

SU ALCUNI ASPETTI DELLA PATOGENICITÀ DI *YERSINIA ENTEROCOLITICA*

Fabrizio Cattabiani*

Yersinia enterocolitica è un enteropatogeno per l'uomo e gli animali, dotato di spiccata attitudine invasiva, che si trasmette per ingestione di acqua e alimenti contaminati. I sintomi sono rappresentati da enterocolite acuta, con diarrea acquosa ed emorragica, che spesso evolve, nei bambini oltre i 5 anni e negli adulti, in un quadro clinico di pseudoappendicite con segni di ileite terminale e linfadenite mesenterica (11). La diffusione setticemica è rara ma descritta sia in ospiti normali, ma con elevata sideremia, che in immunodepressi (15, 22, 12): fra le conseguenze della setticemia si segnalano la comparsa di ascessi epatici e splenici (38), polmonite (35), artrite settica (46), osteomielite (43), cellulite (1), endocardite (4). Complicanze post-infettive di natura immunitaria, come artrite, eritema nodoso, sindrome di Reiter, glomerulonefrite e miocardite, sono predominanti presso le popolazioni scandinave e correlate ad un particolare alotipo dell'ospite (HLA-B27 positivo) nonché al biosiero-fagotipo 4/O:3/VIII (21, 2).

Tassonomia

Dalla prima descrizione del genere *Yersinia*, effettuata nel 1944 da VanLoghem, la situazione tassonomica si è evoluta e modificata in continuazione in conseguenza delle diversità emerse a seguito di indagini effettuate sia con tecniche classiche che di biologia molecolare.

Accanto alle 3 specie "storiche" - *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* - sono oggi descritte altre 8 specie che evidenziano profili biochimico-enzimatici tali da discostarsi dalla specie *enterocolitica* e proporsi, prima come ceppi "enterocolitica-like", poi come specie a se stanti: *Y. frederiksenii* (48), *Y. intermedia* (10), *Y. kristensenii* (7), *Y. mollaretii* (52), *Y. bercovieri* (52), *Y. aldovae* (8), *Y. rhodei* (3), *Y. ruckeri* (14).

Nell'ambito di *Y. enterocolitica* "sensu strictu" permangono tuttavia condizioni di variabilità fenotipica tali da imporre l'individuazione di 5 biotipi (53); più di recente, a conferma del fatto che la situazione tassonomica è ben lungi dall'essere cristallizzata, è stato proposto l'inserimento del nuovo biotipo 1B che si discosta dall'1A per la non utilizzazione della salicina e la mancanza dell'attività pyrazimidinica, biotipo in cui confluiscono ceppi isolati prevalentemente negli USA.

*Dipartimento di Salute Animale, Università degli Studi - 43100 Parma

Tabella 1. Differenze fenotipiche nell'ambito dei biotipi di *Yersinia enterocolitica*

Test	Biotipi					
	1A	1B	2	3	4	5
Salicina (24 h)	+	-	-	-	-	-
Xilosio	+	+	+	+	-	v
Trealosio	+	+	+	+	+	-
Sorbitolo	+	+	+	+	+	-
Lipasi	+	+	-	-	-	-
Esculina (24 h)	+/-	-	-	-	-	-
Indolo	+	+	v	-	-	-
V-P	+	+	+	+	+	+ (+)
Nitrati	+	+	+	+	+	-
Ornitina	+	+	+	+	+	+ (+)
Pyrazimidasi	+	-	-	-	-	-

(+): positivo con ritardo; v: variabile

Nell'ambito dei biotipi sono individuabili attualmente circa 60 sierotipi - con riferimento agli antigeni O - e svariati fagotipi (50, 51). Ceppi patogeni, isolati cioè nel corso di manifestazioni gastroenteriche o loro complicanze, sono ascrivibili a tutti i biotipi, con l'eccezione dell'1A che comprende stipiti cosiddetti "ambientali". La circolazione dei sierotipi patogeni appare ben delineata: in Europa prevalgono i sierotipi O:3 e O:9, negli USA O:8, O:3 e O:5,27, in Giappone O:5,27.

