

# Listerioza – patogeneza, perspektywy bezpieczeństwa żywności

JERZY MOLENDĄ

Katedra Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Konsumenta Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP,  
ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Molenda J.

## Listeriosis – pathogenicity, a food safety perspective

### Summary

Human listeriosis has been recognized for a long time but the presence of *Listeria monocytogenes* in many food products and the illnesses resulting from their consumption were revealed rather recently. The illness is considered by some to be an opportunistic disease and healthy individuals may not develop symptoms or show only a mild enteric form of outbreak. However, it is highly fatal (30-40%) to fetuses, newborn infants, pregnant women and immunocompromised people. In addition, its ability to grow in foods at refrigerator temperature helps the organism multiply from a low initial content to an infective dose level during storage. The likelihood that *L. monocytogenes* will invade intestinal tissue depends on a number of factors, including the number of organisms consumed, host susceptibility and virulence of the specific isolate. New data on the mechanism of pathogenicity and the role of some genetic determinants of the pathogen virulence are discussed. More attention was given to  $\sigma^B$  factor, that functions as a central regulator of the stress response in *L. monocytogenes*. A mechanistic understanding of the activation process and assessment of its regulon can provide tools for pathogen control and inactivation in food production.

**Keywords:** *L. monocytogenes*, pathogenicity, genetic determination, factor  $\sigma^B$

Listerioza jest zoonozą, która coraz częściej stwierdzana jest w społeczeństwach industrialnych (13, 18, 28, 33). Wywołuje ją *Listeria monocytogenes*, wewnątrzkomórkowy patogen przenoszony drogą pokarmową. Najczęściej powodem zakażeń są takie produkty, jak: surowe mleko, sery miękkie dojrzewające, surowe warzywa, śmietana, surowe fermentowane kiełbasy, mięso drobiu, wędzone ryby oraz mrożonki. Produkty te są zwykle przechowywane w lodówce, co sprzyja namnażaniu się psychrotroficznej zarazki. *Listeria monocytogenes* może przeżywać w różnych niesprzyjających warunkach środowiskowych, takich jak: niskie temperatury, niskie pH, podwyższone koncentracje soli, może też tworzyć trudne do usunięcia biofilmy (13, 21). Dawka infekcyjna zarazki nie jest znana i prawdopodobnie różni się zależnie od szczepu oraz indywidualnej odporności organizmu gospodarza. Analiza infekcji powodowanych spożyciem surowego lub wadliwie pasteryzowanego mleka sugeruje, że u wrażliwych osób wprowadzenie do organizmu około 1000 komórek tych bakterii mogło już inicjować inwazję nabłonka jelitowego i zachorowania (13, 18).

*Listeria monocytogenes* jest czynnikiem etiologicznym groźnych infekcji u ludzi, takich jak: zapalenie żołądka i jelit, zapalenie opon mózgowych, posocznica oraz ronięcia i posocznice noworodków. Mimo po-

wszechnej ekspozycji środowiskowej na zarazek, zachorowania Europejczyków nie są częste i mieszczą się między 0,3 a 7,5 przypadkami na 1 milion mieszkańców. Mimo niewielkiej zapadalności dla 20-30% chorych choroba kończy się śmiertelnie (4, 13, 42). Zachorowania dotyczą zwykle określonych grup ryzyka, takich jak: osoby z obniżonym stanem odporności (nosiciele HIV, kobiety w ciąży, noworodki, pacjenci po przeszczepach i z chorobą nowotworową). Wystąpienie choroby zależy od stopnia kontaminacji produktów żywności i od zróżnicowanej patogenności poszczególnych szczepów zarazki (5, 19, 34, 42). Listerioza, mimo że znacznie rzadziej, stwierdzana jest również u ludzi z pełną kompetencją immunologiczną. Zatem także inne czynniki poza stanem odporności muszą mieć wpływ na rozwój infekcji (23).

