

## FAKTORY VIRULENCE BAKTERIÍ RODU *Cronobacter*

JIŘÍ NOVOTNÝ, BARBORA SVOBODOVÁ, ANNA JELÍNKOVÁ a LUDMILA KARAMONOVÁ

Ústav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
novotny@vscht.cz

Došlo 9.12.19, přijato 14.1.21.

Klíčová slova: virulence, patogeneze, *Cronobacter* spp.

### Obsah

1. Úvod
2. Rozdělení rodu *Cronobacter* z hlediska virulence
3. Výskyt
  - 3.1. *Cronobacter* spp. v sušené výživě
4. Průběh patogeneze
  - 4.1. Interakce se střevním epitelem
  - 4.2. Rozrušení vazeb těsných spojů
  - 4.3. Bakterie v krevním řečišti
    - 4.3.1. Zisk železa
    - 4.3.2. Interakce s imunitním systémem hostitele
  - 4.4. Interakce s buňkami hematoencefalické bariéry
5. Závěr

### 1. Úvod

Bakterie rodu *Cronobacter* náleží mezi gramnegativní, fakultativně anaerobní tyčinky z čeledi *Enterobacteriaceae*. Jedná se o oportunní patogeny, které jsou asociovány s poměrně vzácnými, avšak nebezpečnými infekcemi novorozenců, kojenců, imunosuprimovaných jedinců a starších lidí. Klinický záchyt *Cronobacter* spp. převažuje u dospělé populace, u které však infekce nemívají tak dramatický a závažný průběh<sup>1,2</sup>. Skutečné nebezpečí hrozí novorozencům, zejména těm předčasně narozeným, kteří nemají plně vyvinutou hematoencefalickou a střevní bariéru, střeva kolonizovaná ochranným mikrobiomem a funkční peristaltiku střev<sup>3,4</sup>. Bakterie rodu *Cronobacter* tak mohou způsobit nekrotizující enterokolitidy, bakteriémie, sepse a meningitidy s vysokou letalitou<sup>5-7</sup>. Za poslední desetiletí přibýlo studií, které se věnovaly jak mechanismům působení *Cronobacter* spp. v hostitelském organismu, tak i konkrétním faktorům, které napomáhají rozvoji infekce. Tato práce si klade za cíl sjednotit tyto poznatky

a předložit čtenáři ucelenější pohled na proces patogeneze *Cronobacter* spp.

### 2. Rozdělení rodu *Cronobacter* z hlediska virulence

Rod *Cronobacter* je v současné době rozdělen do sedmi druhů, z čehož pouze druhy *C. sakazakii* a *C. malonaticus* byly asociovány s infekcemi<sup>8,9</sup>. Je tedy pravděpodobné, že i faktory virulence budou u jednotlivých druhů odlišné. Důležitým nástrojem se z tohoto hlediska stala multilokusová sekvenční typizace (MLST, z angl. multi-locus sequence typing) sedmi genů zásadních pro bakteriální metabolismus. Tato metoda se mimo jiné používá k rozdělení kmenů do sekvenčních typů (ST, z angl. sequence type) a dokáže odhalit jednotlivé patovary, tedy skupiny jedinců stejného druhu, které se od ostatních zástupců liší svou schopností vyvolat onemocnění. Neonatální meningitidy způsobuje zejména *C. sakazakii* ST4, neonatální nekrotizující enterokolitidy *C. sakazakii* ST12 a infekce dospělé populace *C. malonaticus* ST7 (cit.<sup>8,10,11</sup>).

