Patogenne *Escherichia coli* – mechanizmy chorobotwórczości

KATARZYNA PÓŁTORAK, KINGA WIECZOREK, JACEK OSEK

Zakład Higieny Żywności Pochodzenia Zwierzęcego, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Otrzymano 22.07.2015

Zaakceptowano 03.11.2015

Półtorak K., Wieczorek K., Osek J.

Pathogenic *Escherichia coli* – virulence mechanisms

Summary

E. coli are the predominant microorganisms in the human gastrointestinal tract. In most cases, they exist as harmless commensals, and some of them are beneficial to their host in balancing gut flora and absorption of nutrients. However, there are pathogenic strains that cause a broad range of diseases in humans and animals, from diarrhea to bloodstream infections. Among bacterial strains causing these symptoms, seven pathotypes are now recognized: enteropathogenic *E. coli* (EPEC), shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enteroaggregative *E. coli* (EAEC), diffusely adherent *E. coli* (DAEC), and adherent-invasive *E. coli* (AIEC). Several different strains cause diverse diseases by means of virulence factors that facilitate their interactions with the host, including colonization of the intestinal epithelial surfaces, crossing of the mucosal barriers, invasion of the bloodstream and internal organs or producing toxins that affect various cellular processes. Pathogenic *E. coli* are commonly studied in humans, animals, food and the environment, in developed and developing countries. The presented paper reviews recent information concerning the pathogenic mechanisms of *E. coli*, the role of animals and food in the transmission chain and a short overview of epidemiological data.

Keywords: *E. coli*, pathotypes, virulence factors, gastrointestinal tract, food

Bakterie *Escherichia coli* wchodzą w skład fizjologicznej flory przewodu pokarmowego człowieka. Jako komensale uczestniczą między innymi w rozkładzie substancji pokarmowych, przyczyniają się do produkcji witamin oraz zapewniają homeostazę organizmu. Pałeczki okrężnicy w określonych warunkach mogą stać się jednak chorobotwórcze dla człowieka, wywołując schorzenia układu pokarmowego i moczowego. Patogenność *E. coli* determinowana jest obecnością specyficznych genów kodujących różne czynniki wirulencji. Wśród szczepów *E. coli* powodujących infekcje jelitowe wyróżniono 7 głównych patotypów: enteropatogenne (EPEC), shigatoksyniczne (STEC), enterotoksyczne (ETEC), enteroinwazyjne (EIEC), enteroagregacyjne (EAEC), o rozsianym typie adhezji (DAEC) oraz adherentno-inwazyjne (AIEC). Odnotowano liczne przypadki zakażenia ludzi tymi patogenami, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się, w związku z tym prowadzone są liczne badania naukowe nad poznaniem mechanizmów ich działania oraz krajowe i międzynarodowe programy monitoringowe (46). Informacje przedstawione poniżej podsumowują najnowsze genetyczne i epi-

miologiczne aspekty związane z chorobotwórczością tych drobnoustrojów.

Enteropatogenne *E. coli* (EPEC)

EPEC to jedna z najlepiej poznanych i opisanych grup patogennych *E. coli*. Bakterie te przyczepiając się do komórek nabłonkowych jelita, wywołują zaburzenia, których konsekwencją są wodniste lub krwawe biegunki. EPEC powodują charakterystyczne zmiany histopatologiczne, tzw. przylegania i zacierania struktury kosmków jelitowych – A/E (attaching and effacing). Wynikiem takiej aktywności jest ścisły kontakt drobnoustroju z enterocytami, zniszczenie rąbka szczoteczki w miejscu przylegania bakterii oraz uszkodzenie cytoszkieletu komórek gospodarza (16). Enteropatogene *E. coli* wytwarzają białka BFP (bundle-forming pilus), odpowiadające za tworzenie mikrokolonii na powierzchni komórek nabłonkowych, określane jako zlokalizowana adhezja – L/A (localised adherence) (28).

Czynniki wirulencji EPEC zakodowane są w chromosomalnym odcinku DNA, oznaczonym nazwą „locus of enterocyte effacement” (LEE) (44). W regionie

LEE występują geny odpowiedzialne za wytwarzanie elementów strukturalnych uczestniczących w systemie sekrecji typu III oraz gen *eae*, kodujący białko błony zewnętrznej – intyminę, która wpływa bezpośrednio na uszkodzenia cytoszkieletu komórek gospodarza. W tej części genomu występują także markery kodujące receptor Tir (translocated intimin receptor) oraz białka efektorowe, pełniące rolę w procesie adhezji EPEC do nabłonka i powstaniu zmian A/E (19).

