

Czynniki biologiczne, które mogą zostać użyte w ataku terrorystycznym.

Czynniki zdolne do replikacji	Naturalne biologicznie czynne substancje	Substancje biologiczno-mimetyczne
Bakterie i wirusy, które namnażając się w organizmie gospodarza, wywołują chorobę	Toksyny bakteryjne, trujące substancje pochodzenia roślinnego toksyny wytwarzane przez grzyby, neuropeptyd P. Substancje niszczą komórki gospodarza poprzez aktywne włączenie się w ich metabolizm	Substancje uzyskane na drodze chemicznej

Idealny czynnik

- ✓ jest tani i łatwy do wyprodukowania
- ✓ jest sprawdzony (został opracowany/wykorzystany jako broń biologiczna)
- ✓ łatwo daje się rozpylić w postaci aerozolu (cząstki nie większe niż 10 μm)
- ✓ jest odporny na działanie promieni słonecznych i wysuszenie
- ✓ wywołuje groźną lub śmiertelną chorobę
- ✓ łatwo się rozprzestrzenia; wysoce zakaźny; optymalnie przez bezpośredni kontakt
- ✓ brak skutecznej ochrony profilaktycznej lub jest ona ograniczona
- ✓ brak skutecznego leczenia

KATEGORIE wyróżnione przez CDC

Centers for Disease Control and Prevention

Kategoria A

- wirus ospy prawdziwej
- *Bacillus anthracis* (węglik)
- *Yersinia pestis* (dżuma)
- *Francisella tularensis* (tularemia)
- egzotoksyna *Clostridium botulinum* (botulina, jad kiełbasiany)
- *Filoviridae*: wirusy grączek krwotocznych - wirus Ebola, wirus Marburg
- *Arenaviridae*: wirus gorączki Lassa, wirusy krwotocznych gorączek południowo-amerykańskich - wirus Junin, Mapucho, Sabia

Kategoria B

- *Coxiella burnetii* (gorączka Q)
- bakterie z rodzaju *Brucella* (brucelozy)
- *Burkholderia mallei* (nosacizna)
- gronkowcowa enterotoksyna B
- toksyna ϵ *Clostridium perfringens*
- rycyna
- alfawirusy: wenezuelskie zaplanie mózgu

Ponadto mikroorganizmy przenoszone drogą pokarmową:

- bakterie z rodzaju *Salmonella*
- *Shigella dysenteriae*
- *Escherichia coli* O157:H7
- *Vibrio cholerae*
- *Cryptosporidium parvum*

Kategoria C

- wirus Nipah
- *Bunyaviridae*: wirus Hanta
- wirus żółtej febry
- wielooporne szczepy *Mycobacterium tuberculosis*

TOKSYNY WYTWARZANE PRZEZ BAKTERIE

Z notatnika terrorysty...

Do wykorzystania w ataku bioterrorystycznym!

- egzotoksyny *Bacillus anthracis*
- botulina - neurotoksyna *Clostridium botulinum*
- egzotoksyna gronkowcowa - enterotoksyna B
- toksyna ϵ *Clostridium perfringens*

Jak ocenić wirulencję bakterii/wirusów albo toksyczność trucizny?

ID₅₀

liczba bakterii konieczna do zakażenia 50% zwierząt
(infection dose)

dawka toksyny obezwładniająca 50% zwierząt
(incapacitating dose, podawana jest zwykle w przeliczeniu na
kg masy ciała)

ED₅₀

dawka toksyny wywołująca zatrucie u 50% zwierząt
(effective dose, podawana jest zwykle w przeliczeniu na
kg masy ciała)

LD₅₀

liczba bakterii konieczna do zabicia 50% zakażonych
zwierząt (lethal dose)

dawka toksyny konieczna do zabicia 50% eksponowanych
zwierząt (podawana jest zwykle w przeliczeniu na kg masy ciała)

!!! Wartości te różnią w zależności od drogi zakażenia/
sposobu intoksykacji/ oraz gatunku zwierząt

GRONKOWCOWA ENTEROTOKSYNA B - SEB

Z notatnika terrorysty...