### 3. Výskyt

Bakterie rodu *Cronobacter* náleží mezi ubikvitně se vyskytující organismy. Přirozené prostředí těchto bakterií není známo, avšak vlastnosti jako např. tvorba žlutého pigmentu, chránícího před UV zářením, nebo tvorba polysacharidového pouzdra, zajišťující odolnost vůči vysychání, by mohly ukazovat k rostlinám jakožto hlavnímu ekosystému<sup>6</sup>. Tuto domněnku potvrzuje i schopnost rozpouštění anorganický fosfát, schopnost kolonizovat kořenový systém rajčat a kukuřice a produkce indol-3-octové kyseliny, která slouží jako fytohormon a působí na rozvoj kořenového systému rostlin<sup>12</sup>. Primárním zdrojem kontaminace potravin by tedy pravděpodobně mohly být rostliny.

Sekundárním zdrojem kontaminace potravin mohou být krysy a mouchy<sup>6</sup>. *Cronobacter* spp. byl izolován ze střevního traktu larev *Stomoxys calcitrans* (bodalka stájová). Tento hmyz se vyskytuje po celém světě, živí se krví skotu, prasat, koní, psů i lidí, a proto by tato moucha mohla tvořit mezičlánek v kontaminaci mléka<sup>13</sup>.

#### 3.1. *Cronobacter* spp. v sušené výživě

Největší nebezpečí pro novorozence tkví v kontaminaci sušené počáteční kojenecké výživy (PIF, z angl. powdered infant formula) a sušených dietních po-

travin pro zvláštní léčebné účely určených pro kojence do šesti měsíců věku. Ačkoliv jsou tyto výrobky ošetřeny pasterací, ke kontaminaci může dojít následně přidávkou tepelně neupravených surovin, či při dalším zpracování produktu (sušení, balení)<sup>14</sup>. U zástupců druhů *C. sakazakii* a *C. malonaticus* byly navíc nalezeny úseky genomu zodpovědné za termotoleranci, které mají sekvenční podobnost s geny termotolerantních kmenů *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* (cit.<sup>15,16</sup>).

Bakterie rodu *Cronobacter* přežívají v hyperosmotickém prostředí sušené kojenecké stravy až 2,5 roku díky akumulaci osmoprotektantů (např. trehalosa) a tvorbě heteropolysacharidového pouzdra, které rovněž slouží k tvorbě biofilmu<sup>17–19</sup>. Biofilm dokáže *Cronobacter* spp. tvořit na širokém spektru povrchů abiotických materiálů (silikon, latex, polykarbonát, nerezová ocel), které se používají pro výrobu nádobí určeného pro přípravu výživy a gastrických sond používaných k podávání výživy novorozencům na jednotkách intenzivní péče<sup>20</sup>. Takto kontaminované vybavení může poté sloužit jako zdroj nozokomiálních nákazy.

Jednou z charakteristik odlišujících kmeny *C. sakazakii* od ostatních druhů *Cronobacter* je schopnost využívat exogenní kyselinu sialovou jako zdroj uhlíku a energie. Kyselina sialová se nachází ve střevním mucinu, mateřském mléce a mozkových gangliosidech. Navíc se uměle přidává právě do sušené kojenecké výživy, poněvadž příznivě ovlivňuje vývoj mozku. Tato schopnost může poskytnout selekční výhodu proti ostatním mikroorganismům, která pak vyústí v rozvoj nekrotizující enterokolitidy ve střevě, popř. v meningitidu v mozkové tkáni novorozence<sup>21</sup>.

#### 4. Průběh patogeneze

Nejběžnějším způsobem vstupu bakterií rodu *Cronobacter* do hostitelského organismu je orální cesta. V prvním kroku tedy musí být bakterie schopny odolat účinku nízkého pH v žaludku a působení žlučových kyselin. K tomu jim napomáhá sekrece polysacharidů, tvorba kapsule a přítomnost lipopolysacharidů<sup>22,23</sup>.

Po vstupu do střevního prostoru musí být bakterie schopna prosadit se v konkurenci ostatních kolonizujících bakterií. U druhu *C. sakazakii* byl popsán sekreční systém typu VI (T6SS, z angl. type six secretion system), který podobně jako v případě patogenních zástupců *Vibrio cholerae* či *Pseudomonas aeruginosa* slouží k získání selekční výhody oproti ostatním gramnegativním bakteriím. Tento sekreční systém umožňuje nositeli transportovat efektorové molekuly přímo dovnitř eukaryotních buněk či do ostatních bakteriálních buněk<sup>24</sup>.

