

IL RUOLO DEL SUINO NELL'EPIDEMIOLOGIA DELLA TOSSINFEZIONE ALIMENTARE DA YERSINIA ENTEROCOLITICA

THE ROLE OF PIGS IN THE EPIDEMIOLOGY OF YERSINIA ENTERO- COLITICA FOODBORNE INFECTION

Barbieri Silvia¹, Bonardi Silvia²

Parole chiave: *Y. enterocolitica*, fattori di virulenza, epidemiologia, suino, carne suina

Riassunto

Negli ultimi decenni l'importanza di *Y. enterocolitica*, quale agente di tossinfezioni alimentari, è in costante aumento. Alla specie *Y. enterocolitica* appartengono stipiti caratterizzati da una notevole variabilità negli attributi di virulenza e solo alcuni bio-serotipi sono risultati patogeni per l'uomo e gli animali. Il presente lavoro illustra le caratteristiche dei ceppi patogeni di *Y. enterocolitica* e puntualizza il ruolo della specie suina quale serbatoio naturale di tali microrganismi. La principale fonte d'infezione per l'uomo è, infatti, rappresentata dall'ingestione di alimenti di origine animale, in particolare da carne suina cruda o poco cotta.

Key words: *Y. enterocolitica*, virulence factors, epidemiology, pig, pork meat

Summary

Since the last decades *Y. enterocolitica* foodborne infections have been increasing worldwide. *Y. enterocolitica* species comprises several strains characterised by different virulence properties and, among them, only some bio-serotypes are able to infect humans and animals. In this review the most important features of *Y. enterocolitica* pathogenic strains are described, together with the role of pigs as natural reservoir of the micro-organism. As a matter of fact, human infection is most often acquired by eating contaminated food, particularly raw or undercooked pig meat.

1. Medico Veterinario libero professionista

2. Dipartimento di Salute Animale, Sezione di Ispezione degli alimenti di origine animale, Università di Parma.

Correspondence: Dott. Silvia Barbieri, Via Levi, 9 - 43010 Fontanini - Parma

Tel. 0521-648305 - E-mail address: silvia.ail@libero.it

Introduzione

Al genere *Yersinia* appartengono undici specie, tre delle quali sono patogene per l'uomo e gli animali: *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* e *Y. pestis*. Nei paesi industrializzati, la maggior parte delle infezioni sono sostenute da *Y. enterocolitica*.

Alla specie *Y. enterocolitica* appartiene un'ampia varietà di microrganismi Gram-negativi distribuiti nell'ecosistema acquatico e terrestre, la maggior parte dei quali sono considerati batteri ubiquitari. Solo alcuni stipiti si sono rivelati patogeni per l'uomo, che generalmente contrae l'infezione mediante l'ingestione di acqua e alimenti contaminati, anche se la trasmissione di *Y. enterocolitica* può avvenire anche a seguito di trasfusioni di sangue da donatori infetti.

Gli stipiti patogeni di *Y. enterocolitica* sono dotati di numerosi fattori di virulenza, codificati sia da geni plasmidici, sia da geni a localizzazione cromosomiale, che permettono al batterio di eludere la sorveglianza immunitaria e di diffondere in diversi tessuti dell'ospite. È un batterio enteropatogeno, ma nell'uomo le manifestazioni cliniche dell'infezione sono estremamente eterogenee; variando dall'infezione asintomatica sino alla forma setticemica. Al contrario, negli animali l'infezione da *Y. enterocolitica* ha in genere decorso asintomatico.

L'epidemiologia della yersiniosi umana non è stata ancora del tutto chiarita, in quanto la maggior parte dei casi si manifesta in maniera sporadica e questo rende difficoltoso individuare l'origine dell'infezione. Tuttavia la principale via di trasmissione di *Y. enterocolitica* per l'uomo sembra essere legata al consumo di alimenti, in particolare prodotti a base di carne e latte vaccino. Tale via di infezione è stata ampiamente documentata ed è in costante aumento nel mondo, soprattutto nei paesi in cui viene consumata carne suina. Il suino rappresenta, infatti, l'animale "serbatoio" dal quale più frequentemente vengono isolati stipiti patogeni per l'uomo.

Caratteristiche del microrganismo

Il genere *Yersinia* appartiene alla famiglia delle Enterobacteriaceae, la quale comprende un vastissimo gruppo di batteri correlati dal punto di vista biochimico-metabolico e genetico, ma provvisti di una sostanziale eterogeneità relativamente all'ecologia, allo spettro d'ospite e al potenziale patogeno per l'uomo, i vertebrati domestici e selvatici, gli insetti e le piante (96). *Y. enterocolitica* condivide un'omologia del DNA del 10-30% con gli altri membri della famiglia delle Enterobacteriaceae (68).

Il genere *Yersinia* comprende 11 diverse specie: *Y. enterocolitica* (6, 32), *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis* (7), *Y. intermedia* (17), *Y. frederiksenii*, *Y. kristensenii* (98), *Y. mollaretii*, *Y. bercovierii* (115), *Y. aldovae* (8), *Y. rhodei* (1) e *Y. ruckeri* (30).

Y. enterocolitica è un batterio Gram-negativo, dotato di spiccato pleomorfismo, potendosi presentare sia in forma bastoncellare che coccobacillare; tale varietà morfologica sembra dipendere dalle caratteristiche del terreno di coltura. Il microrganismo a 25°C ha flagelli distribuiti su tutta la superficie, e tale caratteristica

gli conferisce mobilità, mentre a 37°C si presenta aflagellato e di conseguenza immobile (14). La temperatura ottimale di crescita è compresa tra 28 e 30°C (90), ma essendo un batterio psicrotrofo è in grado di crescere anche a 4°C, a differenza della maggior parte dei batteri enterici.

Y. enterocolitica può crescere in un range di pH compreso tra 4 e 10, con valore ottimale attorno a 7,6 (94) e migliore capacità di sopravvivenza in condizioni alcaline rispetto ad altri batteri Gram-negativi (5). Tollera una concentrazione massima di NaCl del 5% (94, 103) e l'inibizione causata dal NaCl è strettamente legata alla temperatura di crescita: a 2°C una concentrazione di NaCl del 4,5% inibisce completamente la crescita del batterio, ma l'azione è solo parziale a 5°C (78).

La specie è estremamente eterogenea e questo ha permesso di individuare, sulla base di reazioni biochimiche, 6 biotipi di *Y. enterocolitica* (1A, 1B, 2, 3, 4, 5) con diverso significato clinico ed epidemiologico (114).

