

Shigatoksyczne *E. coli* – aktualny stan wiedzy

MARCIN WEINER, JACEK OSEK*

Zakład Mikrobiologii, *Zakład Higieny Żywności Pochodzenia Zwierzęcego Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Weiner M., Osek J.

Shiga toxin-producing *E. coli* – the actual state of knowledge

Summary

For the last 25 years, Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) has been a serious cause of human diseases, responsible for the progression of hemorrhagic colitis (HC), hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Cattle and other ruminants are the main reservoirs of these bacteria. The infections are mainly associated with strains belonging to serogroups O157, O26, O103, O111 and O113. The main source of the bacteria is contaminated food of animal origin (especially beef) but water and person-to-person transmission may play a significant role in human infections. Large outbreaks connected to STEC can affect many people causing serious morbidity and mortality, making this bacteria one of the most significant food-borne pathogens. In this paper several plasmid and chromosomal genes responsible for the expression of important virulence determinants of STEC have been described. Among them, Shiga toxin (Stx) encoded by the *stx* genes is the best characterized pathogenic marker. This review should improve the knowledge of STEC and the function of the virulence markers described, but further studies are needed to evaluate the role of STEC genes in e.g. apoptosis or quorum sensing processes.

Keywords: STEC, genes

Shigatoksyczne *Escherichia coli* (Shigatoxigenic *E. coli*; STEC) zostały po raz pierwszy zidentyfikowane jako groźny czynnik zakażeń pokarmowych u ludzi w 1982 r. Riley i wsp. (25) odkryli wtedy, że przyczyną krwawej biegunki, która wystąpiła po spożyciu hamburgerów wołowych w USA, był szczep *E. coli* O157:H7, cechujący się właściwościami toksycznymi określonymi mianem „efektu cytotatycznego” *in vitro* w stosunku do komórek linii Vero. W równoległe prowadzonych badaniach w Kanadzie stwierdzono, że przyczyną hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS) u hospitalizowanego pacjenta była cytotoxyna produkowana przez szczepy *E. coli*, cechująca się, podobnie jak w przypadku szczepu amerykańskiego, analogicznymi właściwościami *in vitro* (22). Toksynę tę określono werotoksyną (verotoxin, VT), a grupę drobnoustrojów ją wytwarzających jako werotoksyczne *E. coli* (verotoxigenic *E. coli*, VTEC). Z uwagi na to, że przeciwciała anty-*Shigella dysenteriae* posiadają właściwości neutralizujące toksynę VT, czynnik ten zaczęto określać również nazwą toksyna Shiga (Shiga toxin, Stx lub Shiga-like toxin, SLT) a szczepy je wytwarzające shigatoksycznymi *E. coli* (STEC). W 2001 r. przedstawiono pełną sekwencję genomu *E. coli* O157:H7 (szczep EDL933), liczącą 5 528 445 par zasad, w obrębie której znajduje się 5453 genów kodujących 5324 białka (11). Mimo znaczącego postępu badań poznano funkcję jedynie około 5%

z tych genów, a mechanizmy regulujące przyleganie STEC do komórek, procesy zapalne i autoimmunologiczne, rolę w apoptozie oraz zjawisku „quorum sensing” pozostają bardzo często w kwestii hipotez i są przedmiotem ciągle prowadzonych badań (5).

Występowanie STEC

Dotychczas stwierdzono ponad 400 serotypów *E. coli* zaliczonych do grupy STEC, przy czym około 100 z nich izolowano z przypadków chorobowych u ludzi. Szczepy te mogą różnić się właściwościami biochemicznymi, fenotypowymi oraz genotypowymi, ale ich cechą wspólną jest zdolność wytwarzania toksyny Shiga.

Naturalnym rezerwuarem szczepów STEC są przeżuwacze, będące nosicielami i siewcami tych bakterii. Zjawisko to jest krótkotrwałe i wynosi około 1 miesiąca, ale bakterie mogą utrzymywać się w środowisku przez długi czas (od kilku tygodni do kilkunastu miesięcy) i tym samym stanowić potencjalne zagrożenie dla zdrowia i życia człowieka. STEC izolowane były również od koni, psów, kotów, jeleni i ptaków (drób, jaskółki i mewy) (13).

