 2 eingestuft [28].

Empfehlung

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

Begründung

Bacteroides uniformis ist ubiquitär verbreitet und kommt natürlicherweise im Darm von Menschen und Tieren vor. Es kann bei intestinaler Translokation schwere Infektionen hervorrufen. Der Stamm *B. uniformis* CECT 7771 zeigte in ersten Nagetierexperimenten probiotische Eigenschaften und es liegen in diesen Labormodellen keine Hinweise auf ein Gefährdungspotential vor. Bis zur Vorlage weiterer Daten kann jedoch ein Gefährdungspotential für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Literatur

1. **Zitomersky NL, Coyne MJ, Comstock LE** (2011). Longitudinal analysis of the prevalence, maintenance, and IgA response to species of the order *Bacteroidales* in the human gut. *Infect Immun* **79**(5):2012–20.
2. **Newman TM, Shively CA, Register TC, Appt SE, Yadav H, Colwell RR, Fanelli B, Dadlani M, Graubics K, Nguyen UT, Ramamoorthy S, Überseder B, Clear KYJ, Wilson AS, Reeves KD, Chappell MC, Tooze JA, Cook KL** (2021). Diet, obesity, and the gut microbiome as determinants modulating metabolic outcomes in a non-human primate model. *Microbiome* **9**(1):100.
3. **Jiang X-I, Su Y, Zhu W-y** (2016). Fermentation characteristics of *Megasphaera elsdenii* J6 derived from pig feces on different lactate isomers. *J Integr Agric* **15**(7):1575–83.
4. **Wagner RD, Johnson SJ, Cerniglia CE, Erickson BD** (2011). Bovine intestinal bacteria inactivate and degrade ceftiofur and ceftriaxone with multiple beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* **55**(11):4990–8.
5. **Do TH, Dao TK, Nguyen KHV, Le NG, Nguyen TMP, Le TL, Phung TN, van Straalen NM, Roelofs D, Truong NH** (2018). Metagenomic analysis of bacterial community structure and diversity of lignocellulolytic bacteria in Vietnamese native goat rumen. *Asian-Australas J Anim Sci* **31**(5):738–47.
6. **Hong P-Y, Wu J-H, Liu W-T** (2008). Relative abundance of *Bacteroides* spp. in stools and wastewaters as determined by hierarchical oligonucleotide primer extension. *Appl Environ Microbiol* **74**(9):2882–93.
7. **Ekhlas D, Kurisu F, Kasuga I, Cernava T, Berg G, Liu M, Furumai H** (2021). Identification of new eligible indicator organisms for combined sewer overflow via 16S rRNA gene amplicon sequencing in Kanda River, Tokyo. *J Environ Manage* **284**:112059.
8. **Eggerth AH, Gagnon BH** (1933). The *Bacteroides* of Human Feces. *J Bacteriol* **25**(4):389–413.
9. **Wilkins TD, Wagner DL, Veltri BJ, Gregory EM** (1978). Factors affecting production of catalase by *Bacteroides*. *J Clin Microbiol* **8**(5):553–7.
10. **Aldridge KE, Ashcraft D, O'Brien M, Sanders CV** (2003). Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: distribution of species, beta-lactamase production, and antimicrobial susceptibility patterns. *Antimicrob Agents Chemother* **47**(1):148–53.
11. **Shah HN, Collins MD** (1989). Proposal To Restrict the Genus *Bacteroides* (Castellani and Chalmers) to *Bacteroides fragilis* and Closely Related Species. *Int J Syst Bact* **39**(1):85–7.
12. **Pellock SJ, Walton WG, Biernat KA, Torres-Rivera D, Creekmore BC, Xu Y, Liu J, Tripathy A, Stewart LJ, Redinbo MR** (2018). Three structurally and functionally distinct β -glucuronidases from the human gut microbe *Bacteroides uniformis*. *J Biol Chem* **293**(48):18559–73.

13. **Patrascu O, Béguet-Crespel F, Marinelli L, Le Chatelier E, Abraham A-L, Leclerc M, Klopp C, Terrapon N, Henrissat B, Blottière HM, Doré J, Béra-Maillet C** (2017). A fibrolytic potential in the human ileum mucosal microbiota revealed by functional metagenomic. *Sci Rep* **7**:40248.
14. **Renouf M, Hendrich S** (2011). *Bacteroides uniformis* is a putative bacterial species associated with the degradation of the isoflavone genistein in human feces. *J Nutr* **141**(6):1120–6.
15. **Wexler HM** (2007). *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev* **20**(4):593–621.
16. **Wang C, Zhao J, Zhang H, Lee Y-K, Zhai Q, Chen W** (2021). Roles of intestinal *Bacteroides* in human health and diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* **61**(21):3518–36.
17. **Zar FA, Bond EJ** (1985). Infection with clindamycin-resistant *Bacteroides uniformis*. *Chemotherapy* **31**(1):29–33.
18. **Martínez-Suárez JV, Baquero F, Reig M, Pérez-Díaz JC** (1985). Transferable plasmid-linked chloramphenicol acetyltransferase conferring high-level resistance in *Bacteroides uniformis*. *Antimicrob Agents Chemother* **28**(1):113–7.
19. **Bogdan M, Zujic Atalić V, Hećimović I, Vuković D** (2015). Brain abscess due to *Aggregatibacter aphrophilus* and *Bacteroides uniformis*. *Acta Med Acad* **44**(2):181–5.
20. **Peraino VA, Cross SA, Goldstein EJ** (1993). Incidence and clinical significance of anaerobic bacteremia in a community hospital. *Clin Infect Dis* **16 Suppl 4**:S288-91.
21. **Tsai W-C, Chen S-F, Chang W-N, Lu C-H, Chuang Y-C, Tsai N-W, Chang C-C, Chien C-C, Huang C-R** (2012). Clinical characteristics, pathogens implicated and therapeutic outcomes of mixed infection in adult bacterial meningitis. *Kaohsiung J Med Sci* **28**(10):531–7.
22. **Antón E, Fernández C, Barragán JM** (2004). Spontaneous spondylodiscitis caused by *Bacteroides uniformis*. *Am J Med* **117**(4):284–6.
23. **Gauffin Cano P, Santacruz A, Moya Á, Sanz Y** (2012). *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PLoS One* **7**(7):e41079.
24. **Fabersani E, Portune K, Campillo I, López-Almela I, La Paz SM-d, Romaní-Pérez M, Benítez-Páez A, Sanz Y** (2021). *Bacteroides uniformis* CECT 7771 alleviates inflammation within the gut-adipose tissue axis involving TLR5 signaling in obese mice. *Sci Rep* **11**(1):11788.
25. **Fernández-Murga ML, Sanz Y** (2016). Safety Assessment of *Bacteroides uniformis* CECT 7771 Isolated from Stools of Healthy Breast-Fed Infants. *PLoS One* **11**(1):e0145503.
26. **Gómez Del Pulgar EM, Benítez-Páez A, Sanz Y** (2020). Safety Assessment of *Bacteroides Uniformis* CECT 7771, a Symbiont of the Gut Microbiota in Infants. *Nutrients* **12**(2).
27. **Benítez-Páez A, Gómez Del Pulgar EM, Sanz Y** (2017). The Glycolytic Versatility of *Bacteroides uniformis* CECT 7771 and Its Genome Response to Oligo and Polysaccharides. *Front Cell Infect Microbiol* **7**:383.
28. **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 27.01.2022.