Ciężkie (inwazyjne) przypadki listeriozy manifestują się objawami posocznicy, zapaleniem mózgu i opon mózgowych oraz wewnątrzmacicznymi infekcjami u ciężarnych kobiet. Zakażenia wewnątrzmaciczne często prowadzą do spontanicznych poronień w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, lub martwych urodzeń. Jednym z czynników sprzyjających infekcji jest charakterystyczna dla ciąży inhibicja komórek NK w łożysku (35). U przeżywających noworodków rozwija się posocznica lub zapalenie mózgu i opon mózgowych,

których następstwem są niekiedy opóźnienia w rozwoju. U dorosłych infekcje zwykle przebiegają bez objawów lub przypominają łagodne postaci grypy z umiarkowaną gorączką, bólem brzucha i biegunką. Choroba mija po kilku dniach, ale siewstwo zarazka utrzymuje się zwykle u ozdowieńców przez różny okres. Objawy *gastroenteritis* (nudności wymioty, biegunka) mogą niekiedy poprzedzać rozwój cięższych form klinicznych listeriozy. Okres inkubacji takich przypadków wynosi od kilku dni do trzech tygodni, podczas gdy symptomy jelitowe towarzyszące łagodnej grypie pojawiają się zwykle już po 12 godzinach od wniknięcia zarazka (13, 33).

### Mechanizm patogenezy listeriozy

Infekcję początkuje inwazja komórek nabłonka jelitowego, podczas której następuje enkapsulacja zarazka przez enterocyty, komórki nie posiadające zdolności fagocytozy (14). W proces ten zaangażowane są białka występujące na powierzchni komórki *Listeria monocytogenes*, takie jak: internaliny A i B (InlA, InlB) oraz białko Ami, amidaza, pośrednicząca w adhezji zarazka do komórek eukariotycznych (29, 43). Interakcja InlA z receptorami kadheryny E (cząsteczki adhezyjne komórek gospodarza) łącznie z mobilizacją aktywny inicjuje enkapsulację zarazka. Interleukina B z kolei reaguje z różnymi ligandami na komórkach żywiciela, co w rezultacie umożliwia zarazkowi wnikanie nie tylko do komórek nabłonka i śródbłonka, ale także do hepatocytów oraz fibroblastów (II-11, 15, 26, 21). Po enkapsulacji drobnoustroje uwalniają się z wakuoli dezintegrując jej ścianę poprzez interakcję listeriozyny O (LLO), hemolizyny kodowanej przez gen *hly* oraz fosfolipazy B (PlcB). Uwolnione zarazki mogą więc namnażać się w cytozolu komórki. Za sprawą kolejnego powierzchniowego białka ActA pobudzają polimeryzację aktywny w komórkach gospodarza, wykorzystując jej włókienka do poruszania się i migracji w kierunku sąsiedniej komórki. Włókienka aktywny, gromadząc się przy jednym z biegunów komórki zarazka, tworzą rodzaj ogona, określanego mianem „komety listeryjnej” (33, 38). Polimeryzacja aktywny i przyłączanie kolejnych włókienek do tworzącej się komety kieruje zarazki w stronę błony cytoplazmatycznej zakażonej komórki. Kontakt z tą błoną jest sygnałem do syntezy listeriopodiów, inicjujących internalizację zarazków w wakuoli utworzonej z dwu błon komórkowych sąsiadujących enterocytów (38). Niski odczyn pH środowiska wakuoli aktywuje listeriozynę O, która wraz z fosfolipazą doprowadza do lizy jej ściany i uwolnienia listerii do cytoplazmy, gdzie powtarzają swój cykl życiowy. Wykorzystując opisany mechanizm zarazek może pokonać barierę jelitową i drogą limfy dotrzeć do węzłów chłonnych krezkowych, z których naczyniami limfatycznymi i krwionośnymi może przedostać się do wątroby i śledziony a następnie wnikać do komórek wątroby i śródbłonka naczyń (28, 33, 42). Zarazki przeżywające w wyspecjalizowanych komórkach fagocytarnych (makrofagi, monocyty, leukocyty obojętne, ko-

mórki dendrytyczne) są wraz z nimi przenoszone do różnych tkanek i narządów (13, 33). Wykazano, że inwazja hepatocytów przez *Listeria monocytogenes* jest istotnym elementem rozwoju systemowych infekcji organizmu, jakkolwiek decydującą dla tego rozwoju jest zdolność przeżywania i namnożenia się zarazka w komórkach fagocytarnych (15, 16). W konsekwencji właściwości wirulentne *Listeria monocytogenes* umożliwiają jej pokonanie trzech ważnych barier organizmu, a mianowicie: błony śluzowej jelit, bariery naczyń krwionośnych w mózgu oraz bariery łożyskowej. W konsekwencji prowadzi to do wystąpienia specyficznych symptomów ze strony zaatakowanych narządów, a często także do posocznicy. Postęp dokonany w ostatnich latach w rozpoznaniu na poziomie molekularnym zarówno czynników wirulencji zarazka, jak i ich roli w rozwoju infekcji, umożliwił zrozumienie wielu mechanizmów patogenezy listeriozy, jakkolwiek nadal pozostaje wiele niewiadomych.