Od czasu, kiedy zanotowano pierwsze przypadki zakażeń ludzi drobnoustrojami STEC, stwierdzono szereg epidemicznych i sporadycznych infekcji wywołanych różnymi ich serotypami, przede wszystkim O157:H7. Najbardziej masowe zakażenie odnotowa-

no w Japonii w 1996 r., które dotyczyło 8576 osób, z czego 606 hospitalizowano. W Europie największe i najbardziej tragiczne zachorowanie zanotowano w Szkocji w 1996 r. Objęło ono 501 osób, zakażonych po spożyciu wołowiny zanieczyszczonej *E. coli* serotypu O157:H7. Efektem epidemii był rozwój hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS) u 27 osób, w konsekwencji którego 20 zmarło. Inne, szeroko opisane masowe zatrucie po spożyciu żywności zawierającej STEC miało miejsce w Kanadzie w 1991 r. i dotyczyło 521 osób. W USA w 1992 r. po wypiciu wody zanieczyszczonej bakteriami zachorowały 243 osoby, a 4 zmarły. W Australii w 1995 r., po zjedzeniu żywności zawierającej *E. coli* O113:H21, infekcji uległo ponad 100 osób.

W USA stwierdza się rocznie ok. 80 masowych zakażeń bakteriami STEC, a liczba sporadycznych przypadków zachorowań obejmuje ok. 20 000 osób. W kraju tym dominującym serotypem izolowanym z żywności pochodzenia zwierzęcego (mięso, mleko) jest O157:H7 (23). Natomiast w Europie, za najbardziej istotny czynnik zakażeń na tle STEC uważa się szczepy grup serologicznych O26, O103, O111, O113 i O145 oraz, podobnie jak w USA, *E. coli* O157 (5). Według Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), w 2004 r. liczba zakażeń ludzi shigatoksynicznymi *E. coli* była na 4 miejscu, po pałeczkach z rodzaju *Salmonella*, *Campylobacter* oraz *Yersinia*. W 17 państwach członkowskich oraz w Norwegii wykazano 4143 przypadki zakażeń ludzi bakteriami STEC, najwięcej w Czechach, Niemczech, Wielkiej Brytanii i Danii (odpowiednio 1743, 903, 898 oraz 163 osoby). W Polsce odnotowano 81 potwierdzonych zachorowań. Z raportu EFSA (9) wynika też, że żywność w kierunku STEC zbadano w 18 krajach UE i Norwegii, i stwierdzono około 1% wyników dodatnich (na 41 929 próbek). Najwięcej z nich dotyczyło surowego mięsa wołowego we Włoszech (38,2%), Polsce (8,3%) oraz w Hiszpanii (4,0%). Ponadto bakterie te wykazano w mleku surowym (w Niemczech 2,4%) i przetworach mlecznych (w Grecji 3,1%, Portugalii 2,0% i we Włoszech 0,5%), produktach rybnych (w Hiszpanii 6,9% i we Włoszech 3,1%) oraz wieprzowinie (w Portugalii 5,4%, Irlandii 1,8% oraz Hiszpanii 1,1%).

Transmisja STEC

Szczepy STEC mogą dostać się do łańcucha pokarmowego ludzi najczęściej po spożyciu surowego lub nieodpowiednio przetworzonego termicznie mięsa wołowego, zanieczyszczonego bakteriami podczas uboju i obróbki poubojowej tuszy, jak również nie pasteryzowanego mleka (9). Obserwowano również zachorowania ludzi po spożyciu prawidłowo przygotowanej (poddanej obróbce termicznej) wołowiny, mleka lub jego przetworów po pasteryzacji, co związane było z wtórnym skażeniem gotowych produktów spożywczych szczepami STEC (5). Elementem trans-

misji patogennych szczepów STEC mogą być też warzywa i owoce zanieczyszczone kałem bydlęcym lub owczym.

Ważnym ogniwem łańcucha epidemiologicznego są też bezpośrednie kontakty człowiek–człowiek (przedszkola, szkoły, domy opieki) (19). Możliwe są też zakażenia będące efektem kontaktów dzieci ze zwierzętami będącymi nosicielami bakterii STEC, co ma miejsce głównie w gospodarstwach rolnych o charakterze edukacyjnym. Przypadki takie notowano w Japonii, Niemczech i Wielkiej Brytanii (7).

Woda również może być źródłem zakażeń szczepami STEC. Stwierdzono rozwój zachorowań po spożyciu zanieczyszczonej tymi drobnoustrojami wody spożywczej, jak również na skutek kontaktu z wodą jezior i basenów kąpielowych. Wykazano również aerogenną drogę infekcji, która miała miejsce w USA i dotyczyła 23 osób (30).

