

# Francisella tularensis

Z notatnika terrorysty...

- ✓ bakterie powszechnie dostępne  
→ istnieje naturalny rezerwuar

- ✓ bardzo zakaźna  
ID<sub>50</sub> = 10 - 50 bakterii



Texas, lato 2002

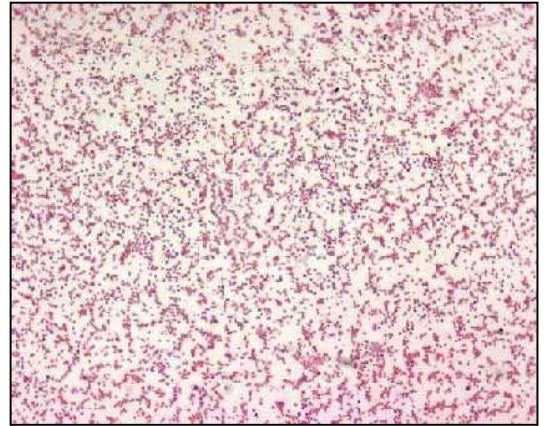
Epidemia wśród  
piesków preriowych



- ✓ testowana przez Japonię, opracowana doświadczalnie jako broń przez USA i ZSRR, podobno użyta pod Stalingradem
- ✓ profilaktyka ograniczona (istniejąca szczepionka nie chroni przed postacią wziewną)
- ✓ gdyby rozpylić 50 kg bakterii nad 5 mln miastem zachorowałyby ok. 250 tys. osób, z których ok. 19 tys. by zmarło.
- ✓ koszty socjoekonomiczne takiego ataku w USA w przeliczeniu na 100 tys. osób ≈ 5,4 mld \$
- ✓ wady:
  - bakterie wrażliwe na wysuszenie i UV
  - skuteczne leczenie antybiotykami

# Francisella tularensis

- drobna pałeczka, *coccobacillus*, G(-), nieruchliwa
- rozwija się w warunkach tlenowych
- nie wytwarza przetrwalników, przez długi czas utrzymuje się w chłodnym, wilgotnym środowisku
- nieznaną naturalny rezerwuuar? (gryzonie?, kleszcze?, pierwotniaki?)



CDC

- wymaga specjalnych podłoży zawierających cysteinę, rośnie w postaci drobnych bezbarwnych kolonii

**Uwaga ! Wysoce zakaźna - nawet w warunkach laboratoryjnych**



agar czekoladowy

- występuje w postaci kilku podgatunków

różnica - rybotypowanie (analiza 16S rRNA; dwa typy A i B), cechy biochemiczne

*F. tularensis* subsp. *tularensis* (typ A)

wysoce wirulentny, zwykle występują na obszarze Ameryki Północnej

*F. tularensis* subsp. *holarctica* dawniej *paleartica* (typ B)

łagodniejszy, rozpowszechniony w Europie i Azji, a także Ameryce Północnej

- w Polsce choroba bardzo rzadka; w 2001 r. - 0, 2000 r. odnotowano 2 przypadki
- bakterie można namnażać *in vitro* w podłożach; jednak *in vivo* są one bezwzględny pasożytem wewnątrzkomórkowym makrofagów, które roznoszą je do węzłów limfatycznych
- zdolne są także do namnażania się w komórkach pierwotniaków

# Francisella tularensis

*In vivo* bakterie *F. tularensis* są pasożytem wewnątrzkomórkowym



*F. tularensis* dostaje się do wnętrza makrofagów, nie wywołując wybuchu tlenowego; bakteryjna kwaśna fosfataza AcpA hamuje wybuch tlenowy.