Al biotipo 1A appartengono ceppi normalmente ritenuti non patogeni, sebbene alcuni di essi siano stati isolati anche da pazienti affetti da gastro-enterite (17). Con molta probabilità si tratta di patogeni opportunisti (14), il cui studio andrebbe approfondito. I restanti biotipi comprendono ceppi patogeni per uomo e animali, in quanto isolati nel corso di manifestazioni gastro-enteriche o loro complicanze. Al biotipo 4 appartengono gli stiptipi di *Y. enterocolitica* ritenuti più virulenti per l'uomo.

Y. enterocolitica può essere ancora suddivisa sulla base delle differenze antigeniche. La sierotipizzazione si basa sull'utilizzo di antisieri allestiti principalmente nei confronti di antigeni somatici (O), più raramente verso antigeni flagellari (H) o fimbriali (K). Dai primi 8 sierogruppi descritti da Winblond (117) la lista è stata molto ampliata, sino agli attuali 76 (116). La maggior parte dei ceppi associati a patologie umane sono compresi nei seguenti bio-sierotipi: 1B/O:8, 2/O:9, 2/O:5,27 e 4/O:3 (14).

Fattori associati alla virulenza di *Y. enterocolitica*

Una caratteristica peculiare di *Y. enterocolitica* è rappresentata dal suo tropismo per il tessuto linfatico. Gli stiptipi patogeni, infatti, sopravvivono e si moltiplicano nelle strutture linfatiche, dove ha inizio la risposta immunitaria verso gli antigeni non-self e dove gli agenti estranei vengono normalmente distrutti. Proprio per questo *Y. enterocolitica* necessita di un'ampia gamma di fattori di virulenza che le permettano di modulare la risposta immunitaria a livello cellulare, interferendo con la fagocitosi, riducendo l'azione ossidativa dei leucociti, distruggendo i fagociti inducendone l'apoptosi e, più in generale, alterando la produzione di citochine pro-infiammatorie (75, 95).

Dal punto di vista molecolare tali fattori di virulenza possono essere espressi da geni a localizzazione plasmidica (50, 99) o cromosomiale (49, 51).

Il plasmide di virulenza è denominato pYV (*plasmid for Yersinia virulence*) (86) e la sua presenza caratterizza gli stiptipi realmente patogeni, vale a dire in grado di infettare l'ospite; al contrario, stiptipi privi del plasmide vengono rapidamente eliminati nei follicoli linfatici intestinali ad opera delle cellule fagocitarie (48).

Accanto ai geni plasmidici, numerosi geni cromosomiali sono stati individuati come indispensabili per l'evoluzione del processo infettivo.

Di seguito vengono elencati i principali fattori di virulenza di *Y. enterocolitica*.

Proteina YadA: il gene plasmidico *yadA* codifica la principale proteina di membrana esterna di *Y. enterocolitica*, denominata YadA (*Yersinia adhesin A*) (24). Si tratta di una proteina di natura fibrillare che ricopre la superficie di batterica (59), espressa a 37°C ma non a 25°C (87). La proteina YadA ha numerose funzioni, promuovendo il legame del batterio a diversi tipi di cellule: cellule epiteliali della mucosa intestinale (59, 70, 82), fagociti (95), infine a numerose proteine della matrice extracellulare, come fibronectina, collagene e laminina, attraverso il legame con il recettore $\beta 1$ integrina, favorendo così la colonizzazione di diversi tessuti (23, 65). Inoltre, la proteina YadA svolge un ruolo protettivo nei confronti del batterio: si deve ad essa, infatti, la resistenza al siero, per l'inibizione del sistema del complemento, sia a livello C3b che C9, con interruzione della reazione a cascata che porterebbe alla lisi batterica (21; 85).

Invasina: rappresenta il fattore invasivo principale di *Y. enterocolitica*. Codificata dal gene cromosomiale *inv*, è rappresentata da una proteina di membrana di 92 kDa denominata "Invasina" (72). Anche questa proteina di membrana si lega alle $\beta 1$ integrine, espresse sulla superficie delle cellule dell'ospite (56), ed in particolare dalle cellule M che rivestono le placche del Peyer (23). Il legame dell'invasina alle cellule M, assieme alla fisiologica attività fagocitaria di queste ultime, promuovono la colonizzazione delle placche del Peyer dalle quali, per via linfo-ematogena, il batterio può raggiungere i vari distretti dell'organismo.

L'espressione del gene *inv* è regolata da segnali ambientali, come temperatura e pH: in vitro *inv* è massivamente espresso a 26°C e a pH neutro, mentre lo è solo debolmente a 37°C e a pH neutro. Se il pH del terreno di crescita viene abbassato ad un valore simile a quello riscontrabile nel piccolo intestino, cioè 6,0, e la temperatura viene mantenuta a 37°C, vi è un aumento dell'espressione del gene *inv* simile a quella riscontrata a 26°C e a pH neutro (83).

Proteina Ail: un altro gene cromosomiale coinvolto nella fase iniziale di colonizzazione e penetrazione dell'intestino è *ail* (*attachement invasion locus*), che codifica una proteina di membrana denominata "Ail". Questo fattore di virulenza viene prodotto a 37°C (74) e, assieme a invasina e YadA, consente al batterio di raggiungere e penetrare le cellule M (44). Sembra che la proteina Ail sia in grado di legarsi ai leucociti circolanti facilitando così la diffusione del batterio ai linfonodi regionali, fegato e milza (55), oltre a coadiuvare i fattori plasmidici nell'aumentare la resistenza all'attività battericida del siero (10). In particolare, Ail agisce proteggendo la membrana esterna del batterio interferendo nella formazione del MAC (*Membrane Attack Complex*), evitandone così l'inserzione sulla superficie batterica e la conseguente lisi (84). Il gene *ail* è presente solo negli stiptipi di *Y. enterocolitica* associati a processi infettivi (73).

Enterotossina: tra i fattori di virulenza si annovera l'enterotossina termostabile "Yst" (*Yersinia stable toxin*), codificata dal gene cromosomico *yst* (28). Questa proteina facilita l'invasione del microrganismo nei tessuti danneggiando l'epitelio

intestinale (54, 90, 91, 92).

Sino ad alcuni anni fa si presumeva che *Y. enterocolitica* sintetizzasse un solo tipo di enterotossina, ma in seguito si è osservato che gli stipti patogeni producono l'enterotossina YstA, mentre gli stipti appartenenti al biotipo 1A, considerato non patogeno, producono le varianti YstB o YstC (71, 90, 100). Yst agisce stimolando la produzione di guanilato-ciclastasi nelle cellule dell'epitelio intestinale, incrementando il livello intracellulare di c-GMP, con conseguente accumulo di fluidi nel lume intestinale. Tuttavia il ruolo della tossina Yst nella patogenesi della diarrea nell'uomo e negli animali è tuttora controverso (93).

