

**Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von *Alistipes* spp. sowie
Alistipes onderdonkii, *Alistipes putredinis* und *Alistipes shahii*
als Spender- und Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Vertreter der Gattung *Alistipes* sind Gram-negative, stäbchenförmige und strikt anaerobe Bakterien der Familie *Rikenellaceae*. Sie gehören zum Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides-Phylum (CFB-Phylum) und wurden früher der Gattung *Bacteroides* zugeordnet, bis die Gattung *Alistipes* aufgrund von Analysen der 16S rRNA-Sequenz, DNA-DNA-Hybridisierung und physiologischen Merkmalen von *Alistipes putredinis* und *Alistipes finegoldii* [1] neu definiert wurde. In der *List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature* sind 39 Spezies von *Alistipes* sp. gelistet, von denen elf gültig beschrieben sind [2]. *Alistipes* spp. sind mit MALDI-TOF MS schlecht voneinander zu unterscheiden [3, 4].

Einige Spezies der Gattung haben pathogenes Potenzial. *A. finegoldii* wurde aus Gewebeproben von Appendizitis-Patienten isoliert [1], deren Immunstatus unbekannt ist, und verursachte Bakteriämien bei Peritonitis- und Krebspatienten [5, 6]. Ein erhöhter Anteil von *Alistipes* spp. im Darmmikrobiom wurde einerseits mit einem niedrigeren Risiko für Colitis, Autismus-Spektrum-Störung, Vorhofflimmern, Herzinfarkt, Atherosklerose, Hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Leberzirrhose in Verbindung gebracht [7–13], andererseits aber auch mit einem erhöhten Risiko einer anderen Form des Autismus (*pervasive developmental disorder – not otherwise specified*, PDD-NOS), Depressionen, Myalgischer Enzephalitis/Chronischem Erschöpfungssyndrom, Bluthochdruck und Darmkrebs [14–19].

In der TRBA 466 „Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea)“ werden *Alistipes ihumii*, *Alistipes indistinctus*, *Alistipes inops* und *Alistipes timonensis* der Risikogruppe 1, *A. finegoldii*, *Alistipes onderdonkii* und *Alistipes shahii* der Risikogruppe 1 mit dem Zusatz „+“¹ sowie *Alistipes putredinis* der Risikogruppe 2 mit dem Zusatz „ht“² zugeordnet [20].

Alistipes onderdonkii

¹ „+“: In Einzelfällen als Krankheitserreger nachgewiesen oder vermutet, überwiegend bei erheblich abwehrgehinderten Menschen; Identifizierung der Art oft nicht zuverlässig.“

² „ht“: Pathogen für Mensch und Wirbeltiere, aber i. d. R. keine Übertragung zwischen beiden Wirtsgruppen.“

Die Spezies *A. onderdonkii* wurde anhand der 16S rRNA-Sequenz, DNA-DNA-Hybridisierung und phänotypischer Merkmale als eigene Spezies beschrieben [21]. Später wurde sie aufgrund von Unterschieden in bestimmten physiologischen Merkmalen in die Subspezies *A. onderdonkii* ssp. *onderdonkii* und *A. onderdonkii* ssp. *vulgaris* aufgeteilt [22].

A. onderdonkii wurde aus der Fäzes gesunder oder an Durchfall erkrankter Menschen, aus Urin sowie aus Proben humanem Blinddarmgewebes und einem abdominalen Abszess isoliert [21]. Bei einem Patienten mit Chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung rief *A. onderdonkii* Pankreatitis und Peritonitis hervor [4]. Die Vertreter der Spezies sind sensitiv gegenüber Metronidazol, Meropenem, Clindamycin, Ampicillin/Sulbactam und Ertapenem, und resistent gegen Vancomycin, Kanamycin, Moxifloxacin, Cefotetan und Colistin. Die Resistenz gegen Penicillin G variiert [4, 21].

Alistipes putredinis

A. putredinis (früher: *Bacteroides putredinis*) wächst zwischen 25 und 45 °C. Das Bakterium wurde aus humanen Fäzesproben, Blinddarmgewebeproben von Kindern mit entzündetem oder gesundem Blinddarm, rektalen Abszessen, Erdproben aus dem Umfeld von Bauernhöfen und selten aus der Mundhöhle von Menschen isoliert [1]. Außerdem wurde es im Rahmen einer spanischen Studie bei 32,8 % der infizierten Merinoschafe mit Moderhinke gefunden [23], wobei heutzutage eine Infektion mit *Dichelobacter nodosus* als ursächlich für die Moderhinke angesehen wird [24].

A. putredinis ist sensitiv gegenüber Clindamycin, Cefoxitin, Chloramphenicol, Erythromycin sowie Metronidazol und resistent gegen Tetrazyklin und Doxyzyklin [1].

Alistipes shahii

A. shahii wurde aus humanem Blinddarmgewebe und Fäzes isoliert [21]. Ein erhöhter Anteil von *A. shahii* im Darmmikrobiom wird mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines HCC in Verbindung gebracht [25]. Isolate von *A. shahii* sind sensitiv gegenüber Metronidazol, Clindamycin, Ampicillin/Sulbactam und Ertapenem, und resistent gegen Vancomycin, Kanamycin, Cefotetan und Colistin. Die Resistenz gegen Penicillin G variiert [21].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV werden *Alistipes onderdonkii*, *Alistipes putredinis*, *Alistipes shahii* sowie *Alistipes* spp. im Allgemeinen als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Die Spezies *A. onderdonkii* und *A. putredinis* werden mit Erkrankungen beim Menschen in Verbindung gebracht. Für *A. shahii* liegen zwar keine Berichte von Infektionen vor. Das Bakterium ist jedoch mit der Ausbildung des HCC assoziiert. Aufgrund seiner engen Verwandtschaft ist es ggf. mit einer Reihe von Virulenzfaktoren ausgestattet, die ebenfalls im Genom pathogener Bakterien vorliegen.

Die Zuordnung der Gattung *Alistipes* zur Risikogruppe 2 erfolgt, da die Gattung mehrere Spezies mit Gefährdungspotenzial umfasst.