Genotypowe markery patogenności STEC

Szczepy STEC zawierają geny kodujące czynniki chorobotwórczości, zarówno zlokalizowane w obrębie chromosomu, jak i plazmidów, których produkty odgrywają szereg funkcji w patogenezie infekcji na tle tych bakterii. Należą do nich substancje toksyczne, elementy biorące udział w adhezji bakterii do komórek nabłonkowych oraz markery wpływające na regulację czynników kolonizacyjnych. Najważniejszym elementem patogenności szczepów STEC jest kodowana przez gen *stx* toksyna Shiga (Stx), występująca w dwóch podstawowych odmianach: Stx1 oraz Stx2, różniących się między sobą składem aminokwasowym, strukturą antygenową i aktywnością biologiczną. Shigatoksyniczne szczepy *E. coli* mogą wytwarzać tylko Stx1, tylko Stx2 lub też obie toksyny równocześnie. Toksynę Shiga ze względu na budowę zalicza się do grupy toksyn AB5, składających się z jednej, aktywnej biologicznie podjednostki A o masie 32 kDa, oraz 5 podjednostek B o masie 7,7 kDa każda. Stx1 jest praktycznie identyczna (99% homologii na poziomie DNA) z toksyną Shiga wytwarzaną przez szczepy *Shigella dysenteriae* 1, natomiast Stx2 wykazuje z nią tylko 55% pokrewieństwa aminokwasowego na poziomie podjednostki A i 57% w sekwencji podjednostek B. Szczepy STEC wytwarzające wyłącznie toksynę Stx2 są bardziej patogenne od tych, które uwalniają toksynę Stx1, co wynika ze zwiększonej transkrypcji Stx2 *in vivo* w porównaniu z Stx1, której synteza zależna jest od jonów żelaza obecnych zwykle w niewystarczającej ilości w środowisku przewodu pokarmowego. Toksyna Stx1 uznawana była za jednorodną, dopiero w ostatnich latach odkryto jej dwa nowe warianty, Stx1c oraz Stx1d, a różnice między nimi dotyczą zaledwie kilku aminokwasów i nie mają klinicznego znaczenia. Z kolei odmiana Stx2 występuje w kilku wariantach, oznaczonych jako Stx2c, Stx2d, Stx2f, Stx2g i Stx2e (5), różniących się toksycznością w odniesieniu do poszczególnych linii komórkowych

in vitro. Pomimo że wszystkie są cytotoksyczne dla komórek Vero, to w przypadku linii HeLa wyraźny efekt cytopatyczny wykazują wyłącznie odmiany podstawowe Stx1 oraz Stx2. Toksyny Stx2c oraz Stx2d są 100-krotnie, a odmiany Stx2e oraz Stx2f 10 000-krotnie mniej toksyczne. Odwrotną zależność obserwuje się w odniesieniu do linii komórkowej MDBK, gdzie najbardziej cytotoksyczne są odmiany Stx2e i Stx2f. Wynika to, między innymi, z powinowactwa poszczególnych Stx do odmiennych receptorów molekularnych: Stx2f i Stx2e przyczepia się do struktur GB4, występujących głównie u świń i ptaków, natomiast pozostałe odmiany toksyny Stx wykazują powinowactwo do receptorów GB3. Z drugiej strony, pewne doniesienia wskazują, że szczepy STEC produkujące toksynę Stx2e i uważane dotychczas za patogenne wyłącznie dla świń, izolowane były również z przypadków chorobowych u ludzi (5).

Po przełamaniu bariery nabłonkowej Stx dostaje się do krwiobiegu i podjednostką B swoiście łączy z receptorem GB3, a następnie drogą endocytozy wnika do wnętrza komórki gospodarza. Toksyna Shiga może wiązać się, między innymi, z limfocytami B, monocytami oraz lipoproteinami i być przenoszona z jelit do odległych tkanek i narządów, np. mózgu, wywołując tam ogólnonarządowe zmiany chorobowe. Po wnikięciu do komórki następuje rozdzielanie się toksyny na podjednostki A i B, a następnie podjednostka A rozpada się na dwa fragmenty oznaczone jako A1 i A2. Uwolniona w ten sposób cząstka A1 łączy się z podjednostką 60S rybosomu i dzięki właściwościom proteolitycznym, usuwa adeninę z łańcucha 28S rRNA komórki eukariotycznej, a przez to blokuje syntezę białka. Prowadzi to do zaburzeń funkcji komórki, a następnie całkowitej jej degradacji (1). Według niektórych doniesień, toksyna Stx bierze również udział w apoptozie komórek eukariotycznych (6).