Enterotoksyna B jest jedną z wielu egzotoksyn wytwarzanych przez bakterie *Staphylococcus aureus*

- ✓ wywołuje zatrucia pokarmowe
- ✓ może spowodować zatrucie drogą wziewną
 - jest stabilna w aerozolu
 - dawka ID₅₀ wynosi 0,0004 µg enterotoksyny/kg
 - dawka LD₅₀ wynosi 0,02 µg enterotoksyny/kg
- ✓ opracowana przez USA jako czynnik obezwładniający
- ✓ profilaktyka nie istnieje
- ✓ leczenie wyłącznie wspomagające

GRONKOWCOWA ENTEROTOKSYNA B - SEB

Staphylococcus aureus

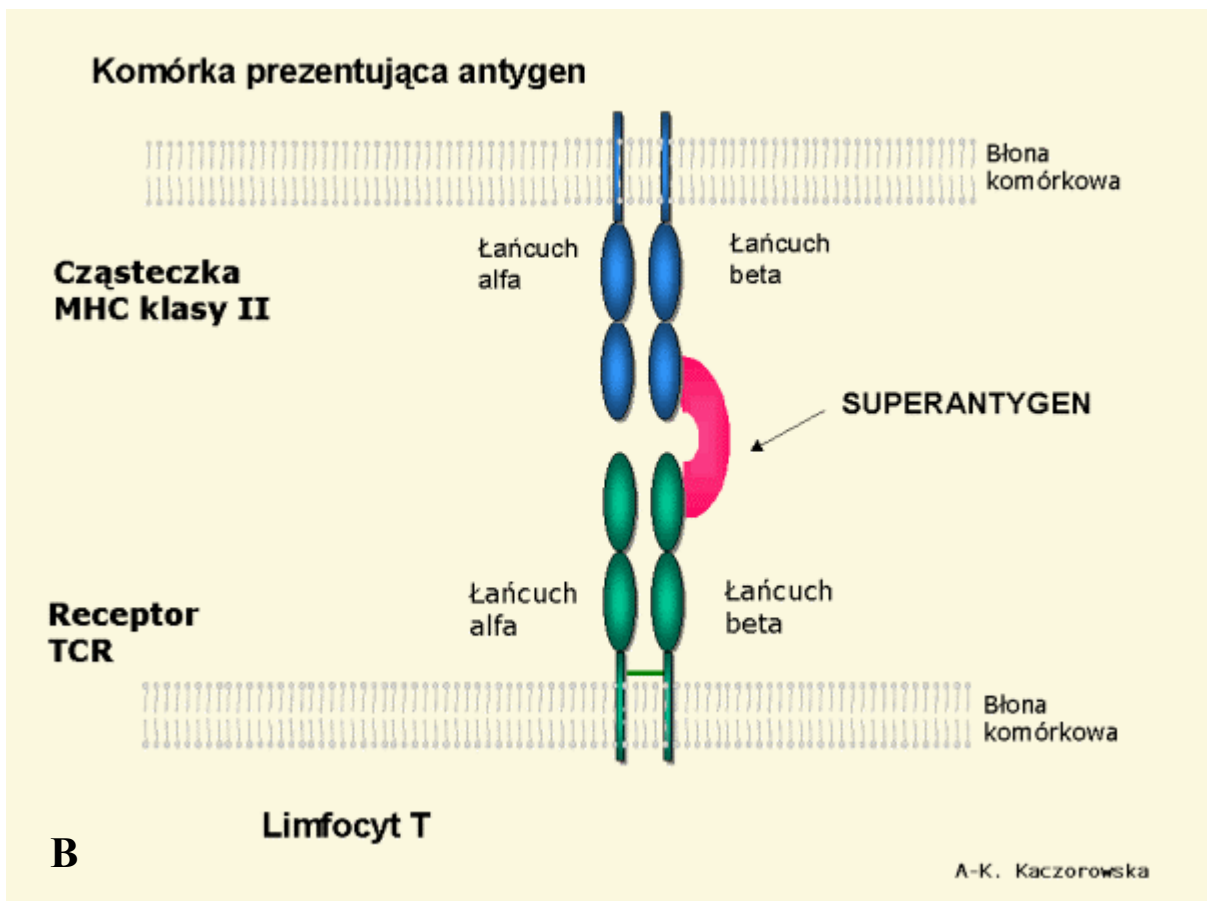
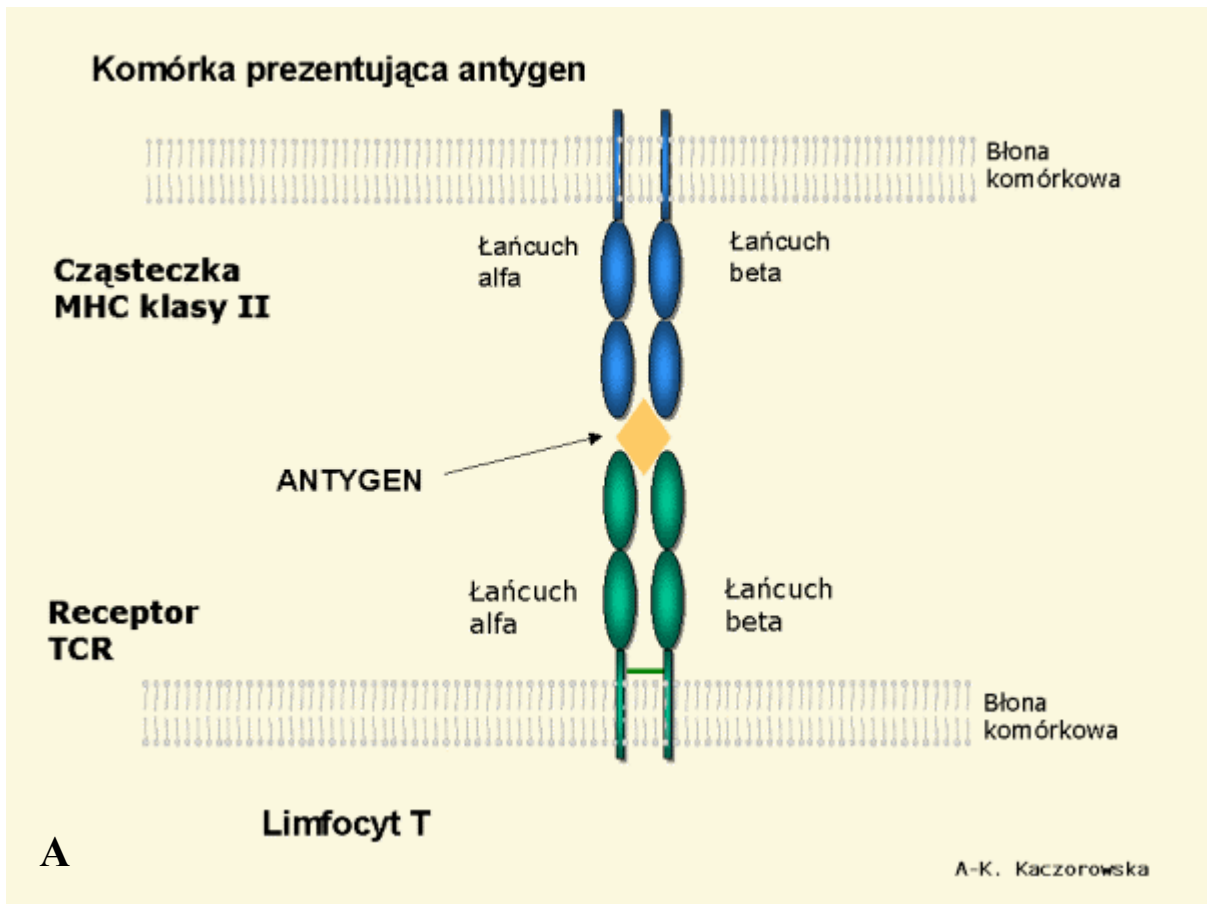
- Gram-dodatnie bakterie
- może stanowić składnik normalnej flory - skóra, jama nosowa (nosicielstwo stwierdza się u 40-50% populacji)
- wytwarza wiele egzotoksyn: enterotoksyny SE od A -E, G, H oraz TSST - 1 (Toxic shock syndrome toxin)

