

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von
Escherichia albertii und *Escherichia fergusonii*
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Bei *Escherichia albertii* und *Escherichia fergusonii* handelt es sich um Vertreter der Familie der *Enterobacteriaceae*. Die Spezies bilden zusammen mit *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Escherichia marmotae* und sechs weiteren, noch unbenannten Kladen die Gattung *Escherichia* [1; 2]. Es handelt sich um Gram-negative und Katalase-positive Bakterien.

Isolate der Spezies *E. albertii* wurden erstmals 1992 als Auslöser von Durchfallerkrankungen bei Kindern in Bangladesch beschrieben und zunächst fälschlicherweise der Spezies *Hafnia alvei* zugeordnet. Aufgrund der Ergebnisse von DNA-DNA-Hybridisierungen, phänotypischer Charakterisierungen und der Sequenzierung der 16S rDNA wurde 2003 die neue Spezies *E. albertii* definiert [3].

Phänotypisch ist sie von *E. coli* zu unterscheiden anhand ihrer fehlenden Motilität und durch die Unfähigkeit, Xylose, D-Sorbitol und Laktose zu verwerten sowie β -Glucuronidase zu bilden [4; 5] bzw. durch negative Indolreaktion zu verwerten. Sie können mittels PCR-Nachweis von *E. coli* unterschieden werden [6 - 8].

Seit dem erstmaligen Auftreten ist *E. albertii* wiederholt als Erreger von teilweise blutigen Durchfallerkrankungen beim Menschen in Erscheinung getreten [4]. Daneben war die Infektion mit *E. albertii* wahrscheinlich ursächlich für den Tod von Wildvögeln in Alaska und Schottland mit Enteritis-Symptomen. *E. albertii* wurde jedoch auch in gesunden Vögeln in Nordamerika und Korea nachgewiesen [9; 10].

Die Sequenz des Genoms von *E. albertii* liegt vor. Im Genom wurden einige Gene mit Homologie zu Virulenzfaktorgenen von *E. coli* identifiziert. Dabei handelt es sich u. a. um *cdtB*, das für das *cytolethal distending toxin B* kodiert, sowie die Shigatoxingene *stx2a* und *stx2f* [5]. Weiterhin enthält das Genom auch den *locus of enterocyte effacement* (LEE), der ebenfalls typisch für enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) und *Citrobacter rodentium* ist [8]. Der LEE umfasst Gene für ein Typ-III-Sekretionssystem (T3SS), das Intimingen *eaeA* und weitere Effektorgene. Die auf dem LEE kodierten Effektoren ähneln dabei den Effektoren der LEE von EPEC und EHEC. Auch ein weiteres T3SS mit Ähnlichkeit zum T3SS ETT2 von *E. coli* liegt im Genom vor. Das Genom von etwa 10 % der *E. albertii*-Isolate enthält ein Shigatoxingen [4].

Isolate von *E. albertii* wurden in der Vergangenheit häufig irrtümlich als EPEC- oder EHEC-Isolate klassifiziert. So erwiesen sich 26 von 179 Stämmen einer Stammsammlung, die ursprünglich als *eaeA*-positive *E. coli* klassifiziert worden waren, bei *multi locus sequence typing*-Analysen als Isolate von *E. albertii*. Dabei handelte es sich um Isolate aus Menschen, Vögeln und einer Katze. 13 der humanen Isolate stammten dabei von Patienten mit Magen-Darm-Infektionen [5].

E. albertii ist suszeptibel gegenüber den Antibiotika Imipenem, Meropenem, Amoxicillin-Clavulansäure und Levofloxacin. Ein Teil der Isolate weist Resistenzen gegen *extended spectrum lactamases* (ESBL) bzw. das Reserveantibiotikum Colistin auf [11].

E. fergusonii (früher „CDC Enteric Group 10“) ist ein meist motiles, peritrich begeißeltes und fakultativ anaerobes Bakterium. Es kann von *E. coli* anhand physiologischer Merkmale wie z. B. seiner Unfähigkeit, Sorbitol und Laktose zu verwerten und der Fähigkeit, Adonitol, Amygdalin und Cellobiose zu fermentieren [12], unterschieden werden. Darüber hinaus lässt sich *E. fergusonii* mit einer PCR-basierten Multiplex-Methode von *E. coli* und *E. albertii* sowie durch die *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight*-Massenspektrometrie (MALDI-TOF/MS) von *E. coli* unterscheiden [13; 14].

E. fergusonii ist weit verbreitet und wurde aus Patienten mit Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen, Bakteriämien, Durchfall, Speicheldrüsenkarzinomen, Endophthalmitis und Pleuritis isoliert. Weitere Isolate konnten aus Lebensmitteln und aus Fäzesproben von Menschen, nicht-humanen Primaten, Schafen, Ziegen, Pferden, Vögeln, Rindern und Schweinen gewonnen werden, wobei die Tiere an Enteritis litten oder symptomlos waren [12; 15 - 21].