Szczepy EPEC można podzielić na dwie grupy, na podstawie obecności w ich materiale genetycznym genu kodującego białko BFP oraz zdolności do wywoływania zmian histopatologicznych nabłonka. Pierwszy rodzaj, określany jako klasyczne (typowe) EPEC, charakteryzujący się zlokalizowaną adherencją (L/A) i zdolnością do wywoływania zmian A/E, obejmuje serogrupy: O26, O55, O111, O119, O126, O127 i O142. Druga grupa to nieklasyczne (nietypowe) EPEC, zawierająca szczepy nieposiadające genu *eae* (a więc bez zdolności wywoływania zmian typu A/E) oraz wykazujące rozsianą adherencję do komórek nabłonkowych lub jej brak. Zalicza się do nich grupy serologiczne: O44, O86 i O114 (38).

Jedynym znanym rezerwuarem typowych szczepów EPEC jest człowiek, natomiast izolaty nietypowe wyisobniono także od psów, królików, owiec oraz małą (12). Do zakażenia ludzi dochodzi w wyniku bezpośredniego kontaktu z chorymi lub nosicielami, poprzez zanieczyszczoną żywność (wołowina, drób) czy przedmioty codziennego użytku, takie jak zabawki, ręczniki, a nawet pojazdy. Zdecydowany wzrost zachorowań spowodowanych bakteriami EPEC obserwuje się w miesiącach letnich. Stwierdzono, że dawka wywołująca infekcję u osób dorosłych jest wysoka i wynosi 10^8 - 10^{10} komórek, podejrzewa się jednak, że u niemowląt może ona być zdecydowanie niższa (25).

Wahania w częstości występowania EPEC u ludzi mogą być związane z różnicami wiekowymi w badanej populacji czy stosowanymi technikami diagnostycznymi do identyfikacji tych drobnoustrojów.

W oparciu o metody molekularne stwierdzono, że EPEC odpowiada średnio za 5-10% przypadków biegunk u dzieci w krajach rozwijających się (27). Przez wiele lat uważano, że typowe EPEC stanowią wiodącą przyczynę przewlekłych biegunk dziecięcych w krajach słabiej ukształtowanych gospodarczo, w przeciwieństwie do państw uprzemysłowionych, gdzie dominowały szczepy nietypowe (1, 40). Najnowsze dane sugerują jednak, że to właśnie nietypowe odmiany EPEC są głównym powodem tego typu zachorowań, bez względu na stopień

rozwoju danego regionu. Potwierdzają to doniesienia z Brazylii, Iranu, Norwegii oraz Australii (27).

Shigatoksyczne *E. coli* (STEC)

Szczepy shigatoksyczne (STEC – Shiga toxin-producing *E. coli*), nazywane też werotoksycznymi (VTEC – Vero toxin-producing *E. coli*), charakteryzują się obecnością jednego lub dwóch genów (*stx1*, *stx2*) kodujących cytotoksynę zaburzającą syntezę białka w zainfekowanych komórkach gospodarza (12). Istnieje ponad 400 serotypów STEC, z czego tylko niewielki odsetek powoduje zachorowania u ludzi (2). Istotną częścią patotypu STEC jest podgrupa enterokrowotocznych szczepów (EHEC – enterohaemorrhagic *E. coli*), która cechuje się szczególną chorobotwórczością dla ludzi. EHEC, oprócz wytwarzania shigatoksyn, powodują także zmiany histopatologiczne komórek nabłonka jelitowego, charakterystyczne dla enteropatogennych *E. coli*, wynikające ze zdolności wytwarzania intyminy (25).

Głównym rezerwuarem STEC są przeżuwacze, przede wszystkim bydło, kozy i owce, będące ich bezobjawowymi nosicielami. Izolowano je również od świń, psów, kotów oraz drobiu (30). Transmisja szczepów STEC odbywa się trzema głównymi drogami: a) poprzez żywność pochodzenia zwierzęcego (surowe lub poddane niewłaściwej obróbce termicznej mięso, mleko), roślinnego (owoce, warzywa, kiełki) oraz wodę, b) kontakt ludzi ze zwierzętami – nosicielami, c) bezpośredni kontakt z zakażonymi osobami (28). Wykazano, że dawka infekcyjna STEC jest bardzo niska i może być mniejsza niż 100 komórek (12).

Shigatoksyczne szczepy *E. coli* mogą powodować takie schorzenia, jak: krwotoczne zapalenie okrężnicy (HC), zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) czy małopłytkową plamicę zakrzepową (TTP). Stwierdzono także, że uczestniczą one w patogenezie martwiczego zapalenia okrężnicy oraz cukrzycy (30). Zachorowania wywołane przez STEC są poważnym problemem epidemiologicznym na całym świecie (tab. 1).