Po kontaktu se střevním epitelem dochází k adhezi, invazi a k translokaci bakterií skrz střevní bariéru do okolních tkání a do krevního řečiště. Zde bakterie odolávají působení buněk imunitního systému a komplementu. Krevním řečištěm se následně dostávají do kontaktu s hematoencefalickou bariérou, kterou mohou také překonat a způsobit tak meningitidu v mozkové tkáni.

#### 4.1. Interakce se střevním epitelem

Ve střevě se bakterie rodu *Cronobacter* dokážou pohybovat díky peritrichálně uloženým bičíkům. Bičík, skládající se z jednotek flagelinu, kromě usnadnění pohybu bakterie napomáhá i její adhezi k epiteliálním buňkám<sup>25</sup>. Důležitým faktorem adheze jsou také fimbrie typu I asociované s filamentózním hemaglutininem, který je schopen vázat buňky řasinkového epitelu<sup>26</sup>.

Po adhezi se jako jeden z hlavních faktorů virulence jeví vnější membránový protein A (OmpA, z angl. Outer membrane protein A), který je nezbytný pro invazi do buněk střevního epitelu. Sekvence OmpA u bakterií rodu *Cronobacter* sdílí 88% podobnost s patogenním kmenem *Escherichia coli* K1, který je taktéž původcem novorozeneckých onemocnění<sup>27,28</sup>. Mutantní kmen *Cronobacter* (*ompA*-), u něhož byla produkce OmpA potlačena, měl až o 87 % sníženou schopnost invaze do epitelu buněčné linie INT-407 (cit.<sup>29</sup>). Podobně po orálním podání divokého kmene myším došlo k rozvoji bakteriémie a meningitidy, zatímco při podání *ompA*- kmene pouze k dočasnému snížení fyzické aktivity myši<sup>30</sup>.

Invazivita je dále podpořena invasinem, který sdílí sekvenční podobnost s patogenními kmeny rodů *Yersinia* a *Salmonella*. Spolu s vnějším membránovým proteinem X (OmpX, z angl. Outer membrane protein X) působí synergicky s OmpA a jsou dále zodpovědné za bazolaterální průnik bakterie do epitelu<sup>29,31</sup>. K průniku do hostitelských buněk dochází díky reorganizaci aktinových mikrofilament a mikrotubulů<sup>32</sup>.

U *Cronobacter* spp. byla potvrzena tvorba toxinu, který je schopen u epiteliálních buněk tvořit póry a tím měnit permeabilitu membrány<sup>33</sup>. Tento enterotoxin odolává pasteraci mléka (62 °C po dobu 30 min) a je schopen krátkodobě odolat i 90 °C. Může proto představovat riziko v sušené kojenecké výživě<sup>34</sup>.

#### 4.2. Rozrušení vazeb těsných spojů

Pro efektivnější invazi do hostitelského organismu používá *Cronobacter* spp. cílené narušení vazeb těsných spojů (z angl. tight junctions) mezi buňkami střevní bariéry, které vede ke zvýšení propustnosti. Hlavním faktorem v tomto procesu jsou lipopolysacharidy (LPS) na povrchu bakteriálních buněk. Ty jsou po vazbě na povrchové receptory CD14, Toll-like receptory 4 (TLR-4) a sekretované glykoproteiny MD-2 zodpovědné za spuštění intracelulární signalizace v hostitelských buňkách, která vede k produkci prozánětlivých mediátorů. Masivní a nekontrolovatelná produkce těchto molekul může způsobit apoptózu enterocytů a narušení střevní bariéry<sup>3,22</sup>. LPS navíc inhibují schopnost pohybu zdravých enterocytů do místa poškození prostřednictvím aktivace Rho-GTPas, což znemožňuje opravu epitelu<sup>35</sup>.