Im Genom von *E. fergusonii* konnten Gene mit Homologie zu Virulenzfaktorgenen von *E. coli* identifiziert werden. Dabei handelt es sich um Virulenzfaktoren, die für das Überleben im Serum, die Regulation der Fimbrienproduktion und die Siderophorrezeptorproduktion erforderlich sind [21]. In einem Teil der Isolate wurden auch Gene für Fimbrienadhäsine, für das hitzelabile Toxin LT und für das hitzestabile Toxin STa nachgewiesen [20; 22].

Isolate von *E. fergusonii* sind meist resistent gegen Ampicillin, Tetrazyklin und Cotrimoxazol, jedoch suszeptibel für Cephalosporin und Netilmicin [23]. Die Behandlung von Infektionen mit *E. fergusonii* wird zunehmend dadurch erschwert, dass immer mehr Isolate Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika aufweisen, die üblicherweise gegen Infektionen mit *Escherichia* sp. verwendet werden, wie die ESBL [15; 24].

In der TRBA 466 „Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen“ werden *E. albertii* und *E. fergusonii* der Risikogruppe 2 mit dem Zusatz ht¹ zugeordnet.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV werden *Escherichia fergusonii* und nicht-shigatoxigene Stämme von *Escherichia albertii* als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Shigatoxigene Stämme von *Escherichia albertii*, sowie *E. albertii*-Stämme, bei denen unklar ist, ob ihr Genom Shigatoxingene enthält, werden als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3**** zugeordnet.

Begründung

Bei *E. albertii* und *E. fergusonii* handelt es sich um Krankheitserreger, die bei Menschen und Tieren Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Harnwege hervorrufen können. Während diese Erkrankungen bei *E. fergusonii* und nicht-shigatoxigenen *E. albertii* meist mild verlaufen, können sie bei shigatoxigenen *E. albertii* schwerwiegender ablaufen und zu blutigen Durchfällen führen. Es ist darüber hinaus nicht auszuschließen, dass ein Teil der als EHEC-Infektionen diagnostizierten Fälle von hämolytisch-urämischem Syndrom nicht auf *E. coli*, sondern auf *E. albertii* zurückzuführen sind. Shigatoxigene *E. albertii* werden daher der gleichen

¹ Pathogen für Mensch und Wirbeltiere, aber i. d. R. keine Übertragung zwischen beiden Wirtsgruppen

Risikogruppe wie EHEC (Risikogruppe 3**) zugeordnet (s. auch Stellungnahme der ZKBS zu gentechnischen Arbeiten mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli*-Stämmen (EHEC), geänderte Fassung von September 2017).

Isolate von *E. albertii*, bei denen unklar ist, ob in ihrem Genom Shigatoxingene vorliegen, werden ebenfalls der Risikogruppe 3** zugeordnet.

