

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

Allgemeines

Clavispora lusitaniae (Anamorph *Candida lusitaniae*, veraltet) ist eine Hefe der Familie *Metschnikowiaceae*. Ihre Genomsequenz liegt vor [1]. Wichtige Virulenzfaktoren für die Pathogenese von *C. lusitaniae* sind Adhäsine, Aspartylproteinasen, Phospholipasen, Lipasen, die Fähigkeit zur Biofilmbildung, die Thermotoleranz und die Immunevasion durch morphologische Veränderungen und die Abwehr oxidativen Stresses (zusammengefasst in [2]).

Die Hefe wurde isoliert aus Rückständen der Palmölproduktion [3], Fruchtsaft [4], Rohmilch [5], Sauerteig [6], Geschirrspülmaschinen [7], von Agaven und während der Agavenfermentation [8, 9]. Einzelne Stämme werden untersucht auf ihre Eignung zur Förderung des Pflanzenwachstums [10], zur Fermentation von Lignozellulose-Hydrolysaten [11] bzw. als Bestandteil von Kulturen, die vor dem Verderben von Käse durch Schimmelpilze und Hefen schützen sollen [12].

C. lusitaniae ist jedoch auch als Erreger von Infektionen in Erscheinung getreten. Die Hefe löste bei Immunsupprimierten, wie Patienten mit langandauernder Antibiotikatherapie, Krebspatienten, Dialysepatienten, Frühgeborenen und Transplantatempfängern Candidämien aus, die häufig Katheter-assoziiert waren und z. T. tödlich verliefen [13–18]. Neben Candidämien kann *C. lusitaniae* auch Candidosen des Urogenitaltrakts [19, 20], Meningitiden [21], Thrombophlebitiden [22], Pneumonien [23] sowie Endophthalmitiden und Keratitiden [24, 25] auslösen.

Vereinzelt wurde berichtet, dass *C. lusitaniae* auch bei Immunkompetenten Infektionen auslöste. So verursachte die Hefe eine wiederkehrende Vaginitis [20], eine intraperitoneale Infektion nach einer Laparoskopie [26], eine Entzündung des Wirbelkörpers und der Bandscheibe nach einer Diskographie [27], eine Sepsis bei einer Patientin mit einem zentralvenösen Katheter nach einer Laparotomie [28] sowie eine Prothesenendokarditis nach einer Operation des Abdomens [29].

In der Regel ist *C. lusitaniae* sensibel für Flucytosin und Azole wie Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol, während Resistenzen gegen Amphotericin B und Echinocandine häufiger vorkommen [2]. Einige *C. lusitaniae*-Isolate erwiesen sich jedoch als resistent gegen Flucytosin, Ketoconazol oder Fluconazol [20, 30].

C. lusitaniae kann anhand von diagnostischen Tests, die auf physiologischen Merkmalen basieren, nicht zuverlässig von anderen *Candida*-Spezies unterschieden werden [31, 32]. Eindeutig identifiziert werden kann *C. lusitaniae* durch Analyse der Sequenz der *internal transcribed spacer region* (ITS2) der rRNA-Gene und *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* (MALDI-TOF MS) [33–35].

In der TRBA 460 „Einstufung von Pilzen“ ist *C. lusitaniae* der Risikogruppe 1+ zugeordnet¹ [36].

Empfehlung

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

Begründung

C. lusitaniae ist eine fakultativ pathogene Hefe, die Infektionen nicht nur bei Immunsupprimierten, sondern in seltenen Fällen auch bei Immunkompetenten auslösen kann.