V reakci na přítomnost LPS a tvorbu prozánětlivých cytokinů se ve střevních buňkách aktivuje produkce indukovatelné NO-synthasy (iNOS), která katalyzuje tvorbu oxidu dusnatého. Tato látka, a zvláště její metabolit peroxydusitan (ONOO<sup>-</sup>), má antimikrobiální vlastnosti, avšak

při zvýšené produkci iNOS a masivní zánětlivé signalizaci působí i na vlastní epitelie a inhibuje v nich mitochondriální respiraci, působí rozrušení kryst mitochondrií a tím spouští vnitřní apoptotickou dráhu buněk<sup>4,36</sup>.

Destrukce epiteliálních buněk střevní bariéry vede k nekrotizující enterokolitidě (NEC, z angl. necrotizing enterocolitis). Mezi léty 2000 a 2008 bylo v odborné literatuře publikováno více než 100 případů infekcí způsobených *Cronobacter* spp., přičemž 19 nakažených zemřelo na následky NEC (cit.<sup>37</sup>).

#### 4.3. Bakterie v krevním řečišti

Po translokaci přes střevní bariéru, za předpokladu odolání obranným mechanismům hostitele, se mohou bakterie rodu *Cronobacter* rozšířit do celého těla.

##### 4.3.1. Zisk železa

Schopnost získat dostatečné množství železa je pro patogenní bakterie po vstupu do hostitele esenciální. Hostitelský organismus komplikuje pomnožení patogenu tím, že sníží množství volné formy železa až na  $10^{-18}$  g mol<sup>-1</sup>, což je pro normální bakteriální růst extrémně málo<sup>38,39</sup>. Železo je navíc v aerobních podmínkách ve formě nerozpustných, a tím pádem pro bakterie nevyužitelných, Fe<sup>3+</sup> iontů<sup>40</sup>. Při nedostatku železa produkují bakterie tzv. siderofory, které s Fe<sup>3+</sup> iontem vytvářejí rozpustný komplex. U *Cronobacter* spp. byly popsány siderofory cronobactin a enterobactin, které jsou po navázání železa transportovány pomocí přenašečů do cytosolu a zde dochází k zisku Fe<sup>2+</sup> buď redukcí (cronobactin), nebo degradací celého komplexu (enterobactin). Na úrovni genomu byl nalezen operon *fhuACDB*, který kóduje receptory pro siderofory produkované jinými bakteriálními rody, jejich produkce ovšem nebyla potvrzena<sup>41</sup>. U některých zástupců virulentních druhů *C. sakazakii* a *C. malonaticus* byl dále nalezen systém pro transport dicitrátu železitého<sup>41</sup>.

V krevním řečišti mohou bakterie interagovat s erytrocyty. U *Cronobacter* spp. byly objeveny geny pro produkci hemaglutininu, který je zodpovědný za aglutinaci červených krvinek, a geny pro produkci hemolyzinu typu III, který tvoří póry v membráně erytrocytů<sup>42,43</sup>. Lysované červené krvinky mohou posléze sloužit jako zdroj živin a železa. U *Cronobacter* spp. zatím nebyly nalezeny systémy pro přímé využití hemu, avšak v genomu byl nalezen homolog genu *yfeX*, jehož produkt má u patogenního kmene *Escherichia coli* schopnost železo z hemu extrahovat<sup>41,44</sup>.

##### 4.3.2. Interakce s imunitním systémem hostitele

Bakterie rodu *Cronobacter* disponují množstvím faktorů, kterými se chrání před imunitní odpovědí hostitele. Jedním z nich je tvorba kapsule, která brání opsonizaci bakteriální buňky a následné fagocytóze monocyty, makrofágy, neutrofilů a dendritickými buňkami (DC, z angl. dendritic cell)<sup>45</sup>. U sledovaných zástupců *C. sakazakii* ST4, ST12 a *C. malonaticus* spojovaných s meningitidou a NEC byl nalezen totožný kapsulární profil<sup>23,46</sup>.