Literatur

1. **Gangiredla J, Mammel MK, Barnaba TJ, Tartera C, Gebru ST, Patel IR, Leonard SR, Kotewicz ML, Lampel KA, Elkins CA** (2018). Draft Genome Sequences of *Escherichia albertii*, *Escherichia fergusonii*, and Strains Belonging to Six Cryptic Lineages of *Escherichia* spp. *Genome Announc.* **6**(18):e00271-18.
2. **List of prokaryotic names with standing in nomenclature** (2018). Genus *Escherichia*. <http://www.bacterio.net/escherichia.html>. 14-8-2018.
3. **Huys G, Cnockaert M, Janda JM, Swings J** (2003). *Escherichia albertii* sp. nov., a diarrhoeagenic species isolated from stool specimens of Bangladeshi children. *Int J Syst Evol Microbiol.* **53**(3):807-10.
4. **Brandal LT, Tunsjø HS, Ranheim TE, Løbersli I, Lange H, Wester AL** (2015). Shiga toxin 2a in *Escherichia albertii*. *J Clin Microbiol.* **53**(4):1454-5.
5. **Ooka T, Seto K, Kawano K, Kobayashi H, Etoh Y, Ichihara S, Kaneko A, Isobe J, Yamaguchi K, Horikawa K** (2012). Clinical significance of *Escherichia albertii*. *Emerg Infect Dis.* **18**(3):488-92.
6. **Maeda E, Murakami K, Okamoto F, Etoh Y, Sera N, Ito K, Fujimoto S** (2014). Nonspecificity of primers for *Escherichia albertii* detection. *Jpn J Infect Dis.* **67**(6):503-5.
7. **Smati M, Clermont O, Bleibtreu A, Furreau F, David A, Daubié A-S, Hignard C, Loison O, Picard B, Denamur E** (2015). Quantitative analysis of commensal *Escherichia coli* populations reveals host-specific enterotypes at the intra-species level. *Microbiol Open.* **4**(4):604-15.
8. **Ooka T, Ogura Y, Katsura K, Seto K, Kobayashi H, Kawano K, Tokuoka E, Furukawa M, Harada S, Yoshino S** (2015). Defining the genome features of *Escherichia albertii*, an emerging enteropathogen closely related to *Escherichia coli*. *Genome Biol Evol.* **7**(12):3170-9.
9. **Oh JY, Kang MS, Hwang HT, An BK, Kwon JH, Kwon YK** (2011). Epidemiological investigation of *eaeA*-positive *Escherichia coli* and *Escherichia albertii* strains isolated from healthy wild birds. *J Microbiol.* **49**(5):747-52.
10. **Oaks JL, Besser TE, Walk ST, Gordon DM, Beckmen KB, Burek KA, Haldorson GJ, Bradway DS, Ouellette L, Rurangirwa FR** (2010). *Escherichia albertii* in wild and domestic birds. *Emerg Infect Dis.* **16**(4):638-46.
11. **Li Q, Wang H, Xu Y, Bai X, Wang J, Zhang Z, Liu X, Miao Y, Zhang L, Li X** (2018). Multidrug-Resistant *Escherichia albertii*: Co-occurrence of β -Lactamase and MCR-1 Encoding Genes. *Front Microbiol.* **9**:1-8.
12. **Farmer JJ, Fanning GR, Davis BR, O'hara CM, Riddle C, Hickman-Brenner FW, Asbury MA, Lowery VA, Brenner DJ** (1985). *Escherichia fergusonii* and *Enterobacter taylorae*, two new species of *Enterobacteriaceae* isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol.* **21**(1):77-81.
13. **Lindsey RL, Garcia-Toledo L, Fasulo D, Gladney LM, Strockbine N** (2017). Multiplex polymerase chain reaction for identification of *Escherichia coli*, *Escherichia albertii* and *Escherichia fergusonii*. *J Microbiol Methods.* **140**:1-4.
14. **Muroi M, Shima K, Nakagawa Y, Tanamoto K** (2011). Application of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Discrimination of *Escherichia* Strains Possessing Highly Conserved Ribosomal RNA Gene Sequences. *Biol Pharm Bull.* **34**(3):430-2.
15. **Glover B, Wentzel J, Jenkins A, Van Vuuren M** (2017). The first report of *Escherichia fergusonii* isolated from non-human primates, in Africa. *One Health.* **3**:70-5.
16. **Hariharan H, López A, Conboy G, Coles M, Muirhead T** (2007). Isolation of *Escherichia fergusonii* from the feces and internal organs of a goat with diarrhea. *Can Vet J.* **48**(6):630-1.
17. **Bain MS, Green CC** (1999). Isolation of *Escherichia fergusonii* in cases clinically suggestive of salmonellosis. *Vet Rec.* **144**:511.

18. **Weiss AT, Lübke-Becker A, Krenz M, van der Grinten E** (2011). Enteritis and septicemia in a horse associated with infection by *Escherichia fergusonii*. *J Equine Vet Sci.* **31**(7):361-4.
19. **Herráez P, Rodríguez F, Espinosa De Los Monteros A, Acosta B, Jaber JR, Castellano J, Castro A** (2005). Fibrino-necrotic typhlitis caused by *Escherichia fergusonii* in ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Dis.* **49**(1):167-9.
20. **Oh JY, Kang MS, An BK, Shin EG, Kim MJ, Kwon JH, Kwon YK** (2012). Isolation and epidemiological characterization of heat-labile enterotoxin-producing *Escherichia fergusonii* from healthy chickens. *Vet Microbiol.* **160**(1-2):170-5.
21. **Wragg P, La Ragione RM, Best A, Reichel R, Anjum MF, Mafura M, Woodward MJ** (2009). Characterisation of *Escherichia fergusonii* isolates from farm animals using an *Escherichia coli* virulence gene array and tissue culture adherence assays. *Res Vet Sci.* **86**(1):27-35.
22. **Rayamajhi N, Cha SB, Shin SW, Jung BY, Lim SK, Yoo HS** (2011). Plasmid typing and resistance profiling of *Escherichia fergusonii* and other *Enterobacteriaceae* isolates from Korean farm animals. *Appl Env Microbiol.* **77**(9):3163-6.
23. **Chaudhury A, Nath G, Tikoo A, Sanyal SC** (1999). Enteropathogenicity and antimicrobial susceptibility of new *Escherichia* spp. *J Diarrhoeal Dis Res.* **17**(2):85-7.
24. **Bours PHA, Polak R, Hoepelman AIM, Delgado E, Jarquin A, Matute AJ** (2010). Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *Int J Infect Dis.* **14**(9):e770-e774.