### Determinacja genetyczna patogenezy

Zidentyfikowano szereg genów uczestniczących w poszczególnych etapach infekcji *Listeria monocytogenes* (8, 9, 41). Większość z nich tworzy pojedynczy klastery na chromosomie drobnoustroju, a ich ekspresja jest regulowana przez gen *prfA* (6). Mutacja w zakresie tego genu skutkuje zarówno ograniczeniem ekspresji kilku ważnych dla wirulencji zarazka genów, jak i redukcją patogenności dla zwierząt laboratoryjnych oraz hodowli tkankowych (6). Kolejne badania wykazały że ekspresja kilku genów (*inlA*, *bsh*) kontrolujących syntezę istotnych dla rozwoju infekcji białek (*internaliny A* oraz enzymu hydrolazy soli żółci) regulowana jest nie tylko przez gen *prfA*, ale również przez gen *sigB* (24, 44). Białkowy produkt tego genu czynnik sigma B ( $\sigma^B$ ) jest syntetyzowany w odpowiedzi na niekorzystne dla drobnoustroju warunki środowiskowe (stres), np. niski odczyn pH, niskie temperatury, szok osmotyczny, niedobory składników odżywczych (2, 12, 30). Zadaniem białka  $\sigma^B$  jest regulacja ekspresji odpowiedzi drobnoustroju na występujące czynniki stresu, umożliwiając mu przeżycie w tych warunkach. Tak więc stres środowiskowy aktywuje syntezę czynnika  $\sigma^B$ , co prowadzi do wzmożonej transkrypcji genów kontrolujących ekspresję czynników umożliwiających zarazkowi przeżywanie żołądkowo-jelitowego stadium infekcji, takich jak: *gadA* (niskie pH), *opuCA* (współdział w kolonizacji nabłonka jelitowego) czy *bsh* (hydroliza żółci) (3, 24, 37).

Według najnowszych badań, patogeny jelitowe mogą w sposób skoordynowany regulować transkrypcję genów kontrolujących ekspresję odpowiedzi zarazka na czynniki stresu środowiskowego z transkrypcją genów determinujących syntezę jego czynników wirulencji (22). Zgodnie z tą hipotezą, ekspresja genów odpowiedzialnych za przeżywanie w środowisku przewodu pokarmowego (*bsh*, *gadA*) oraz za adhezję i inwazję komórek gospodarza (*opuCA*, *inlA*, *inlB*) może być regulowana samodzielnie przez białko PrfA lub  $\sigma^B$  albo

przez oba te białka łącznie. Dzięki tej skoordynowanej transkrypcji na początku infekcji, podczas jej żołądkowo-jelitowego stadium, następuje ekspresja genów zależnych od białka  $\sigma^B$  (inlA, bsh, opuCA), umożliwiającą zarazkowi przetrwanie w tym środowisku (niskie pH, sole żółci). Poprzedza ona syntezę białka PrfA, które kontroluje ekspresję genów odpowiedzialnych za wewnątrzkomórkowe przeżywanie i wzrost *Listeria monocytogenes* (plc, hly, actA). Jest możliwe, uwzględniając wspólny region promotorów tych genów, że transkrypcja sigB w odpowiedzi na sygnały środowiskowe przygotowuje też transkrypcję prfA, do której dochodzi już podczas inwazji komórek gospodarza. Momentem stymulującym rozpoczęcie transkrypcji prfA może być indukowana przez białko OpuCa adherencja zarazka do komórek nabłonka jelitowego (32). W rezultacie, po inwazji do wnętrza komórki nabłonka zarazek posiada już białko PrfA, które kontroluje ekspresję jego genów wirulencji, umożliwiających mu wewnątrzkomórkowe przeżywanie. Porównując wyniki badań ekspresji genów wirulencji *Listeria monocytogenes* u szczepów dzikich i ich mutantów z delecją sigB i prfA wyodrębniono geny, których ekspresja zależy zarówno od PrfA, jak i  $\sigma^B$  (opuCA, bsh, inlA), geny transkrybowane wyłącznie przez PrfA (plcA, hly, actA) oraz wyłącznie przez  $\sigma^B$  (hfq) (22). Produkt genu hfq (białko Hfq) odgrywa istotną regulacyjną rolę w indukcji tolerancji na stres u bakterii Gram-ujemnych (39). Ostatnio występowanie i podobną aktywność tego czynnika, jeśli idzie o neutralizację stresu, jaki wywierany jest na zarazek przez środowisko przewodu pokarmowego, wykazano także u *Listeria monocytogenes* (7).