Tabella 2. Bio-sierotipi patogeni isolati con maggiore frequenza

Biotipo	Sierotipo
1B	O:8, O:4, O:13a, O:13b, O:18, O:20, O:21, O:9, O:5,27
2	O:9, O:5,27
3	O:1,2,3, O:5,27
4	O:3
5	O:2,3

Fattori di patogenicità

Le prime osservazioni sulle basi genetiche della patogenicità di *Y. enterocolitica* risalgono agli anni '80 e sono relative alla scoperta di un plasmidio (16) e, successivamente, allo studio di geni a localizzazione cromosomica (26). Nel primo caso si tratta di un plasmidio di 70-75 kb denominato da Portny e Falkow (36) pYV, nel secondo di loci cromosomici denominati *inv*, *ail* e *yst*.

Plasmidio - Il plasmidio pYV (plasmidio di virulenza di *Y. enterocolitica*), presente solo nei ceppi virulenti, codifica per l'espressione di numerose proteine (da 16 a 20), localizzate sulla membrana esterna della parete (34, 44). Una di queste è attualmente denominata YadA - in accordo con la nomenclatura adottata nel 1990 in occa-

sione del Los Angeles Meeting on Molecular Biology of *Yersinia*, termine che sostituisce Yop1 e proteina P1; si tratta di una proteina della membrana esterna, espressa a 37°C ma non a 25°C, di natura fibrillare, che ricopre la superficie batterica e media l'adesione del patogeno alle cellule della mucosa intestinale, specialmente a livello della regione ileo-ciecale (19, 24, 28). Inoltre la sua presenza induce un incremento dell'idrofobicità di superficie (20) - con conseguente aumento della resistenza alla fagocitosi (23), conferisce attitudine autoagglutinante (45) ed inibisce l'attivazione del complemento (33). Di recente è stata segnalata una ulteriore caratteristica che consiste nel proteggere il microrganismo eventualmente fagocitato dai processi litici ossigeno-dipendenti con la conseguenza che macrofagi e neutrofilo divengono essi stessi veicoli di disseminazione (5, 6, 41).

E' stato osservato che la presenza di YadA promuove l'adesione del batterio al muco: inopinatamente lo strato di muco a protezione della mucosa si trasforma - nel caso di *Y. enterocolitica* - da meccanismo di difesa ad elemento facilitante la colonizzazione; Paerregard et al. (28) hanno dimostrato che il microrganismo intrappolato nel muco si moltiplica più rapidamente metabolizzando sia la mucina stessa sia gli altri componenti del muco; inoltre il rivestimento di muco trasforma l'idrofobicità di superficie in idrofilia, condizione che facilita l'adesione all'epitelio.

Geni cromosomici - L'individuazione di due determinanti cromosomici, denominati *ail* e *inv*, ha consentito l'esecuzione di ricerche che, con il ricorso a processi di deplezione e di ricombinazione, hanno iniziato a delineare alcuni aspetti fenotipici tuttora oggetto di studio e di interpretazione.

E' emerso che i ceppi "ambientali" o comunque non virulenti non posseggono una sequenza di basi omologa al gene *ail* ed il gene *inv*, pur presente, è represso (31, 27). Entrambi i geni codificano per l'espressione di proteine di membrana - chiamate anche "proteine di ingresso" - che coadiuvano l'adesione alla mucosa e ne condizionano l'invasione. L'ingresso nelle cellule mucosali, possibile solo nei ceppi *ail*⁺ e *inv*⁺ (23), consente il raggiungimento del sito di elezione del microrganismo rappresentato dalle cellule M delle placche di Peyer: come altri patogeni enteroinvasivi, salmonelle, shigelle e campilobatteri, viene trasportato dalle cellule M nella lamina propria della sottomucosa (17), ove si moltiplica e da dove, per via linfo-ematogena, può disseminare a tutto l'organismo.