Tab. 1. Wybrane dane epidemiologiczne dotyczące STEC

Rok	Szczep	Liczba zachorowań (zgonów)	Źródło zakażenia	Kraj	Piśmiennictwo
2014	O121	19 (0)	kiełki koniczyny	USA	8
2013	O157	13 (0)	rukiew wodna	UK	19
2011	O104:H4	3842 (53)	kiełki kozieradki	Niemcy i inne kraje Europy	32
2009	O157:H7	80 (0)	ciastka	USA	7
2006	O157:H7	205 (3)	szpinak	USA	43
1996	O157:H7	503 (20)	wołowina	UK	31
1996	O157:H7	8576 (3)	kiełki rzodkiewki	Japonia	45
1995	O111:H	161 (1)	fermentowane kiełbasy	Australia	6
1993	O157:H7	731 (4)	hamburgery	USA	19
1992	O157:H7	243 (4)	woda	USA	39

Wyróżniono 4 linie klonalne STEC: a) EHEC1 (do której należą O157:H7, SFO157:NM), b) EHEC2 (zawierającą szczepy inne niż O157, np. O111:H8, O26:H11), c) STEC1 (serotypy LEE-ujemne O113:H21, O91:H21), d) STEC2 (obejmujące serotypy O45:H2, O103:H2/H6) (12).

Toksyny Shiga są podstawowym markerem chorobotwórczości szczepów STEC. Występują w dwóch odmianach: Stx1 (prawie identyczna z toksyną Shiga typu 1 wytwarzaną przez *Shigella dysenteriae*) oraz immunologicznie odrębna Stx2. Stx1 może występować w trzech subtypach: a, c, d, natomiast Stx2 może mieć ich siedem (a-g). Izolaty STEC mogą zawierać pojedynczy wariant genu stx1, stx2 bądź oba rodzaje. Występują także kombinacje subtypów, np. stx2_a i stx1. Wszystkie toksyny Shiga kodowane są przez geny lambdoidalnego bakteriofaga (12, 15).

Oprócz markerów stx, w chromosomalnej części genomu STEC mogą występować również inne obszary kodujące czynniki zjadliwości, takie jak LEE, warunkujący zdolność do tworzenia zmian A/E. Istotnymi czynnikami wirulencji zakodowanymi w plazmidowej części genomu są również fimbrie typu IV, odpowiadające za kolonizację nabłonka jelitowego, enterohemolizyna (Ehly), należąca do rodziny cytolizyn wytwarzających pory, a także proteaza serynowa EspP degradująca pepsynę A oraz ludzki czynnik krzepnięcia V (12). W plazmidach stwierdzono także obecność genów kodujących inne enzymy, np. KatP, który ogranicza stres oksydacyjny oraz metaloproteazy StcE (12, 42).

Enteroinwazyjne *E. coli* (EIEC)

Szczepy należące do tego patotypu są bardzo blisko spokrewnione pod względem cech biochemicznych, genetycznych, a także patogenności z *Shigella* spp. Do EIEC zaliczane są serogrupy O28ac:NM, O29:NM, O112ac:NM, O121:NM, O124:NM, O124:H30, O136:NM, O143:NM, O144:NM, O152:NM, O164:NM, O167:NM (25). Istnieje niewiele danych epidemiologicznych dotyczących enteroinwazyjnych *E. coli*, co może wynikać z ich pokrewieństwa z *Shigella*, skutkującego błędną identyfikacją. Infekcje EIEC odnotowywane są głównie w krajach o złych warunkach sanitarnych oraz społeczno-gospodarczych, podczas gdy w krajach rozwiniętych są one sporadyczne i najczęściej związane z podróżami. Według danych pochodzących z USA, Kanady, Europy oraz Australii, w ostatnim czasie nie wykryto żadnych przypadków zakażeń ludzi na tle EIEC. Z kolei w Ameryce Środkowej, Południowej, Afryce i Azji odnotowano zaledwie kilka znaczących epizodów chorobowych (12).

Enteroinwazyjne *E. coli* kolonizują głównie nabłonek jelita grubego, wywołując stan zapalny objawiający się uporczywą biegunką oraz obecnością krwi i śluzu w kale (48). Do zakażenia dochodzi najczęściej w wyniku kontaktu z nosicielem, poprzez zanieczysz-

czoną wodę, żywność lub wektory mechaniczne, np. muchy. Odnotowane przypadki zachorowań wywołane przez EIEC łączyły się ze spożyciem hamburgerów, mięsa oraz niepasteryzowanego mleka (28). Dawka zakaźna dla człowieka jest stosunkowo wysoka i wynosi nawet 10^5 - 10^6 mikroorganizmów (48). Na wirulencję EIEC wpływa szereg różnych czynników zakodowanych zarówno w plazmidowej, jak i chromosomalnej części genomu. U enteroinwazyjnych *E. coli* stwierdzono występowanie dużego plazmidu (pINV) zawierającego informację genetyczną dotyczącą białek Mxi-Spa, chaperonów (białek opiekuńczych), regulatorów transkrypcji, translokatorów (cząsteczek transportujących) oraz różnego rodzaju białek efektorowych powiązanych z chorobotwórczością (36).