Do grupy chromosomalnych czynników patogenności STEC zalicza się również markery zlokalizowane w odcinku DNA o masie 35-43 kDa, określonym terminem „locus of enterocyte effacement” (LEE). Ten fragment DNA nie występuje u normalnej flory jelitowej *E. coli* i dlatego został nazwany „wyspą patogenności” (pathogenicity island). LEE charakteryzuje się stosunkowo niską zawartością cytozyny (C) i guaniny (G), wynoszącą 38,3%, podczas gdy dla całego chromosomu *E. coli* odsetek C+G jest w granicach 50,8%. Wynika to z horyzontalnego transferu LEE do szczepów grupy STEC od bakterii innych rodzajów niż *Escherichia* (10). Do wspomnianych markerów wyspy LEE zalicza się geny *eaeA*, *tir* oraz odcinki DNA kodujące białka regulatorowe. Intymina, determinowana przez gen *eaeA*, jest najważniejszym czynnikiem patogenności determinowanym w odcinku LEE. Występuje w szeregu wariantach (do chwili obecnej znanych jest 15), określanymi literami alfabetu greckiego (α - ξ). Klinicznie najważniejsze znaczenie mają odmiany oznaczone jako α , β , γ oraz ε . U STEC występuje

przede wszystkim intymina γ , zwłaszcza u grup serologicznych O157, O111, O145 oraz O113. Natomiast odmianę ε stwierdzono u *E. coli* O103 oraz O121, podczas gdy intyminę β wykazano u szczepów STEC grupy O26. Produkt genu *eaeA* warunkuje przyczepność *E. coli* do nabłonka jelitowego oraz odpowiada za wystąpienie szeregu zmian histopatologicznych określanych jako „Attaching-effacing”, (A-E). Zalicza się do nich zanik rąbka szczoteczki enterocytów, zaburzenia w transporcie wapnia oraz nagromadzenie białka aktyny, co w końcowym efekcie prowadzi do destrukcji komórek (5).

Produkt chromosomalnego genu *rfbO157* – lipopolisacharyd LPS O157 jest markerem świadczącym o przynależności *E. coli* do grupy serologicznej O157. Z drugiej strony wykazano, że LPS O157, jak również inne LPS kodowane przez *rfbE*, zwiększają efekt cytopatyczny Stx w odniesieniu do komórek śródbłonka naczyń krwionośnych. Ponadto mogą być czynnikami regulującymi proces zapalny w przypadku zakażenia ludzi szczepami STEC (21).

Oprócz wspomnianych wyżej markerów chorobowości, u bakterii grupy STEC opisano również produkty genów *iha*, *efa1* oraz *lpfA*, których rola w patogenezie zakażeń u ludzi nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Białko *Iha*, kodowane przez gen *iha*, wykazuje homologię do *IrgA*, proteiny o masie 67 kDa występującej u *Vibrio cholerae*. Czynnikiem ten bierze udział w przyleganiu *E. coli* O157:H7 do komórek linii HeLa (27). U większości STEC nie-O157 stwierdza się geny *efa1/lifA*, zlokalizowane w wyspie patogenności oznaczonej jako PAI O#122 (17). Produkty genów *efa1/lifA* zbliżone są właściwościami do czynnika determinowanego przez gen *toxB*, obecnego w materiale genetycznym plazmidu. Cechują się dużą masą wynoszącą 365 kDa i biorą udział w przyleganiu STEC do komórek linii CHO. Tarr i wsp. (27) postawili hipotezę, że nie są one *sensu stricto* adhezynami, ale czynnikami wspomagającymi ekspresję innych markerów adhezyjnych u laboratoryjnych szczepów *E. coli*. Inni autorzy sugerują ich istotną rolę w immunosupresji gospodarza i sprzyjaniu utrzymywaniu się zakażeń (17).