### Zróżnicowanie patogenności szczepów *L. monocytogenes*

Analizując genetyczne determinanty zjadliwości *Listeria monocytogenes* wykazano istotne różnice w ich ekspresji u szczepów pochodzących z różnych źródeł. Szczepy wyosobnione z przypadków klinicznych zakażeń u ludzi, z produktów żywności, z środowiska naturalnego czy różnych form klinicznych listeriozy u zwierząt różniły się potencjalną chorobotwórczością oraz reakcją na niekorzystne warunki środowiskowe (2, 10, 12, 27, 40, 45). Właściwości te mogą mieć też związek z antygenowym zróżnicowaniem drobnoustroju, stwierdzono bowiem, że spośród 13 chorobotwórczych dla człowieka serotypów *Listeria monocytogenes* serotypy 4b, 1/2a i 1/2b najczęściej powodują zachorowania u ludzi (13, 45). Wiedmann i wsp. (45) w wyniku sekwencjonowania i analizy alleli genów wirulencji posiadanej kolekcji szczepów *Listeria monocytogenes* wyodrębnili w nich podtypy w oparciu o ich zróżnicowaną chorobotwórczość. Stwierdzili bliskie powinowactwo wszystkich szczepów pochodzących z infekcji jelitowych oraz z nielicznych zakażeń systemowych u ludzi a także kilku u zwierząt. Jednak większość szczepów zwierzęcych z tej grupy różniła się od poprzednich, co zdecydowało o ich wyodrębnieniu. Trzecią grupę stanowiły szczepy pochodzące wyłącznie od zwi-

erząt, stąd autorzy sugerują, że są one patogenne przede wszystkim dla zwierząt. Jak dotąd jednak nie wykazano, aby pochodzenie szczepów w sposób jednoznaczny determinowało różnice w ich wirulencji. Werbrouck i wsp. (43), porównując fenotypowe różnice wirulencji, szczepów wyosobnionych z przypadków klinicznej listeriozy u ludzi i pochodzących z innych źródeł (żywność, środowisko), stwierdzili większą aktywność inwazyjną u tych ostatnich w stosunku do komórek nabłonka jelitowego i hepatocytów. Szczepy te także przewyższały poziomem ekspresji inlA i inlB oraz indukcji prozapalnych cytokin (IL-8) szczepy kliniczne. Z kolei brak różnic w chorobotwórczości dla zwierząt doświadczalnych oraz zdolności inwazji różnych linii komórek stwierdzono u szczepów wyosobnionych z produktów żywnościowych i systemowych infekcji u ludzi (28, 42). Zatem występujące różnice w ekspresji pomiędzy różnymi czynnikami wirulencji u szczepów pochodzących z żywności i izolatami klinicznymi niekoniecznie muszą odzwierciedlać ich odmienną chorobotwórczość, ale mogą być wynikiem adaptacji drobnoustroju do bytowania w różnych niszach ekologicznych.

### Podsumowanie

Dla wielu patogenów zdolność neutralizacji czynników stresu środowiskowego pozostaje w bezpośrednim związku z ich patogennością. Ważnym regulatorem odpowiedzi na stres u Gram-dodatnich bakterii są czynniki Sigma (17). Jeden z nich, czynnik  $\sigma^B$  w istotnym stopniu uczestniczy w rozwoju infekcji *Listeria monocytogenes* u ludzi i zwierząt, jakkolwiek nie u wszystkich szczepów ta jego aktywność jest w jednakowym stopniu ujawniana. Istnieją bowiem różnice między serotypami, a nawet poszczególnymi szczepami we wrażliwości na rozmaite czynniki stresu środowiskowego. Wykazano je także w badaniach chorobotwórczości dla zwierząt doświadczalnych szczepów z delecją genu sigB (44). Generalnie jednak, w podobnych badaniach przeprowadzonych na różnych liniach komórkowych w hodowlach *in vitro*, inwazyjność szczepów delecyjnych zwykle była zdecydowanie niższa od wyjściowych (24, 30).