La presenza del gene *ail* coadiuva il plasmidio pYV nell'aumentare la resistenza all'attività battericida del siero (9), caratteristica questa che si esprime al massimo grado nella fase stazionaria di crescita piuttosto che nella fase logaritmica (49). Pierson e Falkow (32) hanno inoltre dimostrato mediante processi di ricombinazione come il gene in oggetto intervenga anche nelle fasi di adesione e di ingresso.

Il gene *inv* codifica per una delle "proteine di ingresso" denominata anche "invasina" (30,18), che dà inizio all'ingresso nelle cellule epiteliali legandosi ai recettori specifici; la diretta responsabilità del gene nell'attività invasiva si desume dai risultati di indagini su ceppi di *Y. enterocolitica* invasivi e non invasivi: il trasferimento del gene *inv* dagli uni agli altri ha portato alla comparsa in questi ultimi di ricombinanti invasivi (31).

Quanto al gene cromosomico *yst*, infine, esso codifica per l'elaborazione di una enterotossina termolabile, denominata Yst (47, 29). Essa agisce stimolando la produzione di guanylate-ciclastasi nelle cellule epiteliali intestinali e, nella sua conformazio-

ne molecolare, pare molto simile alla tossina termostabile degli stipiti enterotossigeni di *E. coli*. Il suo ruolo nella patogenesi della diarrea nell'uomo e negli animali è tuttora controverso essendo stati riscontrati risultati contraddittori (39). "In vitro" i ceppi *yst⁺*, enterotossigeni, elaborano enterotossina solo a temperatura ambiente o comunque non superiore a 30°C, ma non a 37°C: il gene, cioè, verrebbe represso a quest'ultima temperatura (29). Nonostante questa evidenza, alcune indagini effettuate "in vivo" su suinetti gnotobiotici (40), su topi (42) e su conigli (13) hanno, come accennato, evidenziato risultati contrastanti.

Più di recente, Mikulskis et al. (25), nell'intento di far luce su questa apparente contraddizione, hanno dimostrato come l'elaborazione di enterotossina in ceppi *yst⁺* a 37°C "in vitro" possa essere indotta aumentando l'osmolarità ed il pH del substrato sino ai valori normalmente riscontrabili nell'ambiente dell'ileo degli animali: il processo di trascrizione di *yst*, cioè, sarebbe "in vitro" - ma presumibilmente anche "in vivo", e ciò spiegherebbe il riscontro di risultati contraddittori - condizionato da ben definite condizioni chimico-fisiche.

In aggiunta alla enterotossina classica ne è stata descritta una nuova, denominata Yst II, prodotta da un ceppo non invasivo appartenente al bio-sierotipo 1A/O:6 isolato da un bambino affetto da diarrea (39). Sebbene le due enterotossine siano antigenicamente correlate, diversi sarebbero i geni che le codificano: lo dimostrerebbe il fatto che il ceppo produttore di Yst II non ha consentito l'ibridazione della biosonda recante la sequenza oligonucleotidica del gene Yst di uno stipite di *Y. enterocolitica* virulento.

Tabella 3. Caratteri genetici di virulenza e loro espressione fenotipica

Caratteristiche	pYV	<i>inv</i>	<i>ail</i>
Localizzazione plasmidica	+	-	-
Localizzazione cromosomica	-	+	+
Proteine di membrana	+	+	+
Adesività	+	-	+
Invasività	-	+	+
Autoagglutinazione	+	-	-
Protezione da:			
fagocitosi	+	-	-
lisi fagocitaria	+	-	-
attività battericida del siero	+	.	+