Inne bakterie namnażające się wewnątrz komórek:

*Mycobacterium*, *Legionella*

***F. tularensis* wewnątrz komórek mysiego makrofaga linii J774 (a) i pierwotniaka *Acanthamoeba castellanii* (b) .**

Photo courtesy of Vladimir Baranov, Department of Clinical Microbiology, Immunology, Ume University. Zdjęcia mikroskopii elektronowej opublikowane w Trends in Microbiology 11, 2003

## • mechanizm patogenezы słabo poznany

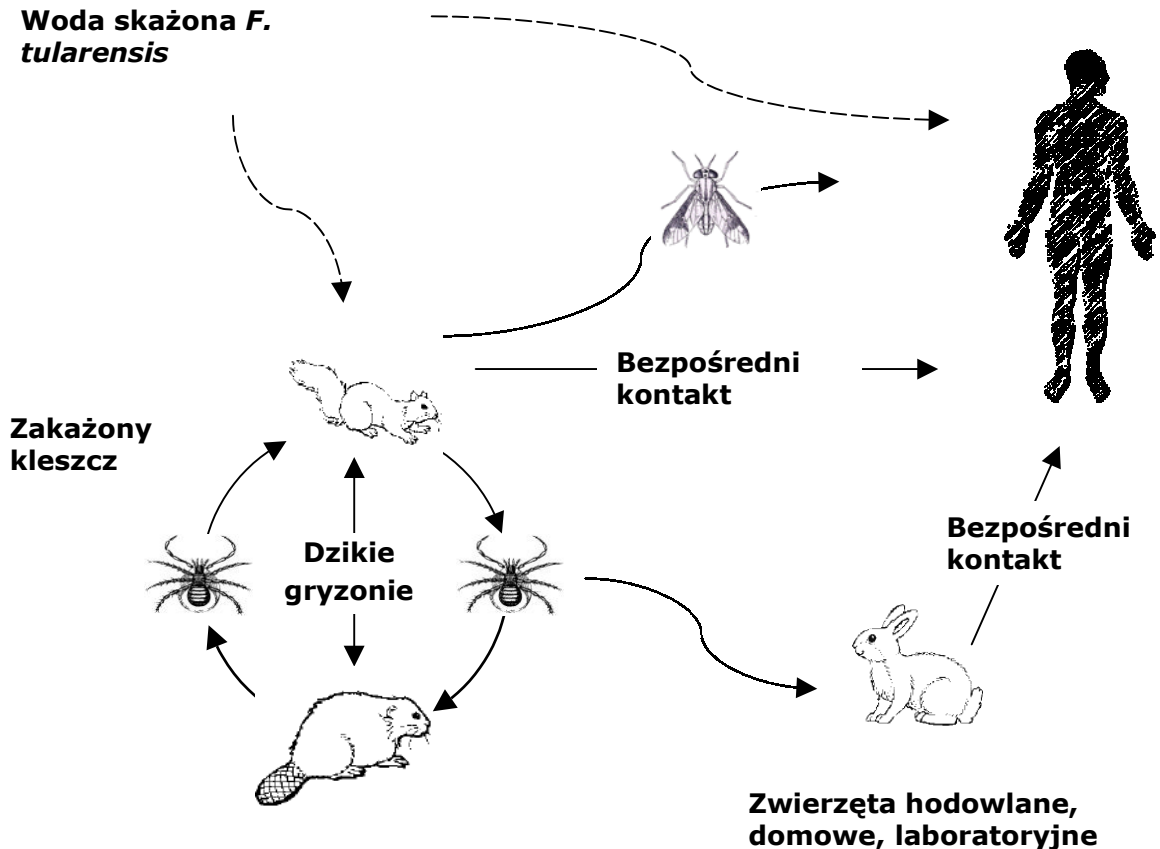
- otoczka chroni przed działaniem białek układu dopełniacza
- LPS o unikatowej strukturze; nie stymuluje syntezy IL-1; wykazuje zmienność fazową, co wpływa na zdolność indukcji syntezy NO przez komórki gospodarza
- bakteryjne białko o masie 23 kDa hamuje wydzielanie IL-1 oraz TNF $\alpha$  przez mysie makrofagi poprzez blokowanie szlaków sygnałowych, w których uczestniczą receptory TLR (Toll-like receptors) oraz czynniki NF $\kappa$ B, p38, c-Jun
- nie wykryto żadnej toksyny wytwarzanej przez *F. tularensis*
- analiza genomu *F. tularensis* nie wykazała obecności genów homologicznych do genów innych bakterii patogennych, których produkty uczestniczą w sekrecji III lub IV typu

# Francisella tularensis

## Drogi transmisji

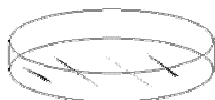
tularemia - gorączka królików

kontakt z chorym zwierzęciem, sprawianie skór, niedogotowane mięso, zatarcie oka



III miejsce pod względem zakażeń laboratoryjnych

**Materiał kliniczny pobrany od osoby chorej/ zmarłej na tularemię**



**Płytki Petriego z bakteriami *F. tularensis***



**PROCEDURY BEZPIECZEŃSTWA BIOLOGICZNEGO !**

# Francisella tularensis

## Objawy:

- w zależności od postaci
- w przypadku rozpylenia bakterii najbardziej prawdopodobna postać płucna i durowa tularemii
- czas inkubacji od 1-14 dni
- symptomy pojawiają się zwykle po 3-5 dniach, nagle; gorączka, bóle głowy i gardła, suchy kaszel, złe samopoczucie
- może być mylona z grypą lub atypowymi zapaleniami płuc (*Legionella*, *Mycoplasma*), pneumokokowym zapaleniem płuc
- postać płucna ma łagodniejszy przebieg niż wziewna postać wąglika lub dżuma płucna, rzadziej prowadzi do śmierci (30% nie leczonych przypadków, < 10% leczonych)

## Jak zdiagnozować?

- testy serologiczne - wykrywają przeciwciała skierowane przeciw *F. tularensis*, które pojawiają się w ustroju ok.. 2 tyg. od momentu zakażenia

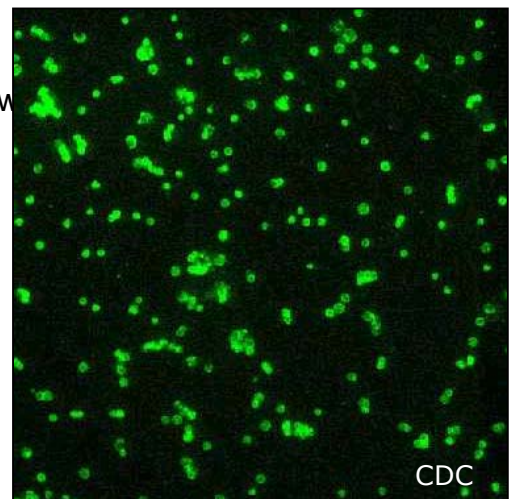
test aglutynacji , test ELISA , test bezpośredniej immunofluorescencji

- hodowla - bakterie można wyizolować z popłuczyn gardła, płwociny, aspiratu treści żołądkowej, rzadko z krwi,

rosną bardzo wolno, płytki trzeba trzymać do 10 dni

- PCR

amplifikacja genów: kodującego 16S rRNA, *tu14* (koduje lipoproteid błony zewnętrznej); *fopA* (koduje białko błony zewnętrznej)



*F. tularensis* w płwocinie chorego


# Francisella tularensis

## Leczenie

### ANTYBIOTYKI

- skuteczna jest streptomycyna - lek z wyboru, gentamycyna (u kobiet w ciąży)
- chloramfenikol, i tetracyklina (bakteriostatyczne - nawroty choroby)
- doksycyklina, ciprofloksacyna

## Szczepionka

- martwe bakterie - nie chroni przed postacią wziewną
- atenuowana - LVS - szczepieni są pracownicy laboratoriów - ma być udoskonalona
- bierna - przeciwciała monoklonalne 
- odporność związana jest z odpowiedzią typu komórkowego;  
podanie przeciwciał nie chroniło przed tularemią myszy z upośledzoną odpowiedzią komórkową

## Jeśli nastąpił atak ....

- szkodliwość aerozolu zależy w dużej mierze od warunków atmosferycznych
- dekontaminacja - woda z mydłem - w przypadku ciała (prysznic !!!), powierzchnie należy zdezynfekować 10% roztworem podchlorynu, a następnie 70% etanolem
- chorzy, nawet na postać płucną nie są zakaźni (!!!) lecz wymagają opieki medycznej (czasem długotrwałej)
- w przypadku wiadomej ekspozycji - leczenie antybiotykami: doksycyklina lub ciprofloksacyna
- wszyscy potencjalnie eksponowani muszą być pod obserwacją - czekamy na pojawienie się gorączki → wówczas antybiotyki
- szczepienie nie ma sensu → krótki czas inkubacji choroby w stosunku do czasu wytworzenia przeciwciał odpornościowych