W adhezji STEC do komórek nabłonka jelitowego dużą rolę mogą pełnić fimbrie LPF stwierdzone po raz pierwszy u bakterii z rodzaju *Salmonella*, a u pałeczek *E. coli* opisane szczegółowo w ostatnich latach. Toma i wsp. (29) odkryli nowe czynniki adhezyjne kodowane przez geny *lpfA*_{O157/O1-141} jak też *lpfA*_{O157/O1-154} związane z grupą serologiczną O157, zarówno u szczepów *E. coli* O157:H7, jak też u O157:H-. Z kolei Doughty i wsp. (8) opisali gen *lpfA*_{O113} kodujący fimbrie adhezyjne *E. coli* O113, jednocześnie sugerując, że zarówno *lpfA*_{O113}, *lpfA*_{O157/O1-141} oraz *lpfA*_{O157/O1-154} znajdują się na tym samym odcinku DNA. Osek i wsp. (22) wykazali zależność pomiędzy fimbriami *lpfA*_{O113} a brakiem genu kodującego intyminę u szczepów Stx2e-dodatnich wyizolowanych od świń.

Plazmidowe markery patogenności szczepów STEC występują głównie w plazmidzie pO157 o masie 60 MDa, zawierającym w granicach 93,6-104 tysięcy par zasad (kb) i stwierdzonym u wszystkich *E. coli* O157:H7 oraz wielu innych serotypów. Zawarte są w nim m.in. geny ehlyA, katP, toxB oraz inne, kodujące ok. 35 białek o różnych funkcjach. Za ekspresję enterohemolizyny (Ehx) odpowiedzialny jest fragment DNA w postaci genu ehlyA o wielkości 3,4 kb (18). Beutin i wsp. (3) stwierdzili, że blisko 100% szczepów *E. coli* grupy O157 po 18 h inkubacji posiadało zdolność wytwarzania wąskiej strefy hemolizy β na agarze zawierającym płukane krwinki owcze. Izolaty takie równocześnie nie były hemolityczne po wzroście na standardowych pożywkach agarowych zawierających krew. W przeciwieństwie do hemolizyny α powszechnie wytwarzanej przez inne niż STEC *E. coli*, enterohemolizyna jest czynnikiem uwalnianym tylko w niewielkim stopniu pozakomórkowo i dlatego wytwarzana przez szczepy ehlyA-dodatnie strefa hemolizy jest bardzo mała. Marker ehlyA występuje też w szeregu (22-88%) szczepów STEC innych niż O157 grup serologicznych, izolowanych z przypadków zakażeń u ludzi (5). Badania na poziomie molekularnym pozwoliły stwierdzić, że operon ehlyA składa się z czterech otwartych ramek odczytu (open reading frames, ORF), oznaczonych A, B, C i D, które wykazują 62% homologii nukleotydowej z operonem hemolizyny α *E. coli* oraz operonami cytolizyn grupy RTX (repeats in toxins) szczepów *E. coli* odpowiedzialnych za infekcje pozajelitowe, np. układu moczowego (2). Ze względu na to, że Ehx należy do wspomnianej grupy białek RTX, posiadających zdolność tworzenia w błonach komórkowych por o średnicy ok. 2,6 nm, uważa się, że głównym miejscem jej oddziaływania są krwinki czerwone, które ulegając lizie, uwalniają hemoglobinę i hem, wpływające dodatnio (poprzez obecność jonów żelaza) na wzrost i namnażanie się bakterii *E. coli* O157. W przypadku innych niż O157 STEC, rola tej hemolizyny w patogenezie schorzeń nie została dokładnie wyjaśniona (3).

W 1996 r. Brunder i wsp. (4) opisali obecność w plazmidzie pO157 genu o wielkości 2,2 kb, który oznaczyli jako katP (P od plazmid), celem odróżnienia go od innych katalaz *E. coli* – KatG i KatE, kodowanych przez materiał genetyczny chromosomu. Gen ten determinuje wytwarzanie przez *E. coli* O157 enzymu o podwójnej aktywności – katalazy i peroksydazy (KatP). Stwierdzono, że KatP posiada zdolność przemieszczania się przez błony komórkowe, jednak rola tego białka w patogenezie schorzeń wywołanych szczepami STEC nie jest ustalona (5).

Produkt innego genu plazmidowego – toxB, białko ToxB, bierze udział w kolonizacji nabłonka jelitowego gospodarza, wpływając na system wydzielniczy typu III oraz działa hamująco na odpowiedź immunologiczną typu komórkowego (20).

