



Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung der *Cupriavidus metallidurans* Stämme CH34 und H1130 als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Bei *Cupriavidus metallidurans* handelt es sich um Gram-negative, peritrich begeißelte Stäbchen, die vielfach aus Metall-belasteten Böden isoliert worden sind. Ursprünglich den Gattungen *Ralstonia*, *Wautersia* und *Alcaligenes* zugeordnet, ist es inzwischen anhand von 16S rRNA-Sequenzanalysen als Vertreter der Gattung *Cupriavidus* innerhalb der Familie der *Burkholderiaceae* klassifiziert [1; 2]. Der aus einem Zinkdekantationstank isolierte Stamm CH34 stellt einen Modellorganismus zur Erforschung von Schwermetallresistenzen dar [3; 4]. Bei Wachstumsbedingungen von 20 °C bis maximal 37 °C ist es durch einen aeroben heterotrophen oder fakultativ chemolithoautotrophen Stoffwechsel gekennzeichnet. Die Energie für diese Stoffwechselprozesse wird dabei von Hydrogenasen, der Atmungskette und F₀F₁-ATPasen zur Verfügung gestellt. Das Genom des Stammes ist vollständig annotiert. Es ist 6,91 Mbp groß und besteht aus zwei Chromosomen sowie zwei Mega-Plasmiden [5; 6]. Genomische Inseln mit Genen, die für Pathogenitätsfaktoren wie Toxine oder Typ-III-Sekretionssystem kodieren, wurden dabei nicht identifiziert [5]. Die Resistenzgene gegen die Schwermetalle liegen extrachromosomal an verschiedenen Positionen der Mega-Plasmide vor. Über horizontalen Gentransfer sind diese Mega-Plasmide auf verwandte Bakterienstämme übertragbar.

Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass der Stamm CH34 mit einer Pathogenität für Mensch und Tier verbunden ist. Im Sputum von Patienten mit zystischer Fibrose konnten zwar Vertreter der Gattung *Ralstonia* nachgewiesen werden, von denen zwei Prozent als Isolate der Spezies *R. metallidurans* (später *C. metallidurans*) identifiziert wurden [7]. Eine Assoziation mit einer Erkrankung ist jedoch nicht belegt. Zudem berichten Langevin *et al* von einem Patienten-Isolat, das als *C. metallidurans* bestimmt und als Stamm H1130 bezeichnet worden ist. Der Patient erhielt zur Behandlung eines neuroendokrinen pankreatischen Tumors eine teilweise Pankreatektomie sowie eine Splenektomie. Anschließend litt der Patient an zwei aufeinanderfolgenden bakteriellen Infektionen (*Enterococcus faecalis*, ESBL-*Klebsiella oxytoca*), bevor zeitlich versetzt aus dem Blut Bakterien isoliert wurden, die als *C. metallidurans* identifiziert wurden [8]. Das Genom wurde bereits sequenziert. Auch wenn Assemblierung und Annotierung noch fehlen, kann auf ein 7,22 Mbp großes Genom geschlossen werden, welches auf zwei chromosomalen Replikons und einem Mega-Plasmid verteilt vorliegt [9].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden die *Cupriavidus metallidurans*-Stämme CH34 und H1130 als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

C. metallidurans ist ein weltweit verbreitetes Bakterium, das vorwiegend von Industriestandorten mit Schwermetallbelastung isoliert werden kann und sich durch Resistenzen gegen diese auszeichnet. Auch wenn einzelne Isolate aus Patienten mit einer Immunsuppression als *C. metallidurans* identifiziert wurden, deuten Stoffwechseleigenschaften und Genomanalysen auf Stämme hin, die ohne Gefährdungspotenzial für abwehrgesunde Menschen und Tiere sind. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den isolierten Bakterien und einer Erkrankung konnte nicht hergestellt werden.

Literatur

1. **Goris J, De Vos P, Coenye T, Hoste B, Janssens D, Brim H, Diels L, Mergeay M, Kersters K, Vandamme P** (2001). Classification of metal-resistant bacteria from industrial biotopes as *Ralstonia campinensis* sp. nov., *Ralstonia metallidurans* sp. nov. and *Ralstonia basilensis* Steinle et al. 1998 emend. *Int J Syst Evol Microbiol.* **51**(5):1773-82.
2. **Vandamme P, Coenye T** (2004). Taxonomy of the genus *Cupriavidus*: a tale of lost and found. *Int J Syst Evol Microbiol.* **54**(6):2285-9.
3. **Mergeay M, Nies D, Schlegel HG, Gerits J, Charles P, Van Gijsegem F** (1985). *Alcaligenes eutrophus* CH34 is a facultative chemolithotroph with plasmid-bound resistance to heavy metals. *J Bacteriol.* **162**(1):328-34.
4. **Mergeay M, Houba C, Gerits J** (1978). Extrachromosomal inheritance controlling resistance to cadmium, cobalt, copper and zinc ions: evidence from curing in a *Pseudomonas* [proceedings]. *Arch Int Phys Bio.* **86**(2):440-2.
5. **Janssen PJ, Van Houdt R, Moors H, Monsieurs P, Morin N, Michaux A, Benotmane MA, Leys N, Vallaeyts T, Lapidus A** (2010). The complete genome sequence of *Cupriavidus metallidurans* strain CH34, a master survivalist in harsh and anthropogenic environments. *PLoS One.* **5**(5):e10433.
6. **Mergeay M, Monchy S, Janssen P, Van Houdt R, Leys N** (2009). Megaplasms in *Cupriavidus* genus and metal resistance, p. 209-238. *In: Microbial megaplasms.* Springer.
7. **Coenye T, Spilker T, Reik R, Vandamme P, LiPuma JJ** (2005). Use of PCR analyses to define the distribution of *Ralstonia* species recovered from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* **43**(7):3463-6.
8. **Langevin S, Vincelette J, Bekal S, Gaudreau C** (2011). First case of invasive human infection caused by *Cupriavidus metallidurans*. *J Clin Microbiol.* **49**(2):744-5.
9. **Monsieurs P, Provoost A, Mijndonckx K, Leys N, Gaudreau C, Van Houdt R** (2013). Genome sequence of *Cupriavidus metallidurans* strain H1130, isolated from an invasive human infection. *Genomea.* **1**(6):e01051-13.