Yersiniabactina: alcuni stipti di *Y. enterocolitica* elaborano un sideroforo endogeno, la cosiddetta Yersiniabactina (91), un fattore di virulenza essenziale in grado di captare il ferro presente nei liquidi corporei dell'ospite e, di conseguenza, di favorire la diffusione sistemica del microrganismo. Si tratta di un composto chelante il ferro, che, grazie alla stretta affinità con il metallo, riesce a solubilizzarlo e captarlo dalle proteine dell'ospite, per poi legarlo e trasportarlo all'interno del batterio, dove viene rilasciato ed utilizzato per i diversi processi metabolici (20). Nel genere *Yersinia* il meccanismo di sintesi, trasporto e regolazione del sideroforo è localizzato in un'ampia frazione cromosomiale (46) definita "high pathogenicity island" o HPI (19). Il complesso HPI non è stato riscontrato né negli stipti a bassa patogenicità, né negli stipti avirulenti, ma solo in quelli che appartengono al bio-sierotipo 1B/O:8, gli unici capaci di causare nell'uomo gravi forme sistemiche di yersinosi e pertanto definiti stipti ad "elevata patogenicità" (25).

Lipopolisaccaride: la componente lipopolisaccaridica di membrana (LPS) sembra avere un ruolo nella difesa del batterio inibendo l'azione litica del complemento (110). Più precisamente, è stato dimostrato che l'antigene O agisca in simbiosi con YadA inibendo la via alternativa di attivazione del complemento (9).

Ureasi: l'enzima è codificato dal complesso di geni *ure* a localizzazione cromosomiale (26) e catalizza l'idrolisi dell'urea in una molecola di acido carbonico e due molecole di ammoniaca, favorendo l'innalzamento del pH. L'attività dell'ureasi contribuisce alla virulenza di *Y. enterocolitica*, conferendole acido-tolleranza e permettendo così la sopravvivenza del batterio nell'ambiente acido dello stomaco o all'interno dei fagosomi dei leucociti polimorfonucleati e dei macrofagi (27).

Fosfolipasi A: il fattore di virulenza chiamato "Yp1A" (*Yersinia phospholipase A*) è codificato dal gene *yplA* (99). La fosfolipasi A interviene nella patogenesi dell'infezione promuovendo la diffusione batterica a livello delle placche del Peyer, distruggendo la membrana citoplasmatica delle cellule dell'ospite; alcuni ricercatori ipotizzano che agisca anche stimolando la crescita batterica procurando nutrimento, sottoforma di acidi grassi essenziali per la biosintesi e il metabolismo batterico (99). La fosfolipasi A viene normalmente espressa a 26°C e secreta a livello extracellulare dal sistema di secrezione flagellare (120).

Sistemi di secrezione del III tipo: molti batteri Gram-negativi possiedono i meccanismi di secrezione necessari per liberare, a livello extracellulare, numerose proteine essenziali per la virulenza (52). Il trasporto di macromolecole attraverso le membrane biologiche può avvenire tramite il cosiddetto "sistema di secrezione del III tipo" o TTSS (Type-Three Secretion System), strutturalmente costituito da una

base, una porzione a forma di ago e un apparato di traslocazione che permette lo spostamento polarizzato di molecole proteiche. Le proteine secrete dal TTSS hanno diverse funzioni: azione citotossica, emolitica, proteolitica, fosfatase e defosfatase (118).

Y. enterocolitica possiede tre differenti sistemi di secrezione del III tipo, ognuno dei quali entra in funzione in condizioni diverse, facendo supporre che ogni TTSS sia necessario per secernere un distinto gruppo di proteine che intervengono in diverse fasi dell'infezione (119).

Nel genere *Yersinia* il TTSS maggiormente studiato è codificato dal gene *ysc*, localizzato nel plasmide pYV. È definito "Ysc TTSS" (*Yersinia secretion-TTSS*) e secerne numerose proteine chiamate Yops (*Yersinia outer proteins*), che agiscono prevalentemente interferendo con la risposta immunitaria dell'ospite (55).

Il secondo sistema di secrezione viene codificato dal locus *ysa* a localizzazione cromosomiale (47). "Ysa TTSS" (*Yersinia secretion apparatus - TTSS*) è responsabile della traslocazione di proteine definite Ysps (*Yersinia secreted proteins*), recentemente ritenute corresponsabili nel processo di colonizzazione del tratto gastrointestinale (115) e proprie solo degli stipiti ad alta patogenicità, appartenenti al biotipo 1B (31).

Il terzo sistema di secrezione, l'apparato di secrezione flagellare (Flagellum Transport Machinery), è indispensabile per la sintesi dei flagelli batterici; agisce trasportando, dal citoplasma alla superficie cellulare, le subunità proteiche che andranno a costituire l'organo di movimento (69). Oltre alla biosintesi flagellare, questo sistema secerne diverse proteine associate alla virulenza di *Y. enterocolitica*, definite Fops (*flagellar outer proteins*) (118).

Il suino: fonte d'infezione per l'uomo

Y. enterocolitica è un importante agente di zoonosi e, come tale, citato dalla Direttiva 2003/99 CE ("Misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici"), recepita in Italia con il Decreto Legislativo 2006/191. Anche se la maggior parte dei casi di yersiniosi umana si manifesta in maniera sporadica, rendendo difficile individuare l'origine dell'infezione, la via di trasmissione principale per l'uomo sembra essere quella alimentare.

Il suino rappresenta l'animale "serbatoio" dal quale più frequentemente vengono isolati stipiti patogeni per l'uomo (15). Quanto affermato viene confermato dalla maggiore prevalenza di casi di yersiniosi, sia sporadici che epidemici, nelle aree dove l'allevamento del suino, ed il consumo di prodotti a base di carne suina, sono più diffusi: Europa (105) e America del nord (61, 65).

Il legame tra l'animale serbatoio e l'infezione umana è principalmente dovuto all'ingestione di carne suina cruda o poco cotta (15, 37, 38, 43, 58, 88). Nel suino gli stipiti di *Y. enterocolitica* capaci di infettare l'uomo vengono isolati prevalentemente a livello tonsillare (76), nel contenuto intestinale e nei linfonodi ileo-cecali (79, 107). Tra le parti edibili, *Y. enterocolitica* viene isolata soprattutto dalla lingua e dalle frattaglie e, solo raramente, dalle carni (34). Il bio-serotipo patogeno 4/O:3 è lo stipite più frequentemente isolato dalla popolazione suina a livello mondiale (2) ed è

stato riscontrato anche in suini allevati e macellati in Italia (12). Nel suino l'infezione prende origine dalla contaminazione dei locali di allevamento, nei quali il batterio può sopravvivere circa tre settimane (96), e la trasmissione fra i suini si realizza probabilmente per contaminazione fecale sia degli stessi locali, sia dell'acqua e dei mangimi. La malattia in forma clinica conclamata, sebbene rara, si manifesta prevalentemente nei soggetti giovani (53, 121) nei quali è caratterizzata da anoressia, diarrea emorragica, edema delle palpebre, della testa e delle parti declivi del corpo (96).