W 2001 r. Paton i wsp. (24) odkryli białko Saa o właściwościach autoagutyny, kodowane przez plaz-

midowy gen saa. Czynniki ten został po raz pierwszy wyizolowany ze szczepu *E. coli* O113:H21, odpowiedzialnego za schorzenia ludzi na tle STEC podczas epidemii w Australii w 1998 r. Ponadto stwierdzono je u innych szczepów STEC nie zawierających wyspy patogenności LEE, a wyosobnionych od ludzi, np. *E. coli* O48:H21 oraz O91:H21. Wskazuje to na znaczącą rolę tego białka w patogenezie infekcji wywołanych przez STEC, jednak dokładny mechanizm działania nie jest jeszcze wyjaśniony. Wykazano również, że produkt genu saa wykazuje pewne podobieństwo (24%) z sekwencją aminokwasową adhezyjnego białka YaDA (*Yersinia Adhesion Protein*) występującego u *Yersinia enterocolitica* oraz w granicach 27% z innym białkiem określonym skrótem EiBD (*E. coli* Immunoglobulin-Binding Protein). Stwierdzono też, że znacząco zwiększał przyleganie referencyjnego szczepu 98NK2 (*E. coli* O113:H21) do komórek linii HEP-2.

Schorzenia u ludzi i zwierząt wywołane przez STEC

Shigatoksyne szczepy *E. coli* odpowiedzialne są za wystąpienie groźnych schorzeń u ludzi, do których należą krwotoczne zapalenie okrężnicy (HC), hemolityczny zespół mocznicowy (HUS) oraz małopłytkowa plamica zakrzepowa (TTP). Ponadto stwierdzono, że STEC mogą być przyczyną martwicowego zapalenia okrężnicy oraz odgrywać pewną rolę w patogenezie cukrzycy.

Krwotoczne zapalenie okrężnicy cechuje się występowaniem biegunki sekrecyjnej w początkowej fazie choroby, następnie przechodzącej w krwawą, trwającą od 3 do 7 dni i połączoną z bólami brzucha i gorączką. Gdy infekcja dotyczy *E. coli* O157:H7 wytwarzających toksynę Stx2, często dochodzi do powikłań objawiających się krwawieniami z żołądka, niedokręciem mózgu oraz wystąpienia HUS lub TTP.

Hemolityczny zespół mocznicowy występuje przede wszystkim u dzieci i osób starszych jako powikłanie HC (od 2-7% przypadków) i objawia się niewydolnością i uszkodzeniem nerek na skutek zmian zakrzepowych w ich naczyniach oraz rozwojem anemii hemolitycznej. Śmiertelność związana z tym zespołem wynosi od 3 do 10%, przy czym wartości wyższe dotyczą przypadków infekcji szczepami STEC wytwarzającymi toksynę Stx2. W badaniach wykonanych w USA i Kanadzie wykazano, że zachorowania na HUS mają charakter okresowy i występują najczęściej w miesiącach letnich (czerwiec-sierpień) i wiążą się z sezonowym występowaniem *E. coli* O157:H7 (15).

Małopłytkowa plamica zakrzepowa dotyczy przede wszystkim osób dorosłych, w wyjątkowych przypadkach występuje u dzieci. Schorzenie cechuje się objawami neurologicznymi (na skutek uszkodzenia układu nerwowego) i dysfunkcją nerek. Charakterystyczne zmiany zakrzepowe mają obraz rozsiany (w przeciwieństwie do zmian w przebiegu HUS dotyczących głównie nerek) i występują w obrębie naczyń krwio-

nośnych trzustki, nadnerczy, nerek, serca i mózgu. Śmiertelność jest znacznie wyższa niż w przypadku HUS i może sięgać 30%, przede wszystkim u osób starszych (5).

Shigatoksyczne *E. coli*, produkujące toksynę Stx2e i występujące w jelicie cienkim świń, wywołują charakterystyczne zmiany histopatologiczne w przebiegu choroby obrzękowej (edema disease, ED) oraz biegunkę u prosiąt, przede wszystkim w okresie odsadzania (14).

W połowie lat 90. opisano u chartów wyścigowych skarmianych surowymi odpadkami rzeźnianymi objawy kliniczne przypominające HUS u ludzi i określono je mianem „Alabama rot” lub „Cutaneous and Renal Glomerular Vasculopathy of greyhounds” (CRGV) (12).

