



Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von
Tropheryma whipplei
als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Bei *Tropheryma whipplei* handelt es sich um stäbchenförmige, Gram-positive Bakterien, die der Ordnung Actinomycetales zugeordnet sind. Die Bakterien sind durch eine dreischichtige Zellmembran gekennzeichnet, wobei die innerste Schicht aus Polysacchariden besteht. Auch wenn die Verbreitung des Bakteriums in der Umwelt (Abwässer) inzwischen mithilfe von PCR-Analysen bestätigt wurde [1], wird *T. whipplei* hauptsächlich mit infiziertem humanen Gewebe bzw. Zellen assoziiert. Erstmals 1907 beschrieben [2], bezeichnet Morbus Whipple oder auch *Whipple's disease* eine seltene, chronische, multisystemische Infektion mit *T. whipplei*, welche mit einer Darmerkrankung beginnt und mit Gewichtsverlust, Arthritis, chronischem Husten und Fieber einhergeht. In Einzelfällen können neurologische oder kardiovaskuläre Beeinträchtigungen auftreten [2, 3]. Trotz elektronenmikroskopischen Nachweises der Bakterien im Biopsiematerial der Patienten, insbesondere in den Makrophagen der duodenalen *Lamina propria*, wurde eine detaillierte phänotypische und molekularbiologische Beschreibung der Bakterien erst nach gelungenen Anzuchten in IL-4-deaktivierten Makrophagen-Kulturen oder humanen Fibroblasten möglich [4, 5]. Mit 927 kb stellt sich das zirkuläre Genom stark reduziert und mit Ähnlichkeiten zu Mykobakterien- und Aktinomyceten-Genomen dar. Aufgrund des Fehlens essentieller Gene für die Biosynthese von 16 Aminosäuren wird eine parasitäre bzw. intrazelluläre Lebensweise postuliert [6].

Mit derzeit ca. 1000 beschriebenen Morbus Whipple-Fällen ist die Wahrscheinlichkeit an einer *T. whipplei*-Infektion zu erkranken gering [7]. Da *T. whipplei* auch im Kot gesunder Menschen nachgewiesen wurde [8, 9] bzw. eine Erkrankung durch die Infektion mit den Bakterien auch selbstlimitierend sein kann, wird der genetischen Prädisposition der Patienten eine große Rolle zugeschrieben [9]. Dabei werden verschiedene Defekte der zellvermittelten Immunität, wie fehlerhafte Antigen-Präsentation, verändertes Zytokin-*signalling* und eine veränderte Makrophagenaktivierung diskutiert [10, 11]. Die Gabe von Immunsuppressiva zur Behandlung einer vorhergehenden, anderweitigen Erkrankung kann den Fortschritt von Morbus Whipple zudem beschleunigen [3]. Die Patienten sind durch die Gabe von Antibiotika therapierbar [12].

Von der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) wird *Tropheryma whipplei* der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Bewertung

Gemäß § 5 Abs. 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird *Tropheryma whipplei* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Tropheryma whipplei ist ein in der Umwelt, insbesondere in Abwässern, nachgewiesenes Bakterium, das eine schwere Erkrankung in Menschen hervorrufen kann. Eine Infektion mit dem Bakterium kann auch asymptomatisch oder selbstlimitierend verlaufen. Die multisystemische Invasion wird mit bestimmten Immundefekten des Wirtes in Verbindung gebracht, welche jedoch nicht abschließend aufgeklärt sind. Somit kann ein geringes Gefährdungspotenzial auch für als immunkompetent geltende Personen nicht ausgeschlossen werden, dem durch Maßnahmen der Sicherheitsstufe 2 entgegengewirkt werden kann.

Literatur

- [1] Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, von Herbay A (1998). Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol* 64(2):760-762.
- [2] Whipple GH (1907). A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Johns Hopkins Hosp Bull* 18:382-391.
- [3] Fenollar F, Puéchal X, Raoult D (2007). Medical Progress - Whipple's Disease. *N Engl J Med* 356 (1):55-66.
- [4] Schoedon G, Goldenberger D, Forrer R, Gunz A, Dutly F, Höchli M, Altwegg M, Schaffner A (1997). Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whippelii*. *J Infect Dis* 176:672-677.
- [5] La Scola B, Fenollar F, Fournier PE, Altwegg M, Mallet MN, Raoult D (2001). Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Sys Evol Microbiol* 51:1471-1479.
- [6] Raoult D, Ogata H, Audic S, Robert C, Suhre K, Drancourt M, Claverie JM (2003). *Tropheryma whipplei* Twist: A human pathogenic Actinobacteria with a reduced genome. *Genome Res* 13:1800-1809.
- [7] Enzinger Fm, Helwig EB (1963). Whipple's disease: a review of the literature and report of fifteen patients. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 336:238-269.
- [8] Fenollar F, Trani M, Davoust B *et al.* (2008). Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhumans primates. *J Infect Dis* 197(6):880-887.
- [9] Fenollar F, Keita AK, Buffet S, Raoult D (2012). Intrafamilial Circulation of *Tropheryma whipplei*, France. *Emerg Infect Dis* 18(6):949-955.
- [10] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D (2008). Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 8:179-90.
- [11] Moos V, Schneider T (2012). The role of T cells in the pathogenesis of classical Whipple's disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 10(3):253-255.
- [12] Feurle GE, Moos V, Bläker H, Loddenkemper C, Moter A, Stroux A, Marth T, Schneider T (2013). Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *J Infect* 66(3):263-70.

