

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von
„*Mycobacterium indicus pranii*“
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

„*M. indicus pranii*“ gehört zu den nicht-tuberkulösen Mykobakterien (MOTT) und wird dem *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC) zugeordnet. Innerhalb des MAC ist es eng verwandt mit *Mycobacterium intracellulare* und *Mycobacterium chimaera* [1]. Aufgrund der engen Verwandtschaft mit den anderen Spezies des MAC und der hohen Sequenzidentität der 16 S rRNA- und *hsp70*-, *dnaJ*- und *gyrA*-Gene ist es schwierig, das Isolat taxonomisch eindeutig zuzuordnen. Es ist nicht abschließend geklärt, ob es sich bei „*M. indicus pranii*“ um eine eigene Art [2] oder um einen Stamm innerhalb der Spezies *M. intracellulare* (Risikogruppe 2) handelt [3]. In der *List of Prokaryotic Names with Standing in Literature*¹ ist zum aktuellen Zeitpunkt keine Spezies namens „*M. indicus pranii*“ verzeichnet, so dass in dieser Stellungnahme Anführungszeichen für den Namen der Spezies verwendet werden.

„*Mycobacterium indicus pranii*“ MTCC9506 wurde Mitte des 20. Jahrhunderts in Indien aus dem Sputum eines Patienten mit Verdacht auf Tuberkulose isoliert [4]. Es ist nicht bekannt, ob und welche Symptomatik oder Erkrankung der Patient hatte. Das Isolat wurde bis 2008 *Mycobacterium w* genannt, dann jedoch in „*M. indicus pranii*“ umbenannt, um Verwechslungen mit dem antibiotikaresistenten Isolat *Mycobacterium tuberculosis* W (Genotyp Beijing) zu vermeiden [5].

„*M. indicus pranii*“ lässt sich in axenischer Kultur kultivieren und wächst zwischen 25 und 45 °C. Das Temperaturoptimum liegt bei 37 °C. „*M. indicus pranii*“ gehört zu den schnellwachsenden Mykobakterien. Das Genom hat einen GC-Gehalt von 68 % [1]. Im Genom von „*M. indicus pranii*“ fehlen 44 von 241 aus *M. tuberculosis* bekannte Virulenzfaktoren, wie z. B. Phospholipasen und Glycosyltransferasen [6].

In hitzeinaktivierter Form ist „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 in Indien als therapeutische Lepra-Vakzine zugelassen. Darüber hinaus werden klinische Studien (Phase I bis III) durchgeführt, die den Nutzen von hitzeinaktivierten „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 als Immunmodulator gegen Tuberkulose- und Krebserkrankungen untersuchen (zusammengefasst in [7]).

„*M. indicus pranii*“ wird im Allgemeinen als apathogen bezeichnet. Tierversuche deuten jedoch auf ein geringes pathogenes Potential hin. Mäuse wurden intravenös mit „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 infiziert und in zwei Gruppen unterteilt, die entweder nach vier oder nach acht Wochen getötet und anschließend histopathologisch untersucht wurden. Vor der Tötung zeigten die Versuchstiere keine Anzeichen einer Erkrankung wie z. B. Gewichtsverlust [4].

Die Untersuchung der nach vier Wochen getöteten Mäuse zeigte, dass Milz, Leber und Lunge der Versuchstiere Granulome und Lymphozyten-Infiltrationen aufwiesen. Aus Gewebehomogenaten von Milz, Leber und Lunge konnte „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 angezüchtet werden. Im Gegensatz dazu wurden bei den nach acht Wochen getöteten Mäusen weniger Granulome in Milz und Leber und in den Lungen keine Granulome beobachtet. Darüber hinaus waren weniger zelluläre Infiltrate zu beobachten und es konnten keine lebensfähigen „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 aus Gewebehomogenaten isoliert werden [4].

¹ <http://www.bacterio.net/index.html>

In weiteren Tierversuchen wurde gezeigt, dass die Verabreichung lebensfähiger „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 subkutan oder als Aerosol Mäuse und Meerschweinchen gegen eine nachfolgende *M. tuberculosis*-Infektion immunisiert. Nach einer *challenge*-Infektion mit *M. tuberculosis* wiesen die Lungen der mit lebensfähigen „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 immunisierten Tiere einen niedrigeren pathologischen *score* auf als die von nicht- bzw. mit *Mycobacterium bovis* BCG immunisierten Mäusen [8; 9]. Zum Gesundheitszustand der Mäuse nach der Infektion mit „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 und vor der Infektion mit *M. tuberculosis* wurden jedoch keine Angaben gemacht.

Vor kurzem wurden weitere Stämme von „*M. indicus pranii*“ in Südkorea bei immunkompetenten Patienten mit Lungeninfektionen identifiziert, bei denen ursprünglich *M. intracellulare* als Auslöser diagnostiziert worden war [10].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird „*Mycobacterium indicus pranii*“ einschließlich des Isolates „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

M. indicus pranii ist eng verwandt mit *M. intracellulare*, der Infektionen beim Menschen auslösen kann und wurde auch selbst schon als Auslöser von Lungeninfektionen bei immunkompetenten Menschen identifiziert. Auch der Stamm „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 hat ein geringes pathogenes Potential, wie Tierversuche zeigen. Aus diesen Gründen wird „*M. indicus pranii*“ einschließlich des Isolates „*M. indicus pranii*“ MTCC9506 der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Literatur

1. **Saini V, Raghuvanshi S, Talwar GP, Ahmed N, Khurana JP, Hasnain SE, Tyagi AK, Tyagi AK** (2009). Polyphasic taxonomic analysis establishes *Mycobacterium indicus pranii* as a distinct species. *PLoS one*. **4**(7):e6263.
2. **Rahman SA, Singh Y, Kohli S, Ahmad J, Ehtesham NZ, Tyagi AK, Hasnain SE** (2015). Reply to "'*Mycobacterium indicus pranii*' is a strain of *Mycobacterium intracellulare*': "*M. indicus pranii*" is a distinct strain, not derived from *M. intracellulare*, and is an organism at an evolutionary transition point between a fast grower and slow grower. *MBio*. **6**(2).
3. **Alexander DC, Turenne CY** (2015). "*Mycobacterium indicus pranii*" is a strain of *Mycobacterium intracellulare*. *MBio*. **6**(2):e00013.
4. **Saxena VK, Singh US, Singh AK** (1978). Bacteriological study of a rapidly growing strain of *Mycobacterium*. *Lepr India*. **50**(4):588-96.
5. **Talwar GP, Ahmed N, Saini V** (2008). The use of the name *Mycobacterium w* for the leprosy immunotherapeutic bacillus creates confusion with *M. tuberculosis*-W (Beijing strain): a suggestion. *Infect Genet Evol*. **8**(1):100-1.
6. **Singh Y, Kohli S, Sowpati DT, Rahman SA, Tyagi AK, Hasnain SE** (2014). Gene cooption in mycobacteria and search for virulence attributes: comparative proteomic analyses of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium indicus pranii* and other mycobacteria. *Int J Med Microbiol*. **304**(5-6):742-8.
7. **Saini V, Raghuvanshi S, Khurana JP, Ahmed N, Hasnain SE, Tyagi AK, Tyagi AK** (2012). Massive gene acquisitions in *Mycobacterium indicus pranii* provide a perspective on mycobacterial evolution. *Nucleic Acids Res*. **40**(21):10832-50.

8. **Gupta A, Ahmad FJ, Ahmad F, Gupta UD, Natarajan M, Katoch VM, Bhaskar S** (2012). Protective efficacy of *Mycobacterium indicus pranii* against tuberculosis and underlying local lung immune responses in guinea pig model. *Vaccine*. **30**(43):6198-209.
9. **Gupta A, Geetha N, Mani J, Upadhyay P, Katoch VM, Natrajan M, Gupta UD, Bhaskar S** (2009). Immunogenicity and protective efficacy of "*Mycobacterium w*" against *Mycobacterium tuberculosis* in mice immunized with live versus heat-killed *M. w* by the aerosol or parenteral route. *Infect Immun*. **77**(1):223-31.
10. **Kim SY, Park HY, Jeong BH, Jeon K, Huh HJ, Ki CS, Lee NY, Han SJ, Shin SJ, Koh WJ** (2015). Molecular analysis of clinical isolates previously diagnosed as *Mycobacterium intracellulare* reveals incidental findings of "*Mycobacterium indicus pranii*" genotypes in human lung infection. *BMC Infect Dis*. **15**:406.