Szczepy STEC produkujące toksynę Stx2f biorą udział w patogenezie tzw. zakaźnego zespołu dużej głowy u drobiu (Swollen Head Syndrome, SHS), wcześniej uznawanego za chorobę o etiologii wirusowej (26).

Podsumowanie

Zidentyfikowane przed 25 laty szczepy STEC stanowią groźny dla ludzi czynnik chorobotwórczy, odpowiedzialny za rozwój HC, HUS oraz TTP oraz odgrywający pewną rolę w patogenezie kilku jednostek chorobowych u zwierząt. Źródłem zakażenia jest przede wszystkim żywność pochodzenia zwierzęcego (zwłaszcza wołowina), ale notowano również przypadki zachorowania po spożyciu skażonego mleka, warzyw, owoców, jak też na skutek kontaktów bezpośrednich. Infekcje najczęściej są wywołane szczepami należącymi do grup serologicznych O157, O26, O103, O111 oraz O113. Dzięki znaczącemu postępowi w zakresie biologii molekularnej, poznano funkcję wielu genów i ich znaczenie w patogenezie chorób wywoływanych na tle STEC. Z drugiej strony, mechanizmy regulujące procesy autoimmunologiczne, apoptozę oraz „quorum sensing” pozostają w kwestii hipotez i są przedmiotem ciągle prowadzonych badań.