Literatur

1. **Rautio M, Eerola E, Väisänen-Tunkelrott M-L, Molitoris D, Lawson P, Collins MD, Jousimies-Somer H** (2003). Reclassification of *Bacteroides putredinis* (Weinberg et al., 1937) in a new genus *Alistipes* gen. nov., as *Alistipes putredinis* comb. nov., and description of *Alistipes finegoldii* sp. nov., from human sources. *Syst Appl Microbiol* **26**(2):182–8.
2. **List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature** (2024). Genus: *Alistipes*. <https://lpsn.dsmz.de/genus/alistipes>. Besucht am 05.08.2024.
3. **Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, Rodriguez-Palacios A** (2020). The Genus *Alistipes*: Gut Bacteria With Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health. *Front Immunol* **11**:906.
4. **Cobo F, Foronda C, Pérez-Carrasco V, Martin-Hita L, García-Salcedo JA, Navarro-Marí JM** (2020). First description of abdominal infection due to *Alistipes onderdonkii*. *Anaerobe* **66**:102283.
5. **Cobo F, Franco-Acosta A, Lara-Oya A, Pérez-Carrasco V** (2023). Bacteremia caused by *Alistipes finegoldii* in a patient with peritonitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **41**(2):131–2.
6. **Fenner L, Roux V, Ananian P, Raoult D** (2007). *Alistipes finegoldii* in blood cultures from colon cancer patients. *Emerg Infect Dis* **13**(8):1260–2.
7. **Dziarski R, Park SY, Des Kashyap R, Dowd SE, Gupta D** (2016). Pglyrp-Regulated Gut Microflora *Prevotella falsenii*, *Parabacteroides distasonis* and *Bacteroides eggerthii* Enhance and *Alistipes finegoldii* Attenuates Colitis in Mice. *PLoS one* **11**(1):e0146162.
8. **Shao L, Ling Z, Chen D, Liu Y, Yang F, Li L** (2018). Disorganized Gut Microbiome Contributed to Liver Cirrhosis Progression: A Meta-Omics-Based Study. *Front Microbiol* **9**:3166.
9. **Li J, Sung CYJ, Lee N, Ni Y, Pihlajamäki J, Panagiotou G, El-Nezami H** (2016). Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**(9):E1306-15.
10. **Zuo K, Li J, Li K, Hu C, Gao Y, Chen M, Hu R, Liu Y, Chi H, Wang H, Qin Y, Liu X, Li S, Cai J, Zhong J, Yang X** (2019). Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *Gigascience* **8**(6).
11. **Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, Bao M, Wu S, Li L, Geng B, Zhou X, Zhang J, Cai J** (2018). Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep* **8**(1):635.
12. **Jie Z, Xia H, Zhong S-L, Feng Q, Li S, Liang S, Zhong H, Liu Z, Gao Y, Zhao H, Zhang D, Su Z, Fang Z, Lan Z, Li J, Xiao L, Li J, Li R, Li X, Li F, Ren H, Huang Y, Peng Y, Li G, Wen B, Dong B, Chen J-Y, Geng Q-S, Zhang Z-W, Yang H, Wang J, Wang J, Zhang X, Madsen L, Brix S, Ning G, Xu X, Liu X, Hou Y, Jia H, He K, Kristiansen K** (2017). The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* **8**(1):845.
13. **Strati F, Cavalieri D, Albanese D, Felice C de, Donati C, Hayek J, Jousson O, Leoncini S, Renzi D, Calabrò A, Filippo C de** (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* **5**(1):24.
14. **Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, Lan Z, Zhang D, Xia H, Xu X, Jie Z, Su L, Li X, Li X, Li J, Xiao L, Huber-Schönauer U, Niederseer D, Xu X, Al-Aama JY, Yang H, Wang J, Kristiansen K, Arumugam M, Tilg H, Datz C, Wang J** (2015). Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun* **6**:6528.

15. **Jama HA, Beale A, Shihata WA, Marques FZ** (2019). The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovasc Res* **115**(9):1435–47.
16. **Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, Mohammed M, Handberg EM, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK** (2018). Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* **132**(6):701–18.
17. **Frémont M, Coomans D, Massart S, Meirleir K de** (2013). High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe* **22**:50–6.
18. **Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B** (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* **48**:186–94.
19. **Angelis M de, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, Giacomo A de, Serrazzanetti DI, Cristofori F, Guerzoni ME, Gobbetti M, Francavilla R** (2013). Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One* **8**(10):e76993.
20. **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 26.04.2023.
21. **Song Y, Könönen E, Rautio M, Liu C, Bryk A, Eerola E, Finegold SM** (2006). *Alistipes onderdonkii* sp. nov. and *Alistipes shahii* sp. nov., of human origin. *Int J Syst Evol Microbiol* **56**(Pt 8):1985–90.
22. **Sakamoto M, Ikeyama N, Ogata Y, Suda W, Iino T, Hattori M, Ohkuma M** (2020). *Alistipes communis* sp. nov., *Alistipes dispar* sp. nov. and *Alistipes onderdonkii* subsp. *vulgaris* subsp. nov., isolated from human faeces, and creation of *Alistipes onderdonkii* subsp. *onderdonkii* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* **70**(1):473–80.
23. **Piriz Duran S, Cuenca Valera R, Valle Manzano J, Vadillo Machota S** (1990). Isolation and identification of anaerobic bacteria from ovine foot rot in Spain. *Res Vet Sci* **49**(2):245–7.
24. **Raadsma HW, Egerton JR** (2013). A review of footrot in sheep: Aetiology, risk factors and control methods. *Livest Sci* **156**(1-3):106–14.
25. **Gupta H, Youn GS, Shin MJ, Suk KT** (2019). Role of Gut Microbiota in Hepatocarcinogenesis. *Microorganisms* **7**(5):121.