

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung des *Salmonella enterica enterica* Serovar Typhimurium Stammes LT2A gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Salmonella Typhimurium LT2A:

Salmonella Typhimurium ist für Menschen und einige Tiere obligat pathogen. Bei gesunden Erwachsenen führt eine Aufnahme von wenigstens 10^5 - 10^6 *Salmonella* Typhimurium über kontaminierte Nahrung in den meisten Fällen zu einer Gastroenteritis. Bei Mäusen führen diese Bakterien zu einer Typhus-ähnlichen Erkrankung. Der Stamm LT2A gehört zum Lysotyp 2, der im klinischen Bereich in epidemiologischen Untersuchungen angetroffen werden kann (persönl. Mitteilung Kühn & Tschäpe) ¹.

In verschiedenen Experimenten wurde beobachtet, dass LT2A eine verringerte Resistenz gegen verschiedene Umweltstressfaktoren (z.B. Säuretoleranz, Reparatur von DNA-Schäden) ², ³ zeigt. In Tierexperimenten mit Mäusen wurde eine Attenuation von LT2A gegen über Wildtyp-Stämmen von *Salmonella* Typhimurium gefunden ^{4,5}. Die Virulenzabschwächung von LT2A konnte größtenteils auf eine Mutation (seltenes Startkodon UUG) im Gen des alternativen Sigma-Faktors RpoS zurückgeführt werden, die zu einer verringerten Menge an RpoS in Gegenwart eines intakten *mviA*-Gens (*rssB* bzw. *sprE*) in LT2A führt. Die Komplementation eines LT2A-Stammes mit *rpoS*-Genen aus virulenten *Salmonella* Typhimurium führte nicht zu einer kompletten Reversion der Attenuation ^{2,5}. Dies deutet darauf hin, dass noch weitere, bisher nicht identifizierte Mutationen in LT2A zur Abschwächung der Virulenz beitragen.

Bewertung:

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i.V.m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird *Salmonella* Typhimurium LT2A als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten in die **Risikogruppe 2** eingruppiert.

Begründung:

Nach der Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung von *Salmonella typhimurium* LT2-Stämmen und von *Salmonella typhimurium*-Stämmen mit stabilen Mutationen in den Genen *aroA*, *galE* oder *cya* und *crp* als Empfängerorganismen bei gentechnischen Arbeiten sind *Salmonella* Typhimurium LT2-Stämme grundsätzlich der **Risikogruppe 2** zuzuordnen. Eine Herabstufung in die **Risikogruppe 1** gemäß § 5 Abs. 2 i. V. m. Anhang I Teil B GenTSV kann nur nach einer Einzelfallbetrachtung vorgenommen werden, wenn sichergestellt ist, dass die verwendeten Organismen nicht pathogen sind ⁶.

Die vorgelegten Daten reichen nicht aus um sicherzustellen, dass LT2A apathogen ist für die Schutzziele nach § 1 GenTG. Für eine Herabstufung in die Risikogruppe 1 sind weitere Nachweise (z.B. Sequenzdaten) über das Fehlen wesentlicher Pathogenitätsfaktoren in LT2A notwendig.

Literatur:

1. Helmut Kühne & Helmut Tschäpe. Robert-Koch-Institut. Personal Communication. (1996)
2. Wilmes-Riesenberg, M. R., Foster, J. W., & Curtiss, R., III An altered *rpoS* allele contributes to the avirulence of *Salmonella typhimurium* LT2. *Infect. Immun.* 65, 203-210 (1997).
3. Lee, I. S., Lin, J., Hall, H. K., Bearson, B., & Foster, J. W. The stationary-phase sigma factor sigma S (RpoS) is required for a sustained acid tolerance response in virulent *Salmonella typhimurium*. *Mol. Microbiol* 17, 155-167 (1995).
4. Coynault, C., Robbe-Saule, V., & Norel, F. Virulence and vaccine potential of *Salmonella typhimurium* mutants deficient in the expression of the RpoS (sigma S) regulon. *Mol. Microbiol* 22, 149-160 (1996).
5. Swords, W. E., Cannon, B. M., & Benjamin, W. H., Jr. Avirulence of LT2 strains of *Salmonella typhimurium* results from a defective *rpoS* gene. *Infect. Immun.* 65, 2451-2453 (1997).
6. Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit. Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung von *Salmonella typhimurium*-LT2-Stämmen und von *Salmonella typhimurium*-Stämmen mit stabilen Mutationen in den Genen *aroA*, *galE* oder *cya* und *crp* als Empfängerorganismen bei gentechnischen Arbeiten. Bundesgesundheitsblatt 5, 195-196. (1996).