Piśmiennictwo

- Acheson D. W. K., Lincicome L. L., De Breucker S., Keusch G. T.: Detection of Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* in ground beef and milk by commercial enzyme immunoassays. *J. Food Prot.* 1996, 59, 344-349.
- Bauer M. E., Welch R. A.: Characterization of an RTX toxin from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Infect. Immun.* 1996, 64, 167-175.
- Beutin L., Stroehrer U. H., Manning P. A.: Isolation of enterohemolysin (Ehly2)-associated sequences encoded on temperate phages of *Escherichia coli*. *Gene* 1993, 132, 95-99.
- Brunder W., Schmidt H., Karch H.: KatP, a novel catalase-peroxidase encoded by the large plasmid of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Microbiology* 1996, 142, 3305-3315.
- Caprioli A., Morabito S., Brugere H., Oswald E.: Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet. Res.* 2005, 36, 289-311.
- Cherla R. P., Lee S. Y., Tesh V. L.: Shiga toxins and apoptosis. *FEMS Microbiol. Lett.* 2003, 228, 159-166.
- Crump J. A., Sultka A. C., Langer A. J., Schaben C., Crielly A. S., Gage R., Baysinger M., Moll M., Withers G., Toney D. M., Hunter S. B., Hoekstra R. M., Wong S. K., Griffin P. M., Van Gilder T. J.: An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 555-560.
- Doughty S., Sloan J., Bennett-Wood V., Robertson M., Robins-Browne R. M., Hartland E. L.: Identification of a novel fimbrial gene cluster related to long polar fimbriae in locus of enterocyte effacement-negative strains of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 2002, 70, 6761-6769.
- EFSA: Trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and antimicrobial resistance in the European Union in 2004. *The EFSA Journal.* 2005-310, 2006.
- Frankel G., Phillips A. D., Rosenshine I., Dougan G., Kaper J. B., Knutton S.: Enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: more subversive elements. *Mol. Microbiol.* 1998, 30, 911-921.
- Hayashi T., Makino K., Ohnishi M., Kurokawa K., Ishii K., Yokoyama K., Han C. G., Ohtsubo E., Nakayama K., Murata T., Tanaka M., Tobe T., Iida T., Takami H., Honda T., Sasakawa C., Ogasawara N., Yasunaga T., Kuhara S., Shiba T., Hattori M., Shinagawa H.: Complete genome sequence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and genomic comparison with a laboratory strain K-12. *DNA Res.* 2001, 8, 11-22.
- Hertzke D. M., Cowan L. A., Schoning P., Fenwick B. W.: Glomerular ultrastructural lesions of idiopathic cutaneous and renal glomerular vasculopathy of greyhounds. *Vet. Pathol.* 1995, 32, 451-459.
- Heuvelink A. E., Zwartkruis-Nahuis J. T., van den Biggelaar F. L., van Leeuwen W. J., de Boer E.: Isolation and characterization of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 from slaughter pigs and poultry. *Int. J. Food Microbiol.* 1999, 52, 67-75.
- Imberechts H., de Greve H., Lintermans P.: The pathogenesis of edema disease in pigs. A review. *Vet. Microbiol.* 1992, 31, 221-233.
- Karmali M. A., Petric M., Lim C., Fleming P. C., Arbus G. S., Lior H.: The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 1985, 151, 775-782.
- Karmali M. A., Steele B. T., Petric M., Lim C.: Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983, 1, 619-620.
- Klaproth J. M. A., Scaletsky I. C. A., Mcnamara B. P., Lai L. C., Malstrom C., James S. P., Donnenberg M. S.: A large toxin from pathogenic *Escherichia coli* strains that inhibits lymphocyte activation. *Infect. Immun.* 2000, 68, 2148-2155.
- Levine M. M., Xu J., Kaper J. B., Lior H., Prado V., Tall B., Nataro J., Karch H., Wachsmuth K.: A DNA probe to identify enterohemorrhagic *Escherichia coli* of O157:H7 and other serotypes that cause hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. *J. Infect. Dis.* 1987, 156, 175-182.
- Ludwig K., Sarkim V., Bitzan M., Karmali M. A., Bobrowski C., Ruder H., Laujs R., Sobottka I., Petric M., Karch H., Muller-Wiefel D. E.: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection and antibodies against Stx2 and Stx1 in household contacts of children with enteropathic hemolytic-uremic syndrome. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40, 1773-1782.
- Morabito S., Tozzoli R., Oswald E., Caprioli A.: A mosaic pathogenicity island made up of the locus of enterocyte effacement and a pathogenicity island of *Escherichia coli* O157:H7 is frequently present in attaching and effacing *E. coli*. *Infect. Immun.* 2003, 71, 3343-3348.
- Oelschlaeger T. A., Barrett T. J., Kopecko D. J.: Some structures and processes of human epithelial cells involved in uptake of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 strains. *Infect. Immun.* 1994, 62, 5142-5150.
- Osek J., Weiner M., Hartland E. L.: Prevalence of the *lpf*_{O157} gene cluster among *Escherichia coli* O157 isolates from different sources. *Vet. Microbiol.* 2003, 96, 259-266.
- Parry S. M., Palmer S. R.: The public health significance of VTEC O157. *J. Appl. Microbiol. Sym. Suppl.* 2000, 88, 1S-9S.
- Paton A. W., Srimanote P., Woodrow M. C., Paton J. C.: Characterization of Saa, a novel autoagglutinating adhesin produced by locus of enterocyte effacement-negative Shiga-toxicogenic *Escherichia coli* strains that are virulent for humans. *Infect. Immun.* 2001, 69, 6999-7009.
- Riley L. W., Remis R. S., Helgerson S. D., McGee H. B., Wells J. G., Davis B. R., Hebert R. J., Olcott E. S., Johnson L. M., Hargrett N. T., Blake P. A., Cohen M. L.: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N. Engl. J. Med.* 1983, 30, 681-685.
- Salvadori M. R., Yamada A. T., Tano T.: Morphological and intracellular alterations induced by cytotoxin VT2y produced by *Escherichia coli* isolated from chickens with swollen head syndrome. *FEMS Microbiol. Lett.* 2001, 197, 79-84.
- Tarr P. I., Bilge S. S., Vary J. C., Jelacic S., Habeeb R. L., Ward T. R., Baylor M. R., Besser T. E.: Iha: a novel *Escherichia coli* O157:H7 adherence-conferring molecule encoded on a recently acquired chromosomal island of conserved structure. *Infect. Immun.* 2000, 68, 1400-1407.
- Tarr P. I., Gordon C. A., Chandler W. L.: Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2005, 365, 1073-1078.
- Toma C., Espinosa E. M., Song T., Milwiwebsky E., Chinen I., Iyoda S., Iwanaga M., Rivas M.: Distribution of putative adhesions in different seropathotypes of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42, 4937-4946.
- Varma J. K., Greene K. D., Reller M. E., DeLong S. M., Trottier J., Nowicki S. F., DiOrio M., Koch E. M., Bannerman T. L., York S. T., Lambert-Fair M., Wells J. G., Mead P. S.: An outbreak of *Escherichia coli* O157 infection following exposure to a contaminated building. *JAMA* 2003, 290, 2709-2712.

Adres autora: dr Marcin Weiner, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy;
e-mail: mpweiner@piwet.pulawy.pl