Patogenesi

Dal momento che la via usuale di infezione è rappresentata dal consumo di alimenti contaminati, il patogeno deve in primo luogo adattarsi al diverso livello di temperatura. L'adattamento è mediato dal plasmidio pYV: Lian et al. (23) hanno evi-

denziato come dopo già 6 ore dalla somministrazione orale al coniglio di ceppi pYV⁺, coltivati a 25°C, le proteine di superficie codificate dal plasmidio siano espresse nell'ambiente del piccolo intestino. Si presume che le cellule, incubate a 25°C, abbiano un limitato numero di copie di queste proteine o, come supposto da Portnoy e Martinez (37), esse siano presenti a livello citoplasmatico e inizino ad essere trasportate sulla membrana esterna quando la temperatura raggiunge i 37°C.

Quanto suaccennato porta a considerare come *Y. enterocolitica* sia sottoposta ad un ciclo di trasmissione "caldo-freddo" durante il quale il microrganismo, provvisto di tutti gli attributi di virulenza, viene eliminato da un ospite a sangue caldo, contamina acqua o alimenti - regolando o abolendo il suo corredo di fattori di patogenicità - e provvede di nuovo ad aumentare rapidamente il numero delle copie delle sue proteine di membrana non appena torna a trovarsi alla temperatura di 35-37°C. Sembra, cioè, che esista nell'ambito dei numerosi fattori di patogenicità di *Y. enterocolitica* una cooperazione armonica in funzione della temperatura ambientale. In un primo momento, in seguito all'ingestione di alimenti contaminati - e quindi in condizioni termiche ben inferiori a 35-37°C - i ceppi virulenti farebbero ricorso ai determinanti di patogenicità sotto controllo cromosomico, indipendenti dal livello di temperatura, per iniziare la colonizzazione; successivamente, in seguito all'acclimatazione alla temperatura dell'ospite, esprimerebbero i fattori di patogenicità sotto controllo plasmidico, comprendenti i meccanismi atti a contrastare le difese dell'organismo, la fagocitosi, la devitalizzazione ossigeno-dipendente, l'attivazione del complemento.

Da quanto sommariamente accennato emerge un patogeno dalla fisionomia estremamente poliedrica e dotato di notevole versatilità, sul quale, nonostante la mole imponente di ricerche delle quali è stato fatto oggetto, permangono a tutt'oggi numerosi interrogativi.

Parole chiave: *Yersinia enterocolitica*, fattori di virulenza, ipotesi patogenetiche.

Key words: *Yersinia enterocolitica*, some virulence factors, pathogenesis.

RIASSUNTO - Vengono presi in considerazione alcuni aspetti della patogenicità di *Yersinia enterocolitica*. Ne emerge la fisionomia di un patogeno estremamente versatile, in grado di adattarsi a diverse condizioni ambientali e di contrastare le difese dell'ospite mediante numerosi fattori di patogenicità codificati da geni a localizzazione cromosomica e plasmidica.

SUMMARY - *Yersinia enterocolitica* is a most versatile bacterial pathogen. Endowed with an array of chromosomal and plasmid-mediated virulence factors, this microorganism has emerged as the species capable of navigating through various host defense mechanisms.