Niemniej jednak aktualny stan wiedzy potwierdza istotną rolę czynnika  $\sigma^B$  w inicjowaniu infekcji przez patogenne szczepy *Listeria monocytogenes*. Można się zatem zastanawiać, czy wiedza ta może znaleźć praktyczne zastosowanie, szczególnie mając na względzie preferencje konsumentów do spożywania produktów jak najmniej przetworzonych, o właściwościach żywności naturalnej. W tej sytuacji niezwykle istotnym jest eliminacja patogennych drobnoustrojów z produktów finalnych, do których mogą one wnikać w trakcie procesu przetwarzania i obrotu. W ich skutecznej kontroli może być wykorzystywana wiedza z zakresu genomiki, która dostarcza precyzyjnych danych odnośnie do możliwości wpływania na kinetykę rozwoju patogenów żywnościowych oraz ograniczania ekspresji ich czynników wirulencji (1). Dotyczy to w szczególności czyn-

nika  $\sigma^B$ , który rozpoznaje specyficzne sekwencje kontrolujące wyspecjalizowane regulony, aktywowane podczas ekspozycji drobnoustroju na stres środowiskowy. Jego aktywacja może prowadzić do znaczącego wzrostu tolerancji zarazka na niekorzystne warunki środowiskowe, np. środowiska przewodu pokarmowego. Dlatego jej nasilenie mogłoby informować o zmianach oporności/wrażliwości szczepów dokonującej się pod wpływem zmieniających się warunków procesu technologicznego czy stosowanych technik utrwalania żywności. Wiedza z zakresu różnych aspektów tej aktywacji mogłaby być wykorzystywana w tych procesach tak, aby kolejne ich etapy nie tylko nie sprzyjały zwiększaniu tolerancji na stres, a wręcz powodowały jej supresję, co w konsekwencji prowadziłoby do łatwiejszej eliminacji zarazków z produktów finalnych. Jest to tym bardziej znaczące, że w ostatnich latach udowodniono udział czynnika  $\sigma^B$  nie tylko w regulacji odpowiedzi na stres, ale także w procesach różnicowania się komórki, takich jak tworzenie biofilmów czy sporulacja (36). Wszystko to potwierdza jego kluczową rolę w ekofizjologii *Listeria monocytogenes*, a w konsekwencji w tworzeniu możliwości przeżywania tego zarazka także w warunkach przemysłowej produkcji żywności. Zatem poszukiwanie dróg supresji jego aktywności może w istotnym stopniu ograniczyć potencjalne zagrożenie powodowane przeżywaniem listerii w żywności.