Literatur

1. **Kannan A, Asner SA, Trachsel E, Kelly S, Parker J, Sanglard D** (2019). Comparative Genomics for the Elucidation of Multidrug Resistance in *Candida lusitaniae*. *MBio* **10**(6):e02512–02519.
2. **Mendoza-Reyes DF, Gómez-Gaviria M, Mora-Montes HM** (2022). *Candida lusitaniae*: Biology, Pathogenicity, Virulence Factors, Diagnosis, and Treatment. *Infect Drug Resist* **15**:5121–35.
3. **Kuncharoen N, Techo S, Savarajara A, Tanasupawat S** (2020). Identification and lipolytic activity of yeasts isolated from foods and wastes. *Mycology* **11**(4):279–86.
4. **Deak T, Beuchat LR** (1993). Yeasts Associated with Fruit Juice Concentrates. *J Food Prot* **56**(9):777–82.
5. **Bashandy SR, Abd-Alla MH, Mahmoud GA-E** (2022). Using fermentation waste of ethanol-producing yeast for bacterial riboflavin production and recycling of spent bacterial mass for enhancing the growth of oily plants. *J Appl Microbiol* **132**(3):2020–33.
6. **Korcari D, Ricci G, Quattrini M, Fortina MG** (2020). Microbial consortia involved in fermented spelt sourdoughs: dynamics and characterization of yeasts and lactic acid bacteria. *Leit Appl Microbiol* **70**(1):48–54.
7. **Kulesza K, Biedunkiewicz A, Nowacka K, Dynowska M, Urbaniak M, Stępień Ł** (2021). Dishwashers as an Extreme Environment of Potentially Pathogenic Yeast Species. *Pathogens* **10**(4):446.
8. **Pérez-Brito D, Magaña-Alvarez A, Lappe-Oliveras P, Cortes-Velazquez A, Torres-Calzada C, Herrera-Suarez T, Larqué-Saavedra A, Tapia-Tussell R** (2015). Genetic diversity of *Clavispora lusitaniae* isolated from *Agave fourcroydes* Lem, as revealed by DNA fingerprinting. *J Microbiol* **53**(1):14–20.
9. **Navarrete-Bolaños JL, Serrato-Joya O** (2023). A novel strategy to construct multi-strain starter cultures: an insight to evolve from natural to directed fermentation. *Prep Biochem Biotechnol*:1–11.

¹ „In Einzelfällen als Krankheitserreger nachgewiesen oder vermutet, Krankheitsfälle meist nur bei abwehrgeminderten Menschen; allerdings Identifizierung der Art oft nicht zuverlässig.“