Dalším faktorem je lipopolysacharidový O-antigen, který je schopen vázat složku C3b komplementu, čímž zabráňuje její vazbě na povrch bakterie a spuštění tzv. alternativní cesty aktivace komplementu<sup>22</sup>. S LPS, konkrétně s lipidem A, je asociovaná proteasa Cpa (z angl. *Cronobacter* plasminogen activator), která proteolyticky štěpí složky komplementu C3 a C4b. Kromě toho také přeměňuje plasminogen na plasmin a inaktivuje inhibitor plasminu  $\alpha 2$  ( $\alpha 2$ -antiplasmin) spolu s inhibitorem aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1, z angl. Plasminogen Activator Inhibitor 1). Plasmin je serinová proteasa štěpící strukturální proteiny (fibrin, kolagen apod.), čímž je podpořena invazivita a šíření bakterií v hostitelském organismu<sup>47,48</sup>.

Důležité funkce při interakci se složkami imunitního systému hostitele zastává OmpA. Tento protein brání po vazbě na C4b-vazebný protein aktivaci komplementu hostitele<sup>49</sup>. OmpA dále umožňuje přežití v neutrofilech potlačením oxidativního vzplanutí (souhrn reakcí s baktericidními účinky) vlivem interakce s proteinem gp98 teplotního šoku na povrchu neutrofilů, která má za následek snížení produkce složek NADPH-oxidasového komplexu (nikotinamidadenindinukleotidfosfát)<sup>50</sup>. *Cronobacter* spp. nevstupuje do DC fagocytózou, ale indukuje pochlení po vazbě OmpA na receptor DC-SIGN (z angl. Dendritic Cells-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin). V infikovaných DC dochází k narušení MAP-kinasové signalizační kaskády (z angl. mitogen-activated protein kinase) a indukci tvorby prozánětlivých cytokinů TGF $\beta$  (transformující růstový faktor  $\beta$ ) a interleukinu 10. Tím je potlačeno dozrávání DC a tyto nezralé buňky ztrácejí schopnost prezentovat antigen T-lymfocytům<sup>49,51</sup>.

Většina kmenů *Cronobacter* spp. má schopnost přežít uvnitř makrofágů, ve kterých odolávají oxidativnímu vzplanutí po dobu 48 h, avšak patogenní druhy *C. sakazakii* a *C. malonaticus* jsou schopny se uvnitř fagosomu i pomnožit. Přesný mechanismus není znám, avšak pravděpodobně je přežití způsobeno produkcí superoxid-dismutasy, která chrání bakterie před oxidačním stresem. Infikované makrofágy poté zvyšují produkci TNF $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor  $\alpha$ ), interleukinu 6 a interleukinu 10, avšak role těchto cytokinů v infekci nebyla ve studii objasněna<sup>52</sup>.

Bakterie rodu *Cronobacter* mohou použít DC či makrofágy jako tzv. trojského koně. Nejenže jsou uvnitř těchto buněk chráněny před imunitním systémem hostitele, ale zároveň mohou být bezpečně transportovány krevním řečištěm do dalších tkání.

#### 4.4. Interakce s buňkami hematoencefalické bariéry

Po vstupu *Cronobacter* spp. do krevního řečiště je jen otázkou času, kdy se bakterie dostanou do blízkosti hematoencefalické bariéry (BBB, z angl. Blood-Brain Barrier). Jakým způsobem bakterie rodu *Cronobacter* interagují s buňkami BBB nebylo dosud jednoznačně popsáno. Nicméně bylo zjištěno, že tato interakce není závislá na přítomnosti fimbrií a je pravděpodobně multifaktoriální<sup>53</sup>.