Bibliografia

1. ABRAMOVITCH H., BUTAS C.A. (1973). Septicemia due to *Yersinia enterocolitica*. Can. Med. Assoc. J., 109, 112-1115.

2. AHO K., LIRISALO-REPO M., REPO H. (1985). Reactive arthritis. Clin. Rheum. Dis., 11, 25-40.
3. ALEKSIC S., STEIGERWALT A.G., BOCKEMUHL J., HUNTLEY-CARTER G.P., BRENNER D.J. (1987). *Yersinia rohdei* sp. nov. isolated from human and dog feces and surface water. Int. J. Syst. Bacteriol., 37, 327-332.
4. APPELBAUM J.S., WILDING G., MORSE L.J. (1983). *Yersinia enterocolitica* endocarditis. Arch. Intern. Med., 143, 2150-2151.
5. AUTENRIETH I.B., KEMPF V., SPRINZ T., PREGER S., SCHNELL A. (1996). Defense mechanisms in Peyer's patches and mesenteric lymph nodes against *Yersinia enterocolitica* involve integrin and cytokines. Infect. Immun., 64, 1357-1368.
6. AUTENRIETH I.B., VOGEL U., PREGER S., HEYMER B., HEESEMANN J. (1993). Experimental *Yersinia enterocolitica* infection in euthymic and T-cell-deficient athymic nude C57 BL/6 mice: comparison of time course histomorphology and immune response. Infect. Immun., 61, 2585-2595.
7. BERCOVIER H., URSING J., BRENNER D.J., STEIGERWALT A.G., FANNING G.R., CARTER G.P., MOLLARET H.H. (1980). *Yersinia kristensenii*: a new species of *Enterobacteriaceae* composed of sucrose-negative strains (formely called atypical *Yersinia enterocolitica* or *Yersinia enterocolitica*-like). Curr. Microbiol., 4, 219-424.
8. BERCOVIER H.A., STEIGERWALT A.G., GUIJOLE A., HUNTLEY-CARTE G., BRENNER D.J. (1984). *Yersinia aldovae* (formarly called *yersinia enterocolitica*-like group X2) a new species of *Enterobacteriaceae* isolated from acquatic ecosystem. Int. J. Syst. Bacteriol., 34, 1166-1172.
9. BLISKA J.B., FALKOW S. (1992). Bacterial resistance to complement killing mediated by the *ail* protein of *Yersinia enterocolitica*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 3561-3565.
10. BRENNER D.J., BERCOVIER H., URSING J., ALONSO J.M., STEIGERWALT A.G., FANNING G.R., CARTE G.P., MOLLARET H.H. (1980). *Yersinia intermedia*: a new species of *Enterobacteriaceae* composed of rhamnose-positive, melibiose-positive strains (formely called atypical *Yersinia enterocolitica* or *Yersinia enterocolitica*-like). Curr. Microbiol., 4, 207-212.
11. CHANDLER N.D., PARISI M.T. (1994). *Yersinia enterocolitica* masquerading as appendicitis. Arch. Pediatr. Adol. Med., 148, 527-528.
12. CHIU H.Y., FLYNN D.M., HOFFRAND A.V., POLITIS D. (1986). Infection with *Yersinia enterocolitica* in patients with iron overload. Br. Med. J., 292, 97.
13. DELOR I., CORNELIS R. (1992). Role of *Yersinia enterocolitica* Yst toxin in experimental infection of young rabbits. Infect. Immun., 60, 4269-4277.
14. EWING W.H., ROSS A.J., BRENNER D.J., FANNING G.R. (1978). *Yersinia ruckeri* sp. nov., the redmouth (RM) bacterium. Int. J. Syst. Bacteriol., 28, 37-44.
15. FOBERG U., FRYDEN A., KOHLSTROM E., PERSSON K., WEILBAN O. (1986). *Yersinia enterocolitica* septicemia: clinical and microbiological aspects. Scand. J. Infect. Dis., 18, 269-279.