10. **Calvillo-Aguilar FF, Cruz-Cárdenas CI, Chávez-Díaz IF, Sandoval-Cancino G, Ruiz-Ramírez S, Bautista-Ramírez E, Ramos-Garza J, Hernández-Rodríguez CH, Zelaya-Molina LX** (2023). Germination test for the evaluation of plant-growth promoting microorganisms. *J Microbiol Methods* **207**:106708.
11. **Ochoa-Chacón A, Ramos-Valdivia AC, Poggi-Varaldo HM, Villa-Tanaca L, Martínez A, Ponce-Noyola T** (2022). Fermentation performance of a Mexican native *Clavispora lusitaniae* strain for xylitol and ethanol production from xylose, glucose and cellobiose. *Enzyme Microb Technol* **160**:110094.
12. **Makki GM, Kozak SM, Jencarelli KG, Alcaine SD** (2021). Evaluation of the efficacy of commercial protective cultures to inhibit mold and yeast in cottage cheese. *J Dairy Sci* **104**(3):2709–18.
13. **Minari A, Hachem R, Raad I** (2001). *Candida lusitaniae*: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients. *Clin Infect Dis* **32**(2):186–90.
14. **Hawkins JL, Baddour LM** (2003). *Candida lusitaniae* infections in the era of fluconazole availability. *Clin Infect Dis* **36**(2):e14-8.
15. **Sanchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel JD, Zervos MJ** (1992). Epidemiology of nosocomial acquisition of *Candida lusitaniae*. *J Clin Microbiol* **30**(11):3005–8.
16. **Khan Z, Ahmad S, Al-Sweih N, Khan S, Joseph L** (2019). *Candida lusitaniae* in Kuwait: Prevalence, antifungal susceptibility and role in neonatal fungemia. *PLoS One* **14**(3):e0213532.
17. **Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E** (2000). Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **19**(8):602–7.
18. **Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawla V, Young J, Hadley S** (2008). Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* **46**(8):1206–13.
19. **Obisesan OJ, Olowe OA, Taiwo SS** (2015). Phenotypic Detection of Genitourinary Candidiasis among Sexually Transmitted Disease Clinic Attendees in Ladoke Akintola University Teaching Hospital, Osogbo, Nigeria. *J Environ Public Health* **2015**:401340.
20. **Silverman NS, Morgan M, Nichols WS** (2001). *Candida lusitaniae* as an unusual cause of recurrent vaginitis and its successful treatment with intravaginal boric acid. *Infect Dis Obstet Gynecol* **9**(4):245–7.
21. **Huttova M, Kralinsky K, Horn J, Marinova I, Iligova K, Fric J, Spanik S, Filka J, Uher J, Kurak J, Krcmery V** (1998). Prospective study of nosocomial fungal meningitis in children--report of 10 cases. *Scand J Infect Dis* **30**(5):485–7.
22. **Yoneda T, Hoshina T, Fukuda T, Ohama N, Murakawa S, Kusuhara K** (2023). A previously unreported case of suppurative thrombophlebitis due to *Clavispora lusitaniae*. *J Mycol Med* **33**(3):101390.
23. **Banday AZ, Nataraj L, Jindal AK, Kaur H, Gummadi A, Sharma M, Pandiarajan V, Rawat A** (2021). False-positive HIV serology, *Candida lusitaniae* pneumonia, and a novel mutation in the CYBB gene. *Immunobiology* **226**(4):152110.
24. **Belanger NL, Kim SJ, Bispo PJM** (2022). Molecular characterization of fungal endophthalmitis and keratitis caused by yeasts. *Med Mycol* **61**(1).
25. **Huynh N, Chang H-YP, Borboli-Gerogiannis S** (2012). Ocular involvement in hospitalized patients with candidemia: analysis at a Boston tertiary care center. *Ocul Immunol Inflamm* **20**(2):100–3.
26. **Wawrysiuk S, Rechberger T, Futyma K, Miotła P** (2018). *Candida lusitaniae* - a case report of an intraperitoneal infection. *Prz Menopauzalny* **17**(2):94–6.
27. **Werner BC, Hogan MV, Shen FH** (2011). *Candida lusitaniae* discitis after discogram in an immunocompetent patient. *Spine J* **11**(10):e1-6.
28. **Pietrucha-Dilanchian P, Lewis RE, Ahmad H, Lechin AE** (2001). *Candida lusitaniae* catheter-related sepsis. *Ann. Pharmacother.* **35**(12):1570–4.
29. **Michel RG, Kinasewitz GT, Drevets DA, Levin JH, Warden DW** (2009). Prosthetic valve endocarditis caused by *Candida lusitaniae*, an uncommon pathogen: a case report. *J Med Case Rep* **3**:7611.

30. **Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, Debus V, Müller V, Hoernig-Franz I, Siam K, Pana Z-D, Jürgens H, Groll AH** (2012). Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational study. *Clin Microbiol Infect* **18**(2):E27-30.
31. **Michel-Nguyen A, Favel A, Chastin C, Selva M, Regli P** (2000). Comparative evaluation of a commercial system for identification of *Candida lusitanae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **19**(5):393–5.
32. **Campbell CK, Davey KG, Holmes AD, Szekely A, Warnock DW** (1999). Comparison of the API Candida System with the AUXACOLOR System for Identification of Common Yeast Pathogens. *J Clin Microbiol* **37**(3):821–3.
33. **Fujita S, Lasker BA, Lott TJ, Reiss E, Morrison CJ** (1995). Microtitration plate enzyme immunoassay to detect PCR-amplified DNA from *Candida* species in blood. *J Clin Microbiol* **33**(4):962–7.
34. **Aslani N, Janbabaie G, Abastabar M, Meis JF, Babaeian M, Khodavaisy S, Boekhout T, Badali H** (2018). Identification of uncommon oral yeasts from cancer patients by MALDI-TOF mass spectrometry. *BMC Infect Dis* **18**(1):24.
35. **Patel R** (2019). A Moldy Application of MALDI: MALDI-ToF Mass Spectrometry for Fungal Identification. *J Fungi (Basel)* **5**(1).
36. **TRBA** (2016). Einstufung von Pilzen in Risikogruppen (TRBA 460). 5. Änderung vom 20.3.2023, GMBL Nr. 16-24. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-460.html>. Besucht am 19.06.2023.