V invazi opět hraje důležitou roli OmpA, který se váže na fibronektin endoteliálních buněk a spouští internalizaci bakterií. Zároveň dochází ke kondenzaci mikrotubulů<sup>28</sup>. Plasmin, aktivovaný membránovou proteasou Cpa, má schopnost aktivovat matrixové metaloproteinasy, což vede u mozkových cévních epitelů k rozrušení vazeb těsných spojů<sup>47</sup>.

Po překonání BBB jsou bakterie schopny množit se v subarachnoidálním prostoru a uvolňovat fragmenty buněčné stěny, které jsou značně imunogenní, a tím zvýšit míru zánětlivé odpovědi hostitele. Prozápětlivá odpověď může posléze sloužit jako atraktant neutrofilů do centrální nervové soustavy a ovlivňovat permeabilitu mozkových endotelií, což může vyústit v tvorbu cyst, zvýšený intrakraniální tlak a meningitidu<sup>54,55</sup>. Klinické izoláty *C. sakazakii* byly schopné přežít v mikroglialních buňkách po dobu až 72 h, zástupci *C. sakazakii* ST4 se zde dokázali i pomnožit<sup>56</sup>.

Z více než 100 případů infekcí novorozenců způsobených v letech 2000–2008 bakteriemi *Cronobacter* spp. zemřelo na následky meningitidy 42 % jedinců<sup>37</sup>.

## 5. Závěr

V tomto článku byly shrnuty dosavadní poznatky o patogenitě bakterií rodu *Cronobacter*. Ačkoli se nejedná o obligátní patogeny, nákazy způsobené tímto mikroorganizmem mohou mít fatální průběh zejména pro předčasně narozené děti. Studium patogeneze a mechanismem účinku faktorů virulence se zabývá celosvětově několik vědeckých skupin, avšak stále zůstává mnoho nepoznaného. Je proto třeba nadále prohlubovat znalosti v této oblasti.

### Seznam zkratk

BBB	hematoencefalická bariéra
C.	rod <i>Cronobacter</i>
Cpa	proteasa aktivující plasminogen
DC	dendritická buňka
DC-SIGN	Dendritic Cells-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin
iNOS	indukovatelná syntasa oxidu dusnatého
LPS	lipopolysacharid
MAP-kinasa	mitogenem aktivovaná proteinkinasa
MLST	multilokusová sekvenční typizace
NADPH	nikotinamidadenin dinukleotidfosfát
NEC	nekrotizující enterokolitida
OmpA	vnější membránový protein A
OmpX	vnější membránový protein X
PAI-1	inhibitor aktivátoru plasminogenu 1
PIF	sušená kojenecká výživa
spp.	rod
ST	sekvenční typ
TGFβ	transformující růstový faktor beta
TLR	receptor podobný Toll
TNFα	tumor nekrotizující faktor alfa