16. GEMSKI P., LAZERE J.R., CASEY T. (1980). Plasmid associated with pathogenicity and calcium dependency of *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.*, 17, 682-685.
17. GRUTZKAU A., HANSKI C., NAUMANN M. (1993). Comparative study of histopathological alterations during intestinal infection of mice with pathogenic and non-pathogenic strains of *Yersinia enterocolitica* serotype O:8. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 423, 97-103.
18. ISBERG R.R., LEONG J.M. (1990). Multiple B₁ chain integrins are receptors for invasin, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells. *Cell*, 60, 861-871.
19. KAPPERUD G., NAMORK E., SKURNUK M., NESBAKKEN T. (1987). Plasmid-mediated surface fibrillae of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica*: Relationship to outer membrane protein YOP1 and possible importance for pathogenesis. *Infect. Immun.*, 55, 2247-2254.
20. LACHICA R.V., ZINK D.L. (1984). Plasmid-associated cell surface charge and hydrophobicity of *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.*, 44, 540-543.
21. LAITENEN O., TUUHEA J., AHVONEN P. (1972). Polyarthritis associated with *Yersinia enterocolitica*: clinical features and laboratory findings in nine cases with severe joint symptoms. *Ann. Rheum. Dis.*, 31, 34-39.
22. LENZ T., SCHULTE K.L., MEYER-SABELLEK W. (1984). *Yersinia enterocolitica* septicemia during long-term immunosuppression treatment. *J. Infect. Dis.*, 150, 963.
23. LIAN C.J., HWANG W.S., KELLY J.K., PAI C.H. (1987). Invasiveness of *Yersinia enterocolitica* lacking the virulence plasmid: an in-vivo study. *J. Med. Microbiol.*, 24, 219-226.
24. MANTLE M., BASARABA L., PERCOOK S.C., GALL D.G. (1989). Binding of *Yersinia enterocolitica* to rabbit intestinal brush border membranes, mucus and mucin. *Infect. Immun.*, 57, 3292-3299.
25. MIKULSKIS A.V., DELOR I., THI V.H., CORNELIS G.R. (1994). Regulation of the *Yersinia enterocolitica* enterotoxin Yst gene. Influence of growth phase, temperature, osmolarity, pH and bacterial host factors. *Mol. Microbiol.*, 14, 905-915.
26. MILLER V.L., FALKOW S. (1988). Evidence for two genetic loci in *Yersinia enterocolitica* that can promote invasion of epithelial cells. *Immun.*, 56, 1242-1248.
27. MILLER V.L., FARMER III J.J., HILL W.E., FALKOW S. (1989). The *ail* locus is found uniquely in *Yersinia enterocolitica* serotypes commonly associated with disease. *Infect. Immun.*, 57, 121-131.
28. PAERREGAARD A., ESPERSEN F., JENSEN O.M., SILURNIK M. (1991). Interactions between *Yersinia enterocolitica* and rabbit ileal mucus: growth, adhesion, penetration, and subsequent changes in surface hydrophobicity and ability to adhere to ileal brush border membrane vesicles. *Infect. Immun.*, 59, 253-260.
29. PAI C.H., MORS V. (1978). Production of enterotoxin by *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.*, 19, 908-911.