Infekcja EIEC jest procesem wieloetapowym i opiera się na takich samych mechanizmach, jak w przypadku zakażeń *Shigella*. Mikroorganizmy pokonują barierę nabłonkową wzdłuż komórek M, a następnie pochłaniane są przez limfoidalne makrofagi. Opuszczenie komórek odpornościowych gospodarza zapoczątkowuje ich apoptozę. Po przemieszczeniu się do wnętrza enterocytów drobnoustroje zostają otoczone włóknami F-aktyny powiązanej z winkuliną, a na jednym z biegunów formowany jest „popychający” je ogon umożliwiający ruch (12). Dodatkowym czynnikiem wirulencji pałeczek EIEC jest toksyna ShET-2 kodowana przez gen plazmidowy. Cząsteczka ta odpowiada za wydalenie płynu do światła jelita i blokowanie jego wchłaniania zwrotnego, co stanowi przyczynę wodnistych biegunk (12, 48).

Enteroagregacyjne *E. coli* (EAEC)

Opisano je po raz pierwszy w 1987 r. i od tego czasu EAEC uznaje się za główną przyczynę uporczywych biegunk u dzieci, nosicieli wirusa HIV, a także u osób dorosłych podróżujących z krajów uprzemysłowionych do mniej rozwiniętych gospodarczo części świata (11). Naturalnym rezerwuarem EAEC jest człowiek, a zakażenie odbywa się głównie w wyniku kontaktu z nosicielami. Tak jak w przypadku innych patogennych *E. coli*, ważnymi czynnikami transmisyjnymi są również zanieczyszczona woda oraz żywność. Infekcje na tle EAEC odnotowano m.in. po spożyciu odżywek i preparatów żywieniowych dla niemowląt czy mleka. Według badań przeprowadzonych na ochotnikach, doustna dawka zawierająca 10^{10} komórek powoduje wystąpienie wodnistych, śluzowatych biegunk, którym może towarzyszyć niewielka gorączka (28, 48).

EAEC charakteryzują się specyficznym sposobem adhezji do nabłonka jelitowego, w postaci agregatów przypominających stosy cegieł. Mechanizm zakażenia obejmuje kilka etapów: a) adhezję do komórek nabłonka jelitowego za pomocą fimbrii agregacyjnych, b) pobudzenie gruczołów błony śluzowej jelita do wytwarzania śluzu ułatwiającego tworzenie biofilmu, c) sekrecję enterotoksyn i cytotoksyn powodujących

uszkodzenia komórek nabłonkowych oraz wzmożenie wydzielania płynów do światła jelita (12).

EAEC są bardzo zróżnicowanym patotypem bakterii, wśród których stwierdzono szeroką gamę czynników wirulencji, w tym bardzo istotny regulator transkrypcji AggR. Marker ten kontroluje ekspresję elementów strukturalnych odpowiedzialnych za adhezję oraz dyspersyn. Na podstawie obecności AggR szczepy enteroagregacyjne *E. coli* można zaklasyfikować do typowych, natomiast brak tego wskaźnika powoduje, że są one zaliczane do nietypowych EAEC (24).

W pierwszym stadium patogenезы enteroagregacyjnych *E. coli* główną rolę odgrywają fimbrie AAF (aggregative adhesion fimbriae), które mogą występować w czterech wariantach: AAF/I (AggA), AAF/II (AafA), AAF/III (Agg3A) oraz AAF/IV (Agg4A) (12). Innym istotnym markerem kolonizacyjnym EAEC jest dyspersyna, niskocząsteczkowe białko tworzące luźno związane warstwy na powierzchni komórek bakteryjnych. Przypuszczalnie przeciwdziała ono ściślej agregacji mikroorganizmów poprzez ułatwienie im rozprzestrzeniania się na powierzchni błony śluzowej jelita (37).

Poza zdolnością adhezji do nabłonka, EAEC mogą wytwarzać też szereg toksyn: Pet (plasmid encoded toxin), Pic (protease involved in intestinal colonization), EAST-1 (ciepłotała enterotoksyna 1), ShET1 czy SepA, których synteza wydaje się korelować z przebiegiem zakażenia. Proteaza serynowa Pic odpowiedzialna jest za śluzowy charakter biegunek, jak również za ułatwienie bakteriom przewlekłej kolonizacji nabłonka jelitowego (26). Z kolei toksyna Pet wykazuje aktywność enterotoksyczną oraz prowadzi do zmian w cytoszkieletcie enterocytów (12). Niektóre szczepy EAEC wytwarzają także EAST-1, będącą homologiem toksyny STa występującej u ETEC (23), mogą też produkować toksynę ShET1 charakterystyczną dla *Shigella flexneri* (12) oraz cytotoksynę SepA, należącą do rodziny SPATE (serine protease autotransporters of *Enterobacteriaceae*) (3).

Enterotoksyczne *E. coli* (ETEC)

Charakteryzują się one zdolnością adherencji do nabłonka jelitowego dzięki obecności czynników CF (Colonization Factors) oraz wytwarzaniem specyficznych ciepłotałych i ciepłochwiejnych toksyn, które, stymulując nadmierne wydzielanie płynów, powodują biegunkę. ETEC należą zwykle do serotypów O6:H16, O8:H9, O25:NM, O78:H12, O148:H28 oraz O153:H45 (12). Z danych epidemiologicznych wynika, że szczepy tego patotypu powodują 300-500 tys. zgonów rocznie wśród dzieci poniżej piątego roku życia. Bakterie te są również główną przyczyną biegunk, zwłaszcza podróżnych w krajach rozwijających się (47). Wywołują objawy chorobowe zbliżone do występujących w przebiegu cholery powodowanej przez *Vibrio cholerae*, głównie: wodnistą biegunkę, nudności, skurcze mięśni brzucha oraz nieznacznie

podwyższoną temperaturę ciała. Transmisja ETEC odbywa się, podobnie jak w przypadku innych patotypów, poprzez zanieczyszczoną żywność oraz wodę pitną. Dawka infekcyjna w porównaniu do pozostałych grup biegunkotwórczych *E. coli* jest relatywnie wysoka i wynosi 10^6 - 10^8 mikroorganizmów. Naturalnym rezerwuarem tych szczepów są ludzie, jednak zakażenia wynikające z bezpośredniego kontaktu z chorymi są mało prawdopodobne. ETEC mogą powodować także biegunki u cieląt, prosiąt czy jagniąt, ale te izolaty nie są chorobotwórcze dla ludzi (12, 29).

Do najważniejszych markerów patogenności ETEC należy ciepłochwiejna enterotoksyna LT (heat labile toxin), występująca w dwóch odmianach (LT-I, LT-II) i wykazująca 80% homologii z CT (cholera toxin) wytwarzaną przez *V. cholerae*. LT wywołuje wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan), w efekcie czego dochodzi do nadmiernego wydzielania wody i elektrolitów do światła jelita (12). Drugą charakterystyczną dla ETEC toksyną jest ciepłotała ST (heat stable toxin), która występuje w dwóch wariantach: STa oraz STb. Toksyna STa wykrywana jest w 75-80% izolatów ETEC pochodzących od ludzi, z kolei STb jest charakterystyczna dla szczepów uzyskanych od zwierząt. Mechanizm działania ST opiera się na zwiększeniu poziomu cGMP (cykliczny guanozylo-3',5'-monofosforan) w komórkach nabłonka jelitowego, w wyniku czego dochodzi do rozwoju wodnistej biegunki (18, 25).

Innymi markerami wirulencji ETEC są czynniki kolonizacyjne CF. Jest to heterogenna grupa struktur powierzchniowych, których zdolność ekspresji zakodowana jest zwykle w plazmidowej części genomu bakteryjnego (13). Oprócz nich istnieją również inne białka uczestniczące w adhezji pałeczek ETEC do komórek gospodarza, takie jak: czynnik TibA (glycosylated afimbrial adhesin A) odpowiadający także za agregację drobnoustrojów i tworzenie biofilmu oraz Tia (enterotoxigenic invasion protein), który wykazuje aktywność zarówno adhezyny, jak i inwazyjny (14, 41).

E. coli o rozsianym typie adhezji (DAEC)

DAEC są patogenami, które oddziałują z komórkami nabłonka jelitowego poprzez szlaki inne niż klasyczna zlokalizowana adherencja lub A/E. Charakteryzują się specyficznym, rozsianym sposobem przylegania do komórek linii Hep-2, pokrywając równomiernie całą ich powierzchnię (35). Istotnym źródłem zakażeń DAEC jest zanieczyszczona żywność, a zwłaszcza wołowina poddana niewłaściwej obróbce termicznej. Ponadto bakterie te przenoszone są poprzez wodę oraz w czasie kontaktu ze zwierzętami hodowanymi (28). Nie ustalono do tej pory dawki zakaźnej dla ludzi, również brak jest szerszych danych epidemiologicznych, określających rzeczywisty wskaźnik zachorowań wywołanych przez tę grupę drobnoustrojów. Z danych piśmiennictwa wynika, że bakterie te wyizolowano

od dzieci z biegunką w Chile, Meksyku, Australii, Wielkiej Brytanii, Brazylii, Peru, Kolumbii i USA (12). Adhezję szczepów DAEC do enterocytów nabłonka jelitowego umożliwiają białka Dr/Afa (AfaE-I, AfaE-II, AfaE-III, AfaE-V, Dr, Dr-II, F1845), które wiążąc się ze specyficznymi fragmentami błon komórkowych gospodarza, w tym DAF (Decay Accelerating Factor), CEACAM1 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1) i kolagenem typu IV, mogą powodować uszkodzenia mikrokosmków jelitowych oraz nadprodukcję cytokin prozapalnych, efektem czego jest wystąpienie biegunki (5).

Patotyp DAEC jest heterogenną grupą mikroorganizmów, do której zalicza się także szczepy nietypowe podzielone na dwie subklasy, z których pierwsza obejmuje drobnoustroje wykazujące obecność adhezyn Afa/Dr, a druga izolaty nie posiadające zdolności wiązania się z czynnikiem DAF oraz wytwarzające nietypowe adhezyny AfaE-VII, AfaE-VIII, AAF-I, AAF-II, AAF-III (12).

Adherentno-inwazyjne *E. coli* (AIEC)

AIEC charakteryzują się zdolnością do adhezji i inwazji komórek epitelialnych oraz makrofagów, w których mogą się namnażać. Bakterie te są jednym z czynników wywołujących chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD), będącą przyczyną nieswoistego zapalenia jelit (IBD) (34). Uważa się, że zaburzenia w homeostazie bakteryjnej przewodu pokarmowego odgrywają kluczową rolę w rozwoju IBD. Z badań klinicznych wynika, że AIEC izolowane są z ok. 36% biopłatów uzyskanych ze zmian zapalnych od osób cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna (33). W ostatnim okresie częstość występowania tego schorzenia rośnie w krajach rozwiniętych gospodarczo, zwłaszcza w Ameryce Północnej oraz Europie (21). Szczepy AIEC, zbliżone do tych izolowanych od osób z CD, wykryto także w przewodzie pokarmowym kotów, psów oraz świń, ale ich rola w indukowaniu zmian chorobowych nie jest wyjaśniona (22).

W patogenezie zakażeń szczepami EIEC istotną rolę odgrywa adhezja komórek poprzez fimbrie typu 1 do specyficznych receptorów, a następnie inwazja do enterocytów (4). AIEC przedostają się do blaszki właściwej jelita, gdzie mogą wchodzić w interakcje z makrofagami, we wnętrzu których mają zdolność przeżywania i namnażania się bez indukowania apoptozy komórki. Nieprzerwana stymulacja makrofagów, wywołwana rozmnażającymi się w ich wnętrzu bakteriami, powoduje wytwarzanie znacznych ilości TNF- α , co ostatecznie prowadzi do aktywacji limfocytów T. Końcowym efektem tych oddziaływań jest powstanie ziarniakowego zapalenia błony śluzowej jelita, charakterystycznego dla choroby Leśniowskiego-Crohna (6, 17).

Nieustanny proces ewolucji w populacji mikroorganizmów ma swoje odzwierciedlenie w formowaniu się odrębnych patotypów *E. coli*. Powstałe szczepy

charakteryzują się wszechstronnością działania, wyrażającą się zdolnością do kolonizacji, namnażania oraz chorobotwórczości dla ludzi w różnych grupach wiekowych, żyjących w odmiennych miejscach i warunkach. Czynniki wirulencji odpowiadające za patogenność tych organizmów mogą być kodowane przez materiał genetyczny chromosomu, plazmidu oraz przez DNA pochodzące od bakteriofagów. Ich aktywność w stosunku do komórek gospodarza przejawia się w różnorodny sposób, między innymi poprzez wpływ na: transdukcję sygnałów, syntezę białek, funkcjonowanie mitochondriów i cytoszkieletu, podział komórek, sekrecję jonów, transkrypcję czy apoptozę. Pewna część markerów wirulencji, obejmujących toksyny, czynniki efektorowe oraz struktury powierzchniowe komórek bakteryjnych została już dobrze poznana, niemniej jednak wciąż istnieje obszerna grupa elementów o nieokreślonej roli w patogeniezie schorzeń wywoływanych przez *E. coli*, wymagająca dalszych badań, które pozwolą stworzyć skuteczniejsze narzędzia diagnostyki i profilaktyki zakażeń.

Piśmiennictwo

1. Afset J. E., Bergh K., Bevanger L.: High prevalence of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) in Norwegian children with diarrhoea. *J. Med. Microbiol.* 2003, 52, 1015-1019.
2. Blanco M., Blanco J. E., Mora A., Dahbi G., Alonso M. P., González E. A.: Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* isolates from cattle in Spain and identification of a new intimin variant gene (*eae-xi*). *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42, 645-651.
3. Boisen N., Scheutz F., Rasko D. A., Redman J. C., Persson S., Simon J.: Genomic characterization of enteroaggregative *Escherichia coli* from children in Mali. *J. Infect. Dis.* 2012, 205, 431-444.
4. Boudreau J., Glasser A. L., Masseret E., Joly B., Darfeuille-Michaud A.: Invasive ability of an *Escherichia coli* strain isolated from the ileal mucosa of a patient with Crohn's disease. *Infect. Immun.* 1999, 67, 4499-4509.
5. Bouguénec C. Le, Servin A. L.: Diffusely adherent *Escherichia coli* strains expressing Afa/Dr adhesins (Afa/Dr DAEC): hitherto unrecognized pathogens. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006, 256, 185-194.
6. Bringer M. A., Barnich N., Glasser A. L., Bardot O., Darfeuille-Michaud A.: HtrA stress protein is involved in intramacrophagic replication of adherent and invasive *Escherichia coli* strain LF82 isolated from a patient with Crohn's disease. *Infect. Immun.* 2005, 73, 712-721.
7. CDC: Community outbreak of hemolytic uremic syndrome attributable to *Escherichia coli* O111:NM. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1995, 44, 550-558.
8. CDC: Multistate outbreak of *E. coli* O157:H7 infections linked to eating raw, refrigerated, prepackaged cookie dough. *Centers for Disease Control and Prevention* 2009.
9. CDC: Multistate outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O121. Infections linked to raw clover sprouts. *Centers for Disease Control and Prevention* 2014.
10. CDC: Update: multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections from hamburgers. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1993, 42, 258-263.
11. Cennimo D. J., Koo H., Mohamed J. A., Huang D. B., Chiang T.: Enteropathogenic *Escherichia coli*: A review of trends, diagnosis, and treatment. *Infect. Med.* 2007, 24, 100-110.
12. Croxen M. A., Law R. J., Scholz R., Keeney K. M., Wlodarska M., Finlay B. B.: Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26, 822-880.
13. Fleckenstein J. M., Hardwidge P. R., Munson G. P., Rasko D. A., Sommerfelt H., Steinsland H.: Molecular mechanisms of enterotoxigenic *Escherichia coli* infection. *Microbes. Infect.* 2010, 12, 89-98.
14. Fleckenstein J. M., Holland J. T., Hasty D. L.: Interaction of an outer membrane protein of enterotoxigenic *Escherichia coli* with cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Infect. Immun.* 2002, 70, 1530-1537.
15. Fraser M. E., Fujinaga M., Cherney M. M., Melton-Celsa A. R., Twiddy E. M., O'Brien A. D.: Structure of shiga toxin type 2 (Stx2) from *Escherichia coli* O157:H7. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 27511-27517.

16. Garmendia J., Frankel G., Crepin V. F.: Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: translocation, translocation, translocation. *Infect. Immun.* 2005, 73, 2573-2585.
17. Glasser A. L., Boudeau J., Barnich N., Perruchot M. H., Colombel J. F., Darfeuille-Michaud A.: Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect. Immun.* 2001, 69, 5529-5537.
18. Isidean S. D., Riddle M. S., Savarino S. J., Porter C. K.: A systematic review of ETEC epidemiology focusing on colonization factor and toxin expression. *Vaccine* 2011, 29, 6167-6178.
19. Kaper J. B., Nataro J. P., Mobley H. L.: Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004, 2, 123-140.
20. Launders N., Byrne L., Adams N., Glen K., Jenkins C., Tubin-Delic D.: Outbreak of Shiga toxin-producing *E. coli* O157 associated with consumption of watercress, United Kingdom, August to September 2013. *Eurosurveillance* 2013, 18, 2-6.
21. Loftus E. V.: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterol.* 2004, 126, 1504-1517.
22. Martinez-Medina M., Garcia-Gil J., Barnich N., Wieler L. H., Ewers C.: Adherent-invasive *Escherichia coli* phenotype displayed by intestinal pathogenic *E. coli* strains from cats, dogs, and swine. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011, 77, 5813-5817.
23. Ménard L. P., Dubreuil J. D.: Enterohemorrhagic *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin 1 (EAST1): a new toxin with an old twist. *Crit. Rev. Microbiol.* 2002, 28, 43-60.
24. Morin N., Santiago A. E., Ernst R. K., Guillot S. J., Nataro J. P.: Characterization of the AggR Regulon in Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 2013, 81, 122-132.
25. Nataro J. P., Kaper J. B.: Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, 11, 142-201.
26. Navarro-Garcia F., Gutierrez-Jimenez J., Garcia-Tovar C., Castro L. A., Salazar-Gonzalez H., Cordova V.: Pic, an autotransporter protein secreted by different pathogens in the Enterobacteriaceae family, is a potent mucus secretagogue. *Infect. Immun.* 2010, 78, 4101-4109.
27. Ochoa T. J., Barletta F., Contreras C., Mercado E.: New insights into the epidemiology of enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2008, 102, 852-856.
28. O'Sullivan J., Bolton D. J., Baylis C., Tozzoli R., Wasteson Y., Lofdahl S.: Methods for detection and molecular characterization of pathogenic *Escherichia coli*. Co-ordination action FOOD-CT-2006-036256. Pathogenic *Escherichia coli* network 2007.
29. Paiva de Sousa C.: *Escherichia coli* as a specialized bacterial pathogen. *Rev. Biol. Cien. Ter.* 2006, 6, 341-352.
30. Paton J. C., Paton A. W.: Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, 11, 450-479.
31. Pennington T. H.: *E. coli* O157 outbreaks in the United Kingdom: past, present, and future. *Infect. Drug. Resist.* 2014, 7, 11-222.
32. RKI: Final presentation and evaluation of epidemiological findings in the EHEC O104:H4 outbreak, Germany 2011. Robert Koch Institute 2011.
33. Rolhion N., Barnich N., Bringer M. A., Glasser A. L., Ranc J., Hébuterne X.: Abnormally expressed ER stress response chaperone Gp96 in CD favours adherent-invasive *Escherichia coli* invasion. *Gut* 2010, 59, 1355-1362.
34. Rolhion N., Darfeuille-Michaud A.: Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007, 13, 1277-1283.
35. Scaletsky I. C., Fabbicotti S. H., Carvalho R. L., Nunes C. R., Maranhão H. S., Moraes M. B.: Diffusely adherent *Escherichia coli* as a cause of acute diarrhea in young children in Northeast Brazil: a case-control study. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40, 645-648.
36. Schroeder G. N., Hilbi H.: Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008, 21, 134-156.
37. Sheikh J., Czczulin J. R., Harrington S., Hicks S., Henderson I. R., Le Bouguéne C.: A novel dispersin protein in enteroaggregative *Escherichia coli*. *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 1329-1337.
38. Sobieszkańska B. M., Gryko R.: Typy adhezji szczepów *Escherichia coli* izolowanych z przypadków biegunek. *Przegl. Epidemiol.* 2001, 55, 287-297.
39. Swerdlow D. L., Woodruff B. A., Brady R. C., Griffin P. M., Tippet S., Donnell H. D.: A waterborne outbreak in Missouri of *Escherichia coli* O157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann. Intern. Med.* 1992, 117, 812-819.
40. Trabulsi L. R., Keller R., Tardelli Gomes T. A.: Typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Emerg. Infect. Dis.* 2002, 8, 508-513.
41. Turner S. M., Scott-Tucker A., Cooper L. M., Henderson I. R.: Weapons of mass destruction: virulence factors of the global killer enterotoxigenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006, 263, 10-20.
42. Uhlich G. A.: KatP contributes to OxyR-regulated hydrogen peroxide resistance in *Escherichia coli* serotype O157:H7. *Microbiol.* 2009, 155, 3589-3598.
43. USFDA: Investigation of an *Escherichia coli* O157:H7 outbreak associated with Dole pre-packaged spinach. US Food and Drug Administration, California Food Emergency Response Team 2007.
44. Vallance B. A., Finlay B. B.: Exploitation of host cells by enteropathogenic *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 8799-8806.
45. Watanabe H., Wada A., Inagaki Y., Itoh K., Tamura K.: Outbreaks of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection by two different genotype strains in Japan, 1996. *Lancet* 1996, 348, 831-832.
46. WHO: Food safety. Fact sheet N 399, 2014.
47. WHO: Future directions for research on enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccines for developing countries. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2006, 81, 97-104.
48. Yang X., Wang H.: Pathogenic *Escherichia coli*, [w:] Batt C. A., Tortorello M. L. (ed.): *Encyclopedia of Food Microbiology*. Academic Press, London 2014, 695-702.

Adres autora: prof. dr hab. Jacek Osek, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: josek@piwet.pulawy.pl