## LITERATURA

1. FAO/WHO: *Enterobacter sakazakii* (*Cronobacter* spp.) in powdered follow-up formulae, Microbiological Risk Assessment Series No. 15, Rome 2008. [https://www.who.int/foodsafety/publications/micro/MRA\\_followup.pdf](https://www.who.int/foodsafety/publications/micro/MRA_followup.pdf), staženo 10. 1. 2021.
2. Joseph S., Forsythe S. J.: *Emerging Infect. Dis.* 17, 1713 (2011).
3. Berman L., Moss R. L.: *Semin. Fetal Neonat. M.* 16, 145 (2011).
4. Emami C. N., Mittal R., Wang K., Ford H. R., Prasadarao N. V.: *J. Surg. Res.* 172, 18 (2012).
5. Muytjens H. L., Zanen H. C., Sonderkamp H. J., Kollée L. A., Wachsmuth I. K., Farmer J. J.: *J. Clin. Microbiol.* 18, 115 (1983).
6. Iversen C., Forsythe S. J.: *Trends Food Sci. Technol.* 14, 443 (2003).
7. Turcovsky I., Kunikova K., Drahovska H., Kaclikova E.: *Antonie Van Leeuwenhoek* 99, 257 (2011).
8. Forsythe S. J., Dickins B., Jolley K. A.: *BMC Genomics* 15, 1121 (2014).
9. Holy O., Cruz-Cordova A., Xicohtencatl-Cortes J., Hochel I., Parra-Flores J., Perzelova J., Facevicova K., Forsythe S. J., Alsonosi A.: *Microb. Pathog.* 127, 250 (2019).
10. Baldwin A., Loughlin M., Caubilla-Barron J., Kucerovala E., Manning G., Dowson C., Forsythe S. J.: *BMC Microbiol.* 9, 223 (2009).
11. Kadliceckova V., Kajsik M., Soltys K., Szemes T., Slobodnikova L., Janosikova L., Hubenakova Z., Ogrodzki P., Forsythe S. J., Turna J., Drahovska H.: *Antonie van Leeuwenhoek* 7, 1073 (2018).
12. Schmid M., Iversen C., Gontia I., Stephan R., Hofmann A., Hartmann A., Jha B., Eberl L., Riedel K., Lehner A.: *Res. Microbiol.* 160, 608 (2009).
13. Hamilton J., Lehane J. M., Braig H.: *Emerging Infect. Dis.* 9, 1355 (2003).
14. Mullane N., Healy B., Meade J., Whyte P., Wall P. G., Fanning S.: *Appl. Environ. Microbiol.* 74, 5913 (2008).
15. Orieskova M., Kajsik M., Szemes T., Holy O., Forsythe S. J., Turna J., Drahovska H.: *Antonie Van Leeuwenhoek* 109, 405 (2016).
16. Losio M. N., Pavoni E., Finazzi G., Agostoni C., Daminelli P., Dalzini E., Varisco G., Cinotti S.: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 67, 543 (2018).
17. Barron J. B., Forsythe S. J.: *J. Food Prot.* 70, 2111 (2007).
18. Osaili T., Forsythe S.: *Int. J. Food Microbiol.* 136, 214 (2009).
19. Feeny A., Kropp K. A., O'Connor R., Sleator R. D.: *Gut Microbes* 5, 711 (2014).
20. Iversen C., Lane M., Forsythe S. J.: *Lett. Appl. Microbiol.* 38, 378 (2004).
21. Joseph S., Hariri S., Masood N., Forsythe S. J.: *Microb. Inform. Exp.* 3, 3 (2013).

22. Tran A. X., Whitfield C., v knize: *Encyclopedia of Microbiology* (Schaechter M., ed.), 3. vyd., kap. Lipopolysaccharides (Endotoxins), str. 513. Academic Press, Boston 2009.
  23. Ogrodzki P., Forsythe S. J.: *BMC Genomics* 16, 758 (2015).
  24. Wang M., Cao H., Wang Q., Xu T., Guo X., Liu B.: *Front. Microbiol.* 9, 2499 (2018).
  25. Haiko J., Westerlind-Wilkstrom B.: *Exp. Biol. Med.* (Basel) 2, 1242 (2013).
  26. Relman D. A., Domenighini M., Tuomanen E., Rappuili R., Falkow S.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86, 2637 (1989).
  27. Singamsetty V. K., Wang Y., Shimada H., Prasadarao N. V.: *Microb. Pathog.* 45, 181 (2009).
  28. Nair M. K., Venkitanarayanan K., Silbart L. K., Kim K. S.: *Foodborne Pathog. Dis.* 6, 495 (2009).
  29. Kim K., Kim K. P., Choi J., Lim J. A., Lee J., Hwang S., Ryu S.: *Appl. Environ. Microbiol.* 76, 5288 (2010).
  30. Mittal R., Wang Y., Hunter C. J., Gonzalez-Gomez I., Prasadarao N. V.: *Lab. Invest.* 89, 263 (2009).
  31. Chandrapala D., Kim K., Choi Y., Senevirathne A., