

## Empfehlung der ZKBS zur Einstufung von *Francisella tularensis* ssp. *novicida* als Spender- oder Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

### Allgemeines

*Francisella tularensis* ssp. *novicida* ist ein Gram-negatives  $\gamma$ -Proteobakterium aus der Familie der *Francisellaceae*. Es wurde früher als eigene Spezies betrachtet, jedoch aufgrund von Erkenntnissen aus Experimenten zur DNA-DNA-Hybridisierung und der großen Ähnlichkeit der Genomsequenzen der Spezies *Francisella tularensis* als Subspezies zugeordnet [1]. Die Einordnung ist dabei nicht unumstritten, da sich *F. tularensis* ssp. *novicida* in seiner Virulenz und den bevorzugten Habitaten deutlich von *F. tularensis* ssp. *tularensis* unterscheidet [2 - 4].

*F. tularensis* ssp. *novicida* kann aus Salz- und Brackwasser sowie Boden isoliert werden [5 - 7]. In Wildtieren wurde es bisher nicht nachgewiesen.

Beim Menschen ist es sehr selten als Krankheitserreger in Erscheinung getreten. Bis 2017 wurden weltweit insgesamt zwölf Fälle in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, wobei die Mehrzahl der Erkrankten immunsupprimiert war [2]. Die Erkrankung äußerte sich in Lymphadenopathie, Bakteriämie, Fieber und Pyomyositis [8]. Als Infektionsweg wurden das Einatmen von Wasser bei Badeunfällen, bei denen die Patienten fast ertrunken waren, sowie der Konsum von kontaminierten Eiswürfeln identifiziert [8; 9].

Im Tierversuch wurde gezeigt, dass die LD<sub>50</sub> bei intranasaler Infektion von Mäusen mit 10 colony forming units (CFU) sehr niedrig ist [10]. Auch die subkutane Infektion mit 50 CFU kann tödlich für Mäuse und Kaninchen sein [6]. Bei Ratten lag die LD<sub>50</sub> dagegen mit  $5 \times 10^6$  CFU (intratracheale Infektion) deutlich höher [11].

*F. tularensis* ssp. *novicida* kann Makrophagen infizieren und intrazellulär überleben. Zur Modulation der zellulären Immunabwehr nutzt *F. tularensis* ssp. *novicida* andere molekulare Mechanismen als *F. tularensis* ssp. *tularensis*. *F. tularensis* ssp. *novicida* ist dabei jedoch weniger erfolgreich, so dass geringere intrazelluläre Titer als bei *F. tularensis* ssp. *tularensis* erreicht werden (zusammengefasst in [9]). Die Pathogenität von *F. tularensis* ssp. *novicida* wird von der *Francisella pathogenicity island* (FPI) vermittelt, die Gene eines Typ-VI-Sekretionssystems sowie der durch dieses sezernierten Effektoren beinhaltet. Im Gegensatz zu *F. tularensis* ssp. *tularensis* weist das Genom von *F. tularensis* ssp. *novicida* nur eine statt zwei Kopien der FPI auf [12].

*F. tularensis* ssp. *tularensis* wird in der Liste der Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten gemäß § 5 GenTSV der Risikogruppe 3 und *F. tularensis* ssp. *holarctica* sowie *F. tularensis* ssp. *mediasiatica* der Risikogruppe 2 zugeordnet. In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 466 „Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen“ wird *Francisella tularensis* ssp. *novicida* der Risikogruppe 2 zugeordnet [13].

### Empfehlung

Gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird *Francisella tularensis* ssp. *novicida* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

## Begründung

Bei *F. tularensis* ssp. *novicida* handelt es sich um ein Bakterium mit einem geringen pathogenen Potential. Einzelne Erkrankungsfälle von immunsupprimierten und -kompetenten Menschen wurden beobachtet.

## Literatur

1. **Huber B, Escudero R, Busse HJ, Seibold E, Scholz HC, Anda P, Kämpfer P, Splettstoesser WD** (2010). Description of *Francisella hispaniensis* sp. nov., isolated from human blood, reclassification of *Francisella novicida* (Larson et al. 1955) Olsufiev et al. 1959 as *Francisella tularensis* subsp. *novicida* comb. nov. and emended description of the genus *Francisella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* **60**(8):1887-96.
2. **Kingry LC, Petersen JM** (2014). Comparative review of *Francisella tularensis* and *Francisella novicida*. *Front Cell Infect Microbiol.* **4**:35.
3. **Busse HJ, Huber B, Anda P, Escudero R, Scholz HC, Seibold E, Splettstoesser WD, Kämpfer P** (2010). Objections to the transfer of *Francisella novicida* to the subspecies rank of *Francisella tularensis* – response to Johansson et al. *Int J Syst Evol Microbiol.* **60**(8):1718-20.
4. **Johansson A, Celli J, Conlan W, Elkins KL, Forsman M, Keim PS, Larsson P, Manoil C, Nano FE, Petersen JM, Sjöstedt A** (2010). Objections to the transfer of *Francisella novicida* to the subspecies rank of *Francisella tularensis*. *Int J Syst Evol Microbiol.* **60**(8):1717-8.
5. **Whitehouse CA, Kesterson KE, Duncan DD, Eshoo MW, Wolcott M** (2012). Identification and characterization of *Francisella* species from natural warm springs in Utah, USA. *Lett Appl Microbiol.* **54**(4):313-24.
6. **Larson CL, Wicht W, Jellison WL** (1955). A new organism resembling *P. tularensis* isolated from water. *Pub Health Rep.* **70**(3):253.
7. **Kuske CR, Barns SM, Grow CC, Merrill L, Dunbar J** (2006). Environmental survey for four pathogenic bacteria and closely related species using phylogenetic and functional genes. *J Forens Sci.* **51**(3):548-58.
8. **Brett ME, Respicio-Kingry LB, Yendell S, Ratard R, Hand J, Balsamo G, Scott-Waldron C, O'neal C, Kidwell D, Yockey B** (2014). Outbreak of *Francisella novicida* bacteremia among inmates at a Louisiana Correctional Facility. *Clin Infect Dis.* **59**(6):826-33.
9. **Brett M, Doppalapudi A, Respicio-Kingry LB, Myers D, Husband B, Pollard K, Mead P, Petersen JM, Whitener CJ** (2012). *Francisella novicida* bacteremia after a near-drowning accident. *J Clin Microbiol.* **50**(8):2826-9.
10. **Lauriano CM, Barker JR, Yoon SS, Nano FE, Arulanandam BP, Hassett DJ, Klose KE** (2004). MglA regulates transcription of virulence factors necessary for *Francisella tularensis* intraamoebae and intramacrophage survival. *Proc Natl Acad Sci USA.* **101**(12):4246-9.
11. **Ray HJ, Chu P, Wu TH, Lyons CR, Murthy AK, Guentzel MN, Klose KE, Arulanandam BP** (2010). The Fischer 344 rat reflects human susceptibility to *Francisella* pulmonary challenge and provides a new platform for virulence and protection studies. *PloS one.* **5**(4):e9952.
12. **Nano FE, Schmerk C** (2007). The *Francisella* pathogenicity island. *Ann NY Acad Sci.* **1105**(1):122-37.
13. **TRBA** (2016). Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen (TRBA 466). <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-466.html>. 18-5-2016.