La prevalenza di soggetti portatori di *Y. enterocolitica* negli allevamenti suini è estremamente variabile, anche nell'ambito dello stesso paese. I controlli in allevamento vengono effettuati soprattutto nei paesi del nord Europa (Danimarca, Finlandia, Norvegia), dove è maggiore l'attenzione sanitaria nei confronti del batterio quale agente di tossinfezioni alimentari (3, 4, 67). Da un'indagine svolta in Norvegia si è osservato che la prevalenza di capi infetti si può mettere in relazione al tipo di allevamento. L'86% degli allevamenti a ciclo aperto, a causa della continua introduzione di nuovi animali, presentava capi positivi per *Y. enterocolitica* O:3, contro il 53,1% delle aziende dove veniva praticato il sistema a ciclo chiuso (101). Inoltre la prevalenza dell'infezione sembra variare in base alle differenti fasi produttive: la maggior parte degli isolamenti viene effettuata dal suino pesante (16, 45, 62), forse come conseguenza degli spostamenti in diversi box o recinti, contaminati da materiale fecale, durante le varie fasi dell'accrescimento (40).

La rilevante presenza di portatori asintomatici, sommata all'ampia diffusione ambientale del microrganismo, attualmente non lascia intravedere una facile soluzione per ridurre il numero di suini portatori all'interno delle singole aziende (76). Di conseguenza, in sede di macellazione, *Y. enterocolitica* si isola frequentemente dal suino (41) ed in particolare, in Europa, si riscontra con elevata frequenza il biosierotipo patogeno 4/O:3 (94), a sostegno dell'importanza epidemiologica che riveste il suino nei casi di infezione umana (63).

I suini sono particolarmente vulnerabili nelle ore immediatamente precedenti la macellazione, in quanto, nelle stalle di sosta, lo stress, il sovraffollamento, la fame e la successiva coprofagia faciliterebbero l'infezione. È stato infatti dimostrato sperimentalmente che *Y. enterocolitica* può essere isolata a livello tonsillare già trenta minuti dopo l'inoculazione per via orale (107).

Dato che il suino alberga il batterio soprattutto a livello di tonsille palatine, considerate la vera nicchia ecologica di *Y. enterocolitica* (97, 112), e in misura minore nel contenuto intestinale, le tonsille rappresentano la principale fonte di contaminazione per le carcasse (12, 13, 33, 36, 44, 63, 81, 107). Le fasi critiche del processo di macellazione per la diffusione di *Y. enterocolitica* sono rappresentate dall'eviscerazione, escissione della lingua e delle tonsille, incisione dei linfonodi mandibolari e disossamento della testa (57).

Quando le tonsille palatine non vengono completamente rimosse dalla cavità faringea, per errata o frettolosa manualità da parte degli operatori, *Y. enterocolitica* può contaminare i tessuti muscolari limitrofi o le attrezzature utilizzate durante le

operazioni di sezionamento (13). Nel caso in cui le tonsille vengano asportate dalla carcassa unitamente alle frattaglie, che comprendono lingua, esofago, polmoni, cuore, diaframma, fegato e reni, può verificarsi la contaminazione di queste ultime (33).

Come è noto, la corretta incisione circumanale del retto e l'adeguata rimozione del tratto intestinale possono prevenire la contaminazione delle carni da parte di microrganismi presenti nel tubo gastro-enterico (80). La diffusione di *Y. enterocolitica* alla superficie della carcassa può essere considerevolmente ridotta mediante la chiusura del retto e dell'ano prima dell'asportazione dell'intestino, utilizzando un'apposita "plastic bag" (3, 77). Nei paesi in cui questo metodo viene già utilizzato, quali Danimarca, Norvegia e Svezia, si è osservata una riduzione dell'incidenza di yersiniosi umana. In ogni caso, al fine di ridurre al minimo i rischi per la salute pubblica, vanno adottate misure preventive durante l'intero processo di macellazione, basate principalmente sull'attuazione delle cosiddette GMP (Good Hygienic Practices) (102).

Tra i prodotti di origine suina più a rischio si annoverano la lingua, le carni macinate ottenute da muscoli della testa, in cui possono essere presenti frammenti linfonodali della regione cranio-facciale (3, 36, 106), le salsiccie fresche (11) e le frattaglie edibili (fegato, cuore), che vengono raccolte in bacinelle unitamente alle tonsille (33).

Il piccolo intestino, utilizzato in alcuni paesi degli Stati Uniti meridionali per la preparazione di un tipico piatto natalizio chiamato "chitterlings", si è reso responsabile di diverse epidemie di yersiniosi presso le comunità che ne fanno uso (58, 64, 104). La pericolosità dell'intestino di suino è dovuta alla localizzazione di *Y. enterocolitica* nel tessuto linfoide della mucosa.

Diverse indagini svolte presso punti vendita al dettaglio (42, 105) hanno dimostrato che *Y. enterocolitica* sierogruppo O:3 viene rinvenuta prevalentemente dalla lingua e dalle frattaglie (102, 111), e solo raramente dalle carni suine. Il batterio è stato isolato soprattutto dai prodotti carnei commercializzati in piccole macellerie a conduzione familiare, piuttosto che da macellerie annesse alle grandi catene di distribuzione, forse per il sovrannumero di carcasse da stoccare, unitamente alle frattaglie, in celle frigorifere di modeste dimensioni (22). Nei punti vendita è quindi importante evitare il contatto tra carcasse e frattaglie, che devono essere maneggiate e conservate separatamente, ed è inoltre fondamentale osservare le buone pratiche di lavorazione (Good Manufacturing Practices, GMP) per limitare il rischio di contaminazione crociata tra le attrezzature, le carni e il personale addetto (39).

Conclusioni

Le infezioni di origine alimentare rappresentano un importante problema di sanità pubblica, la maggior parte dei patogeni responsabili di tossinfezioni alimentari ha origine zoonotica. Negli ultimi decenni, come è noto, sono intervenute profonde modificazioni sia nella filiera produttiva e nella distribuzione dei prodotti di origine animale, sia, come conseguenza, nell'epidemiologia delle malattie infettive di origine alimentare.

Negli ultimi due decenni si è registrato un aumento nell'incidenza della yersiniosi in diversi paesi, probabilmente in relazione alla crescente diffusione dell'allevamento intensivo ed ai sistemi di produzione ad esso correlati. A livello europeo, sulla base dei dati raccolti dall'EFSA nell'anno 2005, si evince che la yersiniosi si colloca al terzo posto tra le zoonosi più frequentemente notificate (2,6 casi/100.000 abitanti), dopo la campilobatteriosi (51,7/100.000) e la salmonellosi (38,1/100.000) (29).

In linea generale l'identificazione delle modalità di infezione dei serbatoi animali e di contaminazione della filiera alimentare rappresentano un punto chiave per impostare adeguate strategie di prevenzione. In particolare, il suino appare l'animale più importante dal punto di vista epidemiologico, fungendo da portatore faringeo e intestinale di stipiti patogeni per l'uomo. Tuttavia, a discapito dei numerosi studi che sottolineano il ruolo del suino nell'epidemiologia della yersiniosi umana, molto deve essere ancora fatto per accertare il ruolo di altre specie animali, quali bovini e ovicapri, e dei loro prodotti derivati.

Bibliografia

- 1) Aleksić S., Steigerwalt A., Bockemühl J., Huntley-Carter G. P., Brenner D. J. (1987). *Yersinia rhodei* sp. nov. isolated from human and dog feces and surface water. Int. J. Syst. Bacteriol. 37, 327-332.
- 2) Aleksić S., Bockemühl J. (1990). Microbiology and epidemiology of *Yersinia* infections. Immun. Infekt. 18, 178-185.
- 3) Andersen J. K., Sørensen R., Glensbjerg M. (1991). Aspects of the epidemiology of *Yersinia enterocolitica*: a review. Int. J. Food Microbiol. 13, 231-237.
- 4) Asplund K., Tuovinen V., Veijalainen P., Hirn J. (1990). The prevalence of *Yersinia enterocolitica* O:3 in Finnish pigs and pork. Acta Vet. Scand. 31, 39-43.
- 5) Aulisio C. C., Mehlman I. J., Sanders A. C. (1980). Alkali method for rapid recovery of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* from foods. Appl. Environ. Microbiol. 39, 135-140.
- 6) Bercovier H., Brenner D. J., Ursing J., Steigerwalt A. G., Fanning G. R., Alonso J. M., Carter G. P., Mollaret H. H. (1980). Characterisation of *Yersinia enterocolitica* sensu stricto. Curr. Microbiol. 4, 201-206.
- 7) Bercovier H., Mollaret H. H. (1984). Genus XIV. *Yersinia*. In: Krieg, N. R. (Ed.). Bergey's manual of systematic bacteriology, vol. 1. Williams and Wilkins Company, pp. 498- 506.
- 8) Bercovier H., Steigerwald A. G., Guiyoule A., Huntley-Carter G., Brenner D. J. (1984). *Yersinia aldovae* (formerly *Yersinia enterocolitica*-like group X2) a new species of *Enterobacteriaceae* isolated from aquatic ecosystems. Int. J. Syst. Bacteriol. 34, 166-172.
- 9) Biedzka-Sarek M., Venho R., Skurnik M. (2005). Role of YadA, Ail, and Lipopolysaccharide in Serum Resistance of *Yersinia enterocolitica* Serotype O:3. Infect. Immun. 2232-2244.
- 10) 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.
- 11) Bonardi S., Brindani F., Pizzin G., Bacci C., Cenci A., D’Incau M., Liebana E. (2002). Rischio microbiologico associato alla produzione di salsicce suine: risultati di un’indagine annuale. Ind. Alim. XLI, 782-788.
 - 12) Bonardi S., Brindani F., Pizzin G., Lucidi L., D’Incau M., Liebana E., Morabito S. (2003). Detection of *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica* and verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in pigs at slaughter in Italy. Int. J. Food Microbiol. 85, 101–110.
 - 13) Borch E., Nesbakken T., Christensen H. (1996). Hazard identification in swine slaughter with respect to foodborne bacteria. Int. J. Food Microbiol. 30, 9-25.
 - 14) Bottone E. J. (1997). *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. Clin. Microbiol. Rev. 10, 257-276.
 - 15) Bottone E. J. (1999). *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates. Microbes Infect. 1, 323-333.
 - 16) Bowman A. S, Glendening C, Wittum T. E, LeJeune J. T, Stich R. W, Funk J. A. (2007). Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in different phases of production on swine farms. J. Food Prot. 70, 11-16.
 - 17) Brenner D. J., Bercovier H., Ursing J., Alonso J. M., Steigerwalt A. G., Fanning G. R., Carter G. P., Mollaret H. H. (1980). *Yersinia intermedia*: a new species of *Enterobacteriaceae* composed of rhamnose-positive, melibiose-positive, raffinose-positive strains (formerly called atypical *Yersinia enterocolitica* or *Yersinia enterocolitica*-like). Curr. Microbiol., 4, 207-212.
 - 18) Burnens A. P., Frey A., Nicolet J. (1996). Association between clinical presentation, biogroups and virulence attributes of *Yersinia enterocolitica* strains in human diarrhoeal disease. Epidemiol. Infect. 116, 27-34.
 - 19) Carniel E., Guilvout I., Prentice M. (1996). Characterization of a large chromosomal “high-pathogenicity island” in biotype 1B *Yersinia enterocolitica*. J. Bacteriol. 178, 6743–6751.
 - 20) Carniel E. (2001). The *Yersinia* high-pathogenicity island: an iron-uptake island. Microbes Infect. 3, 561–569.
 - 21) China B., Sory M. P., N’Guyen B. T., De Bruyere M., Cornelis G. R. (1993). Role of the YadA protein in prevention of opsonization of *Yersinia enterocolitica* by C3b molecules. Infect. Immun. 61, 3129–3136.
 - 22) Christensen S. G. (1987). Co-ordination of a nationwide survey on the presence of *Yersinia enterocolitica* O:3 in the environment of butcher shops. Contrib. Microbiol. Immunol. 9, 26-29.
 - 23) Clark M. A., Hirst B. H., Jepson M. A. (1998). M-cell surface β 1 integrin expression and invasion-mediated targeting of *Yersinia pseudotuberculosis* to mouse Peyer’s patch M cells Infect. Immun. 66, 1237–1243.
 - 24) Cornelis G. R., Boland A., Boyd A. P., Geuijen C., Iriarte M., Neyt C., Sory M. P., Stainier I. (1998). The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 62, 1315-1352.
 - 25) de Almeida A. M. P., Guiyoule A., Guilvout I., Iteman I., Baranton G., Carniel E. (1993). Chromosomal *irp2* gene in *Yersinia*: distribution, expression,