- do zatruc enterotoksyną B dochodzi w wyniku nie przestrzegania elementarnych zasad higieny - np. nie mycie rąk po wytarciu nosa podczas przygotowywania żywności.
- przeniesione na żywność bakterie *S. aureus*, jeśli tylko natrafiają na korzystne dla rozwoju warunki, zaczynają się namnażać
- powyżej 4°C zaczynają wytwarzać egzotoksynę - enterotoksynę B (optimum 21 do 27°C).
- zatrucie następuje po spożyciu pokarmu, w którym rozwijały się bakterie *S. aureus*
- enterotoksyna jest białkiem stabilnym termicznie, tym niemniej denaturuje ją dłuższe gotowanie (dłużej niż 30 minut). Dlatego najczęściej do zatrucia dochodzi po zjedzeniu wyrobów cukierniczych np. kremów.
- W Polsce w 2001 r. było 647 przypadków, 2000 r. - 382

Mechanizm działania toksyny

- superantygen
- nieswoiste wiązanie się z kompleksem cząsteczki MHC i receptora TCR
- wiązanie się toksyny z kompleksem MHC-TCR następuje stosunkowo szybko (*in vitro* wykazano, że wysycenie miejsc wiążących enterotoksynę następuje w czasie krótszym niż 5 minut)
- wstrząs wywołany działaniem cytokin IL-1, IL-2, TNF-alfa, IL-6

Różnica pomiędzy wiązaniem się antygeny (A) i superantygeny (B) z receptorem limfocyty T i cząsteczką MHC



**SYGNAŁ: związanie antygeny na błonie
zewnętrznej limfocyty**



**Transdukcja sygnału do wnętrza komórki
Białka transbłonowe**



**Szlaki sygnałowe w cytozolu:
fosforylacje/ defosforylacje
przekaźniki II rzędu: cAMP, cGMP i jony Ca⁺⁺ [i]**



**Sygnał przekazywany jest do jądra
komórkowego**



ZMIANA EKSPRESJI GENÓW

GRONKOWCOWA ENTEROTOKSYNA B - SEB

Objawy

- pojawiają się dość nagle
- po kilku godzinach (czas inkubacji waha się od 1 do 12 godzin).
- w przypadku zatrucia pokarmowego są to silne wymioty, nudności oraz biegunka
- symptomy zatrucia inhalacyjnego to wysoka gorączka od 39,4 do 41°C, suchy kaszel, bóle głowy i bóle mięśniowe, dreszcze i ogólne wyczerpanie, które może się utrzymywać nawet przez 5 dni.

Diagnostyka

- w przypadku ekspozycji na aerozol - obecność toksyny można wykryć w wymazie z nosa nawet po 24 godzinach - test ELISA
- PCR - gen *entB*

Leczenie

??? bierna immunizacja przy użyciu przeciwciał monoklonalnych przeciwko SEB ???

- Podanie tych przeciwciał myszom i małpom eksponowanym na śmiertelną dawkę enterotoksyny B chroni je przed śmiertelnym zatruciem.