### Piśmiennictwo

1. Abee T., Van Shaik W., Siezen R. J.: The impact of genomic on microbial food safety. Trends. Biotechnol. 2004, 22, 653-660.
2. Avery S. M., Buncic S.: Differences in pathogenicity for chick embryos and growth kinetics at 37°C between clinical and meat isolates of *Listeria monocytogenes* previously stored at 4°C. Int. J. Food Microbiol. 1997, 43, 319-327.
3. Begley M., Sleator R. D., Gahan C. G., Hill C.: Contribution of three bile-associated loci, bsh, pva and btlB to gastrointestinal persistence of *Listeria monocytogenes*. Infect. Immunity 2005, 73, 894-904.
4. Bell C., Kyriakides A.: *Listeria*: A practical approach to the organism and its control foods. Blackwell Publishing, London 2005.
5. Brosch R., Catimel B., Milon G., Buchrieser C., Vindel E., Rocourt J.: Virulence heterogeneity of *Listeria monocytogenes* strains from various sources (food, human, animal) in immunocompetent mice and its association with typing characteristics. J. Food Prot. 1993, 56, 296-301.
6. Chakraborty T., Leimeister-Wachter M., Domann E., Hartl M., Goebel W., Nichterlein T., Notermans S.: Coordinate regulation of virulence genes in *Listeria monocytogenes* requires the product of the prfA gene. J. Bacteriol. 1992, 174, 568-574.
7. Christiansen J. K., Larsen M. H., Ingmer H., Sogaard-Andersen L., Kallipolitis B. H.: The RNA-binding protein Hfq of *Listeria monocytogenes*: Role in stress tolerance and virulence. J. Bacteriol. 2004, 186, 3355-3362.
8. Cossart P., Lecuit M.: Interaction of *Listeria monocytogenes* with mammalian cells during entry and actin-based movement: bacterial factors, cellular ligands and signaling. EMBO J. 1998, 17, 3797-3806.
9. Cossart P.: Molecular and culture basis of the infection by *Listeria monocytogenes*: an overview. Int. J. Med. Microbiol. 2002, 291, 401-409.
10. Del Corral F., Buchanan R. L., Bencivengo M. M., Cooke P. H.: Quantitative comparison of selected virulence associated characteristics in food and clinical isolates of *Listeria*. J. Food Prot. 1990, 53, 1003-1009.
11. Dramsi S., Biswas I., Maguin E., Braun L., Mastroeni P., Cossart P.: Entry of *Listeria monocytogenes* into hepatocytes requires expression of InlB a surface protein of the internalin multigene family. Mol. Microbiol. 1995, 16, 251-261.
12. Dykes G. A., Moorhead S. M.: Survival of osmotic and acid stress by *Listeria monocytogenes* strains of clinical and meat origin. Int. J. Food Microbiol. 2000, 56, 161-166.
13. Farber J. M., Peterkin P. I.: *Listeria monocytogenes* a food-borne pathogen. Microbiol. Rev. 1991, 55, 476-511.
14. Gaillard J. L., Berche P., Mounier J., Richard S., Sansonetti P.: In vitro model of penetration and intracellular growth of *Listeria monocytogenes* in the human enterocyte-like cell line Caco-2. Infect. Immunity 1987, 55, 2822-2829.
15. Gaillard J. L., Jaubert F., Berche P.: The InlAB locus mediates the entry of *Listeria monocytogenes* into hepatocytes in vivo. J. Exp. Med. 1996, 183, 359-369.
16. Gregory S. H., Barczynski L. K., Wing E. J.: Effector function of hepatocytes and Kupffer cells in the resolution of systemic bacterial infections. J. Leukoc. Biol. 1992, 51, 421-424.
17. Gruber T. M., Gross C. A.: Multiple sigma subunits and the partitioning of bacterial transcription space. Annu. Rev. Microbiol. 2003, 57, 441-466.
18. Headrick M. L., Korangy S., Bean N. H., Angulo F. J., Altekruze S. R. F., Potter M. E., Klontz K. C.: The epidemiology of raw milk-associated foodborne disease outbreaks reported in the United States 1972 through 1992. Am. J. Publ. Health 1998, 88, 1219-1221.
19. Jacquet C., Doumith M., Gordon J. I., Martin P. M., Cossart P., Lecuit M.: A molecular marker for evaluating the pathogenic potential of foodborne *Listeria monocytogenes*. J. Infect. Dis. 2004, 189, 2094-2100.
20. Jaradat Z. W., Bhunia A. K.: Adhesion, invasion and translocation characteristics of *Listeria monocytogenes* serotypes in Caco-2 cell and mouse models. Appl. Environ. Microbiol. 2003, 69, 3640-3645.
21. Jemmi T., Stephan R.: *Listeria monocytogenes* food-borne pathogen and hygiene indicator. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. 2006, 25, 571-580.
22. Kazmierczak M. J., Wiedmann M., Boor K. J.: Contributions of *Listeria monocytogenes*  $\sigma^B$  and PrfA to expression of virulence and stress response genes during extra- and intracellular growth. Microbiology 2006, 152, 1827-1838.
23. Kelly J., Barnass S., Sawicka E., Dean A.: *Listeria meningitis* presenting in an immunocompetent adult patient. Hosp. Med. 1999, 60, 140-141.
24. Kim H., Boor K. J., Marquis H.: *Listeria monocytogenes*  $\sigma^B$  contributes to invasion of human intestinal epithelial cells. Infect. Immunity 2004, 72, 7374-7378.
25. Lecuit M.: Understanding how *Listeria monocytogenes* targets and crosses host barrier. Clin. Microbiol. 2005, 11, 30-36.
26. Lingnau A., Domann E., Hudel M., Bock M., Nichterlein T., Wehland J., Chakraborty T.: Expression of the *Listeria monocytogenes* EGD inlA and inlB genes whose products mediate bacterial entry into tissue culture cell lines, by PrfA-dependent and -independent mechanisms. Infect. Immunity 1995, 63, 3896-3903.
27. Mc Lauchlin J.: Distribution of serovars of *Listeria monocytogenes* isolated from different categories of patients with listeriosis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1990, 9, 210-213.
28. Mc Lauchlin J.: The pathogenicity of *Listeria monocytogenes*: A public health perspective. Rev. Med. Microbiol. 1997, 8, 1-14.
29. Milohanic E., Jonquieres R., Cossart P., Berche P., Gaillard J. L.: The autolysin Ami contributes to the adhesion of *Listeria monocytogenes* to eucaryotic cells via its cell wall anchor. Mol. Microbiol. 2001, 39, 1212-1224.
30. Morhead S. M., Dykes G. A.: The role of the sigB gene in the general stress response of *Listeria monocytogenes* varies between a strain of serotype 1/2a and a strain of serotype 4c. Current Microbiol. 2003, 46, 461-466.
31. Pizarro-Corda J., Sousa S., Cossart P.: Exploitation of host cell cytoskeleton and signalling during *Listeria monocytogenes* entry into mammalian cells. C. R. Biol. 2004, 327, 115-123.
32. Renzoni A., Cossart P., Dramsi S.: PrfA the transcriptional activator of virulence genes, is upregulated during interaction of *Listeria monocytogenes* with mammalian cells and in eucaryotic cell extracts. Mol. Microbiol. 1999, 34, 552-561.
33. Rocourt J., Jacquet C., Reilly A.: Epidemiology of human listeriosis and seafoods. Int. J. Food Microbiol. 2000, 62, 197-209.
34. Rudi K., Nogva H. K., Naterstad K., Dromtorp S. M., Bendholt S., Holck A.: Subtyping of *Listeria monocytogenes* through combined analyses of genotype and expression of the hly virulence determinant. J. Appl. Microbiol. 2003, 94, 720-732.
35. Schwartz R. H.: Immunological Tolerance, [w:] Paul W. E.: Fundamental Immunology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia PA 1999.
36. Seok C. M., Schraft H.: Comparative evaluation of adhesion and biofilm formation different *Listeria monocytogenes* strains. Int. J. Food Microbiol. 2000, 62, 103-111.
37. Sleator R. D., Wouters J., Gahan C. G., Abee T., Hill C.: Analysis of the role of OpuC, an osmolyte transport system, in salt tolerance and virulence potential of *Listeria monocytogenes*. Appl. Environ. Microbiol. 2001, 67, 2692-2698.
38. Svitkina T. M., Borisov G. G.: Arp2/3 complex and actin depolymerizing factor/cofilin in dendritic organization and treadmill of actin filament array in lamellipodia. J. Cell Biol. 1999, 145, 1009-1026.
39. Tsui H. C., Leung H. C., Winkler M. E.: Characterization of broadly pleiotropic phenotypes caused by an hfq insertion mutation in *Escherichia coli* K-12. Mol. Microbiol. 1994, 13, 35-49.
40. Van Schaik W., Abee T.: The role of in the stress response of Gram-positive bacteria – targets for food preservation and safety. Curr. Opin. Bacteriol. 2005, 16, 218-224.
41. Vazquez-Roland J. A., Dominguez-Bernal G., Gonzales-Zorn B., Kreft J., Goebel W.: Pathogenicity islands and virulence evolution in *Listeria*. Microbes Infect. 2001, 3, 571-584.
42. Vazquez-Roland J. A., Kuhn M., Berche P., Chakraborty T., Dominguez-Bernal G., Goebel W., Gonzalez-Zorn B., Wehland J., Kreft J.: *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. Clin. Microbiol. Rev. 2001, 14, 584-640.
43. Werbrouck H., Grijsperdt K., Botteledoorn N., Van Pamel E., Rijpens N., Van Damme J., Uytendaele M., Herman L., Van Coillie E.: Differential inlA and inlB expression and interaction with human intestinal and liver cells by *Listeria monocytogenes* strains of different origins. Appl. Environ. Microbiol. 2006, 72, 3862-3871.
44. Wiedmann M., Arvik T. J., Hurley R. J., Boor K. J.: General stress transcription factor and its role in acid tolerance and virulence of *Listeria monocytogenes*. J. Bacteriol. 1998, 180, 3650-3656.
45. Wiedmann M., Bruce J. L., Keating C., Johnson A. E., Mc Donough P. L., Batt C. A.: Ribotypes and virulence gene polymorphism suggest three distinct *Listeria monocytogenes* lineages with differences in pathogenic potential. Infect. Immunity 1997, 65, 2707-2716.

Adres autora: prof. dr hab. Jerzy Molenda, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: jerzy.molenda@up.wroc.pl