30. PEPE J.C., MILLER V.L. (1993). *Yersinia enterocolitica* invasin: a primary role in the initiation of infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 6473-6477.
31. PIERSON D.E., FALKOW S. (1990). Nonpathogenic isolates of *Yersinia enterocolitica* do not contain functional *inv*-homologous sequences. Infect. Immun., 58, 1059-1064.
32. PIERSON D.E., FALKOW S. (1993). The *ail* gene of *Yersinia enterocolitica* has a role in the ability of the organism to survive serum killing. Infect. Immun, 61, 1846-1852.
33. ILZ D., VOCKE T., HEESEMANN J., BRADE V. (1992). Mechanism of YadA-mediated serum resistance of *Yersinia enterocolitica* serotype O:3. Infect. Immun., 60, 189-195.
34. PORTNOY D., A., WOLF-WATZ H., BOLIN I., BEEDER A.B., FALKOW S. (1984). Characterization of common virulence plasmids in *Yersinia* species and their role in the expression of outer membrane proteins. Infect. Immun., 43, 108-114.
35. PORTNOY D., MARTINEZ L.A. (1979). *Yersinia enterocolitica* septicemia with pneumonia. Can. Med. Assoc. J., 120, 61-62.
36. PORTNOY D.A., FALKOW S. (1981). Virulence-associated plasmids from *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pestis*. J. Bacteriol., 148, 877-883.
37. PORTNOY D.A., MARTINEZ R.J. (1985). Role of plasmids in the pathogenicity of *Yersinia* species. Curr. Topics Microbiol. Immunol., 118, 29-51.
38. RABSON A.R., HALLETT A.F., KOORNHOFF H.J. (1975). Generalized *Yersinia enterocolitica* infection. J. Infect. Dis., 131, 447-451.
39. ROBINS-BROWNE R.M., TAKEDA T., FASONO A., BORDUN A., DOHI S., KASUGA H., FONG G., PRADO V., GUERRANT R.L., MORRIS J.G. (1993). Assessment of enterotoxin production by *Yersinia enterocolitica* and identification of a novel heat-stable enterotoxin produced by noninvasive *Y. Enterocolitica* isolated from clinical material. Infect. Immun., 61, 764-767.
40. ROBINS-BROWNE R.M., TZIPORI S., GONIS G., HAYES J., WITHERS M., PRPIC J.K. (1985). The pathogenesis of *Yersinia enterocolitica* infection in gnotobiotic piglets. J. Med. Microbiol., 19, 297-308.
41. RUSSMANN H., RUCKDESCHEL K., HEESEMANN J. (1996). Translocation of *Yersinia enterocolitica* through an endothelial monolayer by polymorphonuclear leukocytes. Infect. Immun., 64, 1016-1019.
42. SCHIEMANN D.A., (1981). An enterotoxin-negative strain of serotype is capable of producing diarrhoea in mice. Infect. Immun., 32, 571-574.
43. SEBES J.I., MAYBRY E.H., RABINOWITZ J.G. (1976). Lung abscess and osteomyelitis of rib due to *Yersinia enterocolitica*. Chest., 69, 546-548.
44. SKURNIK M. (1985). Expression of antigens encoded by the virulence plasmid of *Yersinia enterocolitica* under different growth conditions. Infect. Immun., 47, 183-190.
45. SKURNIK M., BOLIN I., HEIKKINEN H., PIHA S., WOLF-WATZ H. (1984).

Virulence plasmid-associated autoagglutination in *Yersinia* spp. J. Bacteriol., 158, 1033-1036.

46. SPIRA T.J., KABINS S.A. (1976). *Yersinia enterocolitica* septicemia with septic arthritis. Arch. Intern. Med., 136, 1305-1308.

47. STRALEY S.C., PERRY R.D. (1995). Environmental modulation of gene expression and pathogenesis in *Yersinia*. Trends in Microbiology, 3, 310-317.

48. URSING J., BRENNER D.J., BERCOVIER J., FANNIN G.R., STEIGERWALT A.G., ALONSO J.M., MOLLARET H.H. (1980). *Yersinia frederiksenii*: a new species of *Enterobacteriaceae* composed of rhamnose-positive strains (formely called atypical *Yersinia enterocolitica* or *Yersinia enterocolitica*-like). Curr. Microbiol., 4, 213-218.

49. WACHTEL M.R., MILLER V.R. (1995). In vitro and in vivo characterization of an *ail* mutant of *Yersinia enterocolitica*. Infect. Immun., 63, 2541-2548.

50. WAUTERS G., (1981). Antigens of *Yersinia enterocolitica*, p. 41-43, In: *Yersinia enterocolitica*, Bottone E.J. (ed.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.

51. WAUTERS G., ALEKSIC S., CHARLIER J., SCHULZE G. (1991). Somatic and flagellar antigens of *Yersinia enterocolitica* and related species. Contrib. Microbiol. Immunol., 12,239-243.

52. WAUTERS G., JANSSENS M., STEIGERWALT A.G., BRENNER D.J. (1988). *Yersinia mollaretii* sp. nov. and *Yersinia bercovierii* sp. nov. formerly called *Yersinia enterocolitica* biogroups 3A and 3B. Int. J. Syst. Bacteriol., 38, 424-429.

53. WAUTERS G., KANDOLO K., JANSSENS M. (1987). Revised biogrouping scheme of *Yersinia enterocolitica*. Contrib. Microbiol. Immunol., 9, 14-21.