- deletion and impact on virulence. *Microb. Pathog.* 14, 9–21.
- 26) deKoning-Ward T.F., Ward A. C., Robins-Browne R.M. (1994). Characterisation of the urease-encoding gene complex of *Yersinia enterocolitica*. *Gene*. 145, 25-32.
 - 27) De Koning-Ward T. F., Robins-Browne R. M. (1995). Contribution of urease to acid tolerance in *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.* 63, 3790-3795.
 - 28) Delor I., Kaeckenbeeck A., Wauters G., Cornelis G. R. (1990). Nucleotide sequence of *yst*, the *Yersinia enterocolitica* gene encoding the heat-stable enterotoxin, and prevalence of the gene among pathogenic and non-pathogenic *Yersinia*e. *Infect. Immun.* 58, 2983-2988.
 - 29) European Food Safety Authority. (2006). *Yersinia*. In: Trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and antimicrobial resistance in the European Union in 2005. EFSA (Ed.). Parma, pp. 160-167.
 - 30) 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.
 - 31) Foultier B., Troisfontaines P., Muller S., Opperdoes F. R., Cornelis G. R. (2002). Characterization of the *ysa* pathogenicity locus in the chromosome of *Yersinia enterocolitica* and phylogeny analysis of type III secretion systems. *J. Mol. Evol.* 55, 37–51.
 - 32) Frederiksen W. (1963). A study of some *Yersinia pseudotuberculosis*-like bacteria, “*Bacterium enterocoliticum*” and “*Pasteurella X*”. *Proc. XIV Scad. Congr. Pathol. Microbiol.* pp.103-104.
 - 33) Fredriksson-Ahomaa M., Korte T., Korkeala H. (2000). Contamination of carcasses, offals, and the environment with *yadA*-positive *Yersinia enterocolitica* in a pig slaughterhouse. *J. Food Prot.* 63, 31-35.
 - 34) Fredriksson-Ahomaa M. (2001). Molecular epidemiology of *YadA*-positive *Yersinia enterocolitica*. University of Helsinki, Academic dissertation (ISBN 951-45-9988-8)
 - 35) Fredriksson-Ahomaa M., Hallanvuol S., Korte T., Siitonen A., Korkeala H. (2001). Correspondence of genotypes of sporadic *Yersinia enterocolitica* bioserotype 4/O:3 strains from human and porcine sources. *Epidemiol. Infect.* 127, 37–47.
 - 36) Fredriksson-Ahomaa M., Bucher M., Hank C., Stolle A., Korkeala H. (2001). High prevalence of *Yersinia enterocolitica* 4:O3 on pig offal in southern Germany: a slaughtering technique problem. *Syst. Appl. Microbiol.* 24, 457-463.
 - 37) Fredriksson-Ahomaa M., Korkeala H. (2003). Low occurrence of pathogenic *Yersinia enterocolitica* in clinical, food, and environmental samples: a methodological problem. *Clin. Microbiol. Rev.* 16, 220–229.
 - 38) Fredriksson-Ahomaa M., Korkeala H. (2003). Molecular epidemiology of *Yersinia enterocolitica* 4/O:3. *Adv. Exp. Med. Biol.* 529, 295–302.
 - 39) Fredriksson-Ahomaa M., Koch U., Klemm C., Bucher M., Stolle A. (2004). Different genotypes of *Y. enterocolitica* 4/O:3 strains widely distributed in butcher shops in Munich area. *Int. J. Food Microbiol.* 95, 89-94.
 - 40) Fukushima H., Nakamura R., Ito Y., Saito K., Tsubokura M., Otsuki K.

- (1983). Ecological studies of *Yersinia enterocolitica*. I. Dissemination of *Y. enterocolitica* in pigs. *Vet. Microbiol.* 8, 469-483.
- 41) Fukushima H., Maruyama K., Omori I., Ito K., Iorihara M. (1990). Contamination of pigs with *Yersinia* at the slaughterhouse. *Fleischwirtschaft* 70, 1300-1302.
- 42) Fukushima H., Hoshina K., Itogawa H., Gomyoda M. (1997). Introduction into Japan of pathogenic *Yersinia* through imported pork, beef and fowl. *Int. J. Food Microbiol.* 35, 205-212.
- 43) Gourdon F., Beytout J., Reynaud A., Romaszko J.P., Perre D., Theodore P., Soubelet H., Sirot J. (1999). Human and animal epidemic of *Yersinia enterocolitica* O:9, 1989–1997, Auvergne, France. *Emerg. Infect. Dis.* 5, 719–721.
- 44) Grützkau 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.
- 45) Gürtler M., Alter T., Kasimir S., Linnebur M., Fehlhaber K. (2005). Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in fattening pigs. *J. Food Prot.* 68, 850-854.
- 46) Hacker J., Blum-Oehler G., Mühldorfer I., Tschäpe H. (1997). Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol. Microbiol.* 23, 1089–1097.
- 47) Haller J. C., Carlson S., Pederson K. J., Pierson D. E. (2000). A chromosomally encoded type III secretion pathway in *Yersinia enterocolitica* is important in virulence. *Mol. Microbiol.* 36, 1436-1446.
- 48) Hanski C., Naumann M., Grützkau A., Pluschke G., Friedrich B., Hahn H., Riecken E. O. (1991). Humoral and cellular defense against intestinal murine infection with *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.* 59, 1106-1111.
- 49) Heesmann J., Laufs R. (1983). Construction of a mobilizable *Yersinia enterocolitica* virulence plasmid. *J. Bacteriol.* 155, 761-767.
- 50) Heesmann J., Keller C., Morawa R., Schmidt N., Siemens H. J., Laufs R. (1983). Plasmids of human strains of *Yersinia enterocolitica*: molecular relatedness and possible importance for pathogenesis. *J. Infect. Dis.* 147, 107-115.
- 51) Heesmann J., Algermissen B., Laufs R. (1984). Genetically manipulated virulence of *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.* 46, 105-110.
- 52) Hueck C. J. (1998). Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 62, 379-433.
- 53) Hurvell B. (1981). Zoonotic *Yersinia enterocolitica* infection: host range, clinical manifestations, and transmission between animals and man. In: *Yersinia enterocolitica*. Bottone E. J. (Ed.). CRS press, Boca Raton, FL, pp. 145-159.
- 54) Ibrahim A., Liesack W., Griffiths M. W., Robins-Browne R. M. (1997). Development of a highly specific assay for rapid identification of pathogenic strains of *Yersinia enterocolitica* based on PCR amplification of the *Yersinia* heat-stable enterotoxin gene (yst). *J. Clin. Microbiol.* 35, 1636–1638.

- 55) Iriarte M., Cornelis G. R. (1999). The 70-kilobase virulence plasmid of *Yersinia*. In: Pathogenicity islands and other mobile genetic elements. J. B. Kaper and J. Hacker (Eds.). American Society for Microbiology, Washington, D.C. pp. 91-126.
- 56) Isberg R. R. (1990). Pathways for the penetration of enteroinvasive *Yersinia* into mammalian cells. *Mol. Biol. Med.* 7, 73-82.
- 57) Isberg R. R., Leong J. M. (1990). Multiple beta 1 chain integrins are receptors for invasin, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells. *Cell.* 60, 861-871.
- 58) Jones T. F. (2003). From pig to pacifier: chitterling-associated yersiniosis outbreak among black infants. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 1007-1009.
- 59) Kapperud G., Namork E., Skurnik, M., Nesbakken T. (1987). Plasmid-mediated surface fibrillae of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica*: relationship to the outer membrane protein YOP1 and possible importance for pathogenesis. *Infect. Immun.* 55, 2247-2254.
- 60) Kapperud G. (1991). *Yersinia enterocolitica* in food hygiene. *Int. J. Food Microb.* 12, 53-65.
- 61) Kellogg C. M., Tarakji E. A., Smith M., Brown P. D. (1995). Bacteremia and suppurative lymphadenitis due to *Yersinia enterocolitica* in a neutropenic patient who prepared chitterlings. *Clin. Infect. Dis.* 21, 236-237.
- 62) Korte T., Fredriksson-Ahomaa M., Niskanen T., Korkeala H. (2004). Low prevalence of yadA-positive *Yersinia enterocolitica* in sows. *Foodborne Pathog. Dis.* 1, 45-52.
- 63) Kot B., Trafny E. A., Jakubczak A. (2007). Application of multiplex PCR for monitoring colonization of pig tonsils by *Yersinia enterocolitica*, including biotype 1A, and *Yersinia pseudotuberculosis*. *J Food Prot.* 70, 1110-1115.
- 64) Kotula A.W., Sharar A.K. (1993). Presence of *Yersinia enterocolitica* serotype O:5, 27 in slaughter pigs. *J. Food Prot.* 56, 215- 218.
- 65) Lee L. A., Gerber A. R., Lonsway D. R., Smith J. D., Carter G. P., Puhr N. D., Parrish C. M., Sikes R. K., Finton R. J., Tauxe R. W. (1990). *Yersinia enterocolitica* O:3 infections in infants and children associated with the household preparation of chitterlings. *N. Engl. J. Med.* 322, 984-987.
- 66) Leong J. M., Fournier R. S., Isberg R. R. (1990). Identification of the integrin binding domain of the *Yersinia pseudotuberculosis* invasin protein. *EMBO J.* 9, 1979-1989.
- 67) Letellier A., Messier S., Quessy S. (1999). Prevalence of *Salmonella* spp. and *Yersinia enterocolitica* in finishing swine at Canadian abattoir. *J. Food Prot.* 62, 22-25.
- 68) Luzzi I. (2005). *Yersinia* spp. e *Shigella* spp. In: Trattato sulle infezioni e tossinfezioni alimentari. Rondanelli E. G., Fabbi M., Marone P. (Eds.). Selecta Medica, Pavia, pp. 319-331.
- 69) MacNab R. M. (1996). In: *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*, Neidhardt F. C. (Ed.). Am. Soc. Microbiol., Washington, DC, Vol. 1, pp. 123-145.
- 70) Mantle M., Basaraba L., Peacock S.C., Gall D.G. (1989). Binding of *Yersinia*

- enterocolitica* to rabbit intestinal brush border membranes, mucus, and mucin. *Infect. Immun.* 57, 3292-3299.
- 71) 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.
 - 72) Miller V. L., Falkow S. (1988). Evidence for two genetic loci in *Yersinia enterocolitica* that can promote invasion of epithelial cells. *Infect. Immun.* 56, 1242-1248.
 - 73) Miller V. L., Farmer J. J. III, 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.
 - 74) Miller V. L., Bliska J. B., Falkow S. (1990). Nucleotide sequence of the *Yersinia enterocolitica* *ail* gene and characterisation of the Ail protein product. *J. Bacteriol.* 172, 1062-1069.
 - 75) Mills S. D., Boland A., Sory M. P., Van Der Smissen P., Kerbourch C., Finley B. B., Cornelis G. R. (1997). *Yersinia enterocolitica* induces apoptosis in macrophages by a process requiring functional type III secretion and translocation mechanisms and involving YopP, presumably acting as an effector protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 12638-12643.
 - 76) Nesbakken T. (1992). Epidemiological and food hygienic aspects of *Yersinia enterocolitica* with special reference to the pig as a suspected source of infection. *Thesis*. Norwegian College of Veterinary Medicine, Oslo, Norway.
 - 77) Nesbakken T., Nerbrink E., Røtterud O. J., Borch E. (1994). Reduction of *Yersinia enterocolitica* and *Listeria* spp. on pig carcasses by enclosure of the rectum during slaughter. *Int. J. Food Microbiol.* 23, 197-208.
 - 78) Nielson H. J. S., Zeuthen P. (1985). Sodium chloride and pathogenic bacteria in vacuum-packed minced-meat product. *J. Food Prot.* 48, 150-155.
 - 79) Nielsen B., Heisel C., Wingstrand A. (1996). Time course of the serological response to *Yersinia enterocolitica* O:3 in experimentally infected pigs. *Vet. Microbiol.* 48, 293-303.
 - 80) Nielsen B., Wegener H. C. (1997). Public health and pork and pork products: regional perspectives of Denmark. *Rev. Sci. Tech.* 16, 513-524.
 - 81) Nowak B., Mueffling T.V., Caspari K., Hartung J. (2006). Validation of a method for the detection of virulent *Yersinia enterocolitica* and their distribution in slaughter pigs from conventional and alternative housing systems. *Vet. Microbiol.* 117, 219-228.
 - 82) Paerregaard A., Espersen F., Jensen O.M., Skurnik 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.
 - 83) Pepe J.C., Badger J.L., Miller V.L. (1994). Growth phase and low pH affect the thermal regulation of the *Yersinia enterocolitica* *inv* gene. *Mol. Microbiol.* 11, 123-135.
 - 84) 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.
- 85) Pilz D., Vocke T., Heesemann J., Brade V. (1992). Mechanism of YadA-mediated serum resistance of *Yersinia enterocolitica* serotype O3. *Infect. Immun.* 60, 189–195.
- 86) Portnoy D. A., Falkow S. (1981). Virulence-associated plasmids from *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 148, 877-883.
- 87) Portnoy D. A., Martinez R. J. (1985). Role of a plasmid in the pathogenicity of *Yersinia* species. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 118, 29-51.
- 88) Prentice M. B., Cope D., Swann R.A. (1991). The epidemiology of *Yersinia enterocolitica* infection in the British Isles 1983–1988. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 12, 17–25.
- 89) Rakin A., Noelting C., Schubert, S., Heesemann J. (1999). Common and specific characteristics of the high-pathogenicity islands of *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.* 67, 5265-5274.
- 90) Ramamurthy T., Yoshino K., Huang X., Balakrish Nair G., Carniel E., Maruyama T., Fukushima H., Takeda T. (1997). The novel heat-stable enterotoxin subtype gene (ystB) of *Yersinia enterocolitica*: nucleotide sequence and distribution of the yst genes. *Microb. Pathog.* 23, 189–200.
- 91) Revell P. A., V. L. Miller (2001). *Yersinia* virulence: more than a plasmid. *FEMS Microbiol. Lett.* 205, 159–164.
- 92) Robins-Browne R. M., Still C. S., Miliotis M. D., Koornhof H. J. (1979). Mechanism of action of *Yersinia enterocolitica* enterotoxin. *Infect. Immun.* 25, 680–684.
- 93) Robins-Browne R.M., Takeda T., Fasano A., Bordun A.M., Dohi S., Kasuga H., Fang 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 a noninvasive *Y. enterocolitica* strain isolated from clinical material. *Infect. Immun.* 61, 764-767.
- 94) Robins-Browne R. M. (1997). *Yersinia enterocolitica*. In: *Food Microbiology, Fundamentals and Frontiers*. Doyle M. P., Beuchat L. R., Montville T. J. (Eds.). ASM Press, Washington D.C, pp. 192-215.
- 95) Ruckdeschel K., Roggenkamp A., Schubert S., Heesemann J. (1996). Differential contribution of *Yersinia enterocolitica* virulence factors to evasion of microbicidal action of neutrophils. *Infect. Immun.* 64, 724-733.
- 96) Ruffo G. (1998). Enterobatteri. In: *Trattato di malattie infettive degli animali*. Farina R., Scatozza F.(Eds.). UTET, Torino, pp 115-134.
- 97) Schiemann D. A. (1980). Isolation of toxigenic *Yersinia enterocolitica* from retail pork products. *J. Food Prot.* 43, 360-365.
- 98) Schiemann D.A.(1989). *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. In: *Foodborne Bacterial Pathogens*. Doyle, M. P. (Ed.). Marcel Dekker, New York, pp.601-672.
- 99) Schmiel D. H., Wagar E., Karamanou L., Weeks D., Miller V. L. (1998). Phospholipase A of *Yersinia enterocolitica* contributes to pathogenesis in a mouse model. *Infect. Immun.* 66, 3941-3951.

- 100) Singh I., Viridi J. S. (2004). Production of *Yersinia* stable toxin (YST) and distribution of *yst* genes in biotype 1A strains of *Yersinia enterocolitica*. *J. Med. Microb.* **53**, 1065–1068.
- 101) Skjerve E., Lium B., Nielsen B., Nesbakken T. (1998). Control of *Yersinia enterocolitica* in pigs at herd level. *Int. J. Food Microbiol.* **45**, 195-203.
- 102) Sorensen L.L., Thomsen L.K., Pedersen J.V., Nielsen B. (1999). Different ways of handling the bung (rectum) during pig slaughter dressing related to *Salmonella* sero-positivity in slaughter pigs and the number of *Salmonella* positive meat samples. Proceedings of the 3rd International Symposium on the Epidemiology and Control of *Salmonella* in Pork, August 5 – 7, 1999, Washington, DC, USA. University of Illinois, Urbana, Champaign, pp. 287–288.
- 103) Stern N. J., Pierson M. D., Kotula A. W. (1980). Effects of pH and sodium chloride on *Yersinia enterocolitica* growth at room and refrigeration temperatures. *J. Food Sci.* **45**, 64-67.
- 104) Stoddard J. J., Wechsler D. S., Nataro J. P., Casella J. F. (1994). *Yersinia enterocolitica* infection in a patient with sickle cell disease after exposure to chitterlings. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **16**, 153–155.
- 105) Szabo E. A., Scurrah K. J., Burrows J. M. (2000). Survey for psychrotrophic bacterial pathogens in minimally processed lettuce. *Let. Appl. Microbiol.* **30**, 456-460.
- 106) Tauxe R. V., Vandepitte J., Wauters G., Martin S. M., Goossens V., van Noyen R., de Moel P., Thiers G. (1987). *Yersinia enterocolitica* infections and pork: the missing link. *Lancet.* **16**, 1129-1132.
- 107) Thibodeau V., Frost E. H., Chénier S., Quessy S. (1999). Presence of *Yersinia enterocolitica* in tissues of orally-inoculated pigs and the tonsils and faeces of pigs at slaughter. *Can. J. Vet. Res.* **63**, 96-100.
- 108) Ursing J., Don Brenner J., Bercovier H., Fannin G.R., Steigerwalt A.G., Brault J., 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**, 213-217.
- 109) Venecia K., Young G. M. (2005). Environmental Regulation and Virulence Attributes of the Ysa Type III Secretion System of *Yersinia enterocolitica* Biovar 1B. *Infect. Immun.* **73**, 5961–5977.
- 110) Vesikari T., Nurmi T., Mäki M., Skurnik M., Sundqvist C., Granfors K., Grönroos P. (1981). Plasmids in *Yersinia enterocolitica* serotypes O:3 and O:9 correlation with epithelial cell adherence in vitro. *Infect. Immun.* **33**, 870-876.
- 111) Wachter E., Brade V. (1989). Influence of surface modulations by enzymes and monoclonal antibodies on alternative complement pathway activation by *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.* **57**, 1984–1989.
- 112) Wauters G. (1973). Improved methods for the isolation and the recognition of *Yersinia enterocolitica*. *Contr. Microbiol. Immunol.* **2**, 68-70.
- 113) Wauters G. (1979). Carriage of *Yersinia enterocolitica* serotype 3 by pigs as a

- source of human infection. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 5, 249-252.
- 114) Wauters G., Kandolo K., Janssens M. (1987). Revised biogrouping scheme of *Yersinia enterocolitica*. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 9, 14-21.
 - 115) 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.
 - 116) Wauters G., Aleksić S., Charlier J., Schulze G. (1991). Somatic and flagellar antigens of *Yersinia enterocolitica* and related species. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 12, 239-243.
 - 117) Winblad S. (1967). Studies on serological typing of *Yersinia enterocolitica*. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl.* 187, 115.
 - 118) Young, G. M., Schmiel D. H., Miller V. L. (1999). A new pathway for the secretion of virulence factors by bacteria: the flagellar export apparatus functions as a protein-secretion system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96, 6456-6461.
 - 119) Young, B. M., Young G. M. (2002). Evidence for targeting of Yop effectors by the chromosomally encoded Ysa type III secretion system of *Yersinia enterocolitica*. *J. Bacteriol.* 184, 5563–5571.
 - 120) Young, B. M., Young G. M. (2002). YplA is exported by the Ysc, Ysa, and flagellar type III secretion systems of *Yersinia enterocolitica*. *J. Bacteriol.* 184, 1324–1334.
 - 121) Zheng X. B. (1987). Isolation of *Yersinia enterocolitica* from the faeces of diarrhoeic swine. *J. Appl. Bacteriol.* 62, 521-525.

