

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von  
*Candida viswanathii* ATCC 20336, ATCC 20913 und ATCC 20962  
als Spender- oder Empfängerorganismen  
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

### Allgemeines

*Candida viswanathii* (früher auch: *Candida aquatextoris* [1]) ist eine asporogene Hefe aus der Familie der *Debaryomycetaceae*. Sie kann bei 25 – 40 °C kultiviert werden und kann als dimorpher Pilz sowohl in Hefe- als auch in filamentöser Form wachsen [2].

*C. viswanathii* wurde ursprünglich aus der Rückenmarksflüssigkeit eines jungen Mannes isoliert, der an einer Meningitis verstorben war [3]. Darüber hinaus wurde *C. viswanathii* auch aus Blutkulturen in Argentinien, Indien und Thailand isoliert [4 - 7], wobei einer der Patienten verstarb [5]. Weitere klinische Isolate stammen von Keratitis- bzw. Endophthalmitis-Patienten aus Indien [8]. Aufgrund der Toleranz gegen Öl-haltige bzw. verschmutzte Habitate konnte *C. viswanathii* auch in nicht-klinischem Kontext aus Öl-belasteten Böden und dem Abwasser einer Textilfabrik isoliert werden [9 - 11].

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass die Injektion eines klinischen Isolates Läsionen in der Lunge eines Kaninchens und in der Niere einer Maus hervorrief [12]. Bei intravenöser Verabreichung an nicht-immunsupprimierte Mäuse betrug die LD<sub>50</sub> von *C. viswanathii*  $7,2 \times 10^8$  colony forming units (CFU), während sie für *Candida albicans* und *Candida tropicalis*  $1,0 \times 10^6$  bzw.  $4,8 \times 10^6$  CFU betrug [13]. In einem weiteren Tierversuch wurde ein klinisches Isolat in unterschiedlichen Dosen intravenös an durch Cortison immunsupprimierte sowie an nicht-immunsupprimierte Mäuse verabreicht. Während nach der Injektion von  $1 \times 10^6$  CFU neun von zehn nicht-immunsupprimierten Mäusen überlebten, verstarben nach der Injektion von  $1,6 \times 10^7$  CFU fünf von zehn nicht-immunsupprimierten Mäusen. Innerhalb dieser Testgruppe waren bei einem Teil der Mäuse makroskopisch sichtbare Läsionen in der Niere, Herz, Hirn und Leber sichtbar. Die Pathogenität von *C. viswanathii* für immunsupprimierte Mäuse war erhöht, was sich in einer gesteigerten Letalität und einer größeren Zahl von Mäusen zeigte, die Läsionen an den o. g. Organen aufwiesen [14].

Klinische *C. viswanathii*-Isolate erwiesen sich als suszeptibel gegenüber den Antimykotika Amphotericin B, Voriconazol und Natamycin, während sie überwiegend resistent gegen Fluconazol bzw. resistent gegen Itraconazol waren [8].

Von anderen *Candida*-Spezies kann *C. viswanathii* i. d. R. nur mit molekularbiologischen Methoden wie z. B. der Sequenzierung der rRNA-Gene bzw. mit MALDI-TOF eindeutig unterschieden werden [7; 8].

Der Stamm *C. viswanathii* ATCC 20336 wurde in den 1960er Jahren aus mit Petroleum belastetem Boden isoliert und ursprünglich als *Candida tropicalis*-Isolat Pk233 beschrieben [11]. Das Isolat wurde in der Zwischenzeit von der *American Type Culture Collection* als Vertreter der Spezies *Candida viswanathii* reklassifiziert. Es kann neben vielen weiteren Kohlenstoff-

quellen auch Kerosin als einzige Kohlenstoffquelle nutzen und wird seit Jahrzehnten international biotechnologisch, z. T. auch in großem Maßstab, unter Bedingungen der Sicherheitsstufe 1 genutzt, ohne dass durch *C. viswanathii* ATCC 20336 verursachte Erkrankungen auftraten.

Bei den Stämmen ATCC 20913 und ATCC 20962 handelt es sich um Derivate von *C. viswanathii* ATCC 20336. *C. viswanathii* ATCC 20913 ist eine durch klassische Mutagenese hergestellte, Uracil-auxotrophe Mutante [15]. *C. viswanathii* ATCC 20962 wurde durch die Deletion der Gene POX4 und POX5 erzeugt. Die Gene kodieren für die beiden Isozyme der Acyl-CoA-Oxidase, die den ersten Schritt in der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren katalysiert [16].

Als „*Candida cenakerosene*“ wurde *Candida viswanathii* ATCC 20336 im Jahr 2013 durch die ZKBS der Risikogruppe 2 zugeordnet. Die Zuordnung zur neuen Spezies „*C. cenakerosene*“ hatte jedoch wissenschaftlich keinen Bestand.

## Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird *Candida viswanathii* der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Die Stämme *Candida viswanathii* ATCC 20336, ATCC 20913 und ATCC 20962 werden als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

## Begründung

Bei *C. viswanathii* handelt es sich um einen opportunistischen Krankheitserreger, der in der Vergangenheit sehr selten aus Proben von Candidämie-, Keratitis-, Endophthalmitis- und Meningitispatienten isoliert wurde. Beschreibungen des Krankheitsverlaufes oder Informationen zum Immunstatus der Patienten sind nicht verfügbar. Ergebnisse aus Tierversuchen deuten auf ein geringes pathogenes Potential von *C. viswanathii* auch für Immunkompetente hin. Zudem werden Infektionen mit *C. viswanathii* ggf. nicht immer korrekt diagnostiziert, da der Erreger nicht zuverlässig allein anhand morphologischer Merkmale zu identifizieren ist [8]. Ein geringes pathogenes Potential von *C. viswanathii* ist daher nicht auszuschließen.

*Candida viswanathii* ATCC 20336 und Derivate dieses Stammes werden seit Jahrzehnten sicher in industriellem Kontext in der Sicherheitsstufe 1 genutzt, ohne dass von Erkrankungen im Zusammenhang mit der Verwendung dieses Stammes oder seiner Derivate berichtet wurde. Aus diesem Grund wird der Stamm und seine Derivate in die Risikogruppe 1 herabgestuft.

## Literatur

1. **Ren YC, Xu LL, Zhang L, Hui FL** (2015). *Candida baotianmanensis* sp. nov. and *Candida pseudoviswanathii* sp. nov., two ascosporic yeast species isolated from the gut of beetles. *Int J Syst Evol Microbiol.* **65**(10):3580-5.
2. **Kobori H, Sato M, Osumi M** (1992). Relationship of actin organization to growth in the two forms of the dimorphic yeast *Candida tropicalis*. *Protoplasma.* **167**(3-4):193-204.
3. **Viswanathan R, Randhawa HS** (1959). *Candida viswanathii* Sp. Nova, isolated from a case of meningitis. *Science Culture.* **25**:86-7.
4. **Foongladda S, Mongkol N, Petlum P, Chayakulkeeree M** (2014). Multi-probe real-time PCR identification of four common *Candida* species in blood culture broth. *Mycopathologia.* **177**(5-6):251-61.

5. **Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, Isla G, Davel G** (2011). Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*. **43**(3):176-85.
6. **Mongkol N** (2013). Advantages and Accuracy of Multiprobe Real-Time PCR Detection of Uncommon and Mixed *Candida* Species in Blood Culture Broth of Candidemic Patients. *Siriraj Med J*. **65**(5):141-4.
7. **Ghosh AK, Paul S, Sood P, Rudramurthy SM, Rajbanshi A, Jillwin TJ, Chakrabarti A** (2015). Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for the rapid identification of yeasts causing bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. **21**(4):372-8.
8. **Ranjith K, Sontam B, Sharma S, Joseph J, Chathoth KN, Sama KC, Murthy SI, Shivaji S** (2017). *Candida* Species From Eye Infections: Drug Susceptibility, Virulence Factors, and Molecular Characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **58**(10):4201-9.
9. **Hesham AE, Alamri SA, Khan S, Mahmoud ME, Mahmoud HM** (2009). Isolation and molecular genetic characterization of a yeast strain able to degrade petroleum polycyclic aromatic hydrocarbons. *Af J Biotechnol*. **8**(10).
10. **Vallini G, Frassinetti S, Scorzetti G** (1997). *Candida aquatextoris* sp. nov., a new species of yeast occurring in sludge from a textile industry wastewater treatment plant in Tuscany, Italy. *Int J System Bacteriol*. **47**(2):336-40.
11. **Tanabe I, Okada J, Ono H** (1966). Isolation and determination of yeasts utilizing kerosene as a sole source of carbon. *Agricult Biol Chem*. **30**(12):1175-82.
12. **Sandhu RS, Randhawa HS, Gupta IM** (1965). Pathogenicity of *Candida viswanathii* for laboratory animals: a preliminary study. *Medical Mycol*. **4**(1):37-40.
13. **Bistoni F, Vecchiarelli A, Cenci E, Sbaraglia G, Perito S, Cassone A** (1984). A comparison of experimental pathogenicity of *Candida* species in cyclophosphamide-immunodepressed mice. *Medical Mycol*. **22**(5):409-18.
14. **Randhawa HS, Mishra SK, Damodaran VN, Prakash A, Chowdhary A, Khan ZU** (2015). Pathogenicity of *Candida viswanathii* for normal and cortisone-treated mice. *J Med Mycol*. **25**(4):287-92.
15. **Haas LO, Cregg JM, Gleeson MA** (1990). Development of an integrative DNA transformation system for the yeast *Candida tropicalis*. *J Bacteriol*. **172**(8):4571-7.
16. **Picataggio S, Deanda K, Mielenz J** (1991). Determination of *Candida tropicalis* acyl coenzyme A oxidase isozyme function by sequential gene disruption. *Mol Cell Biol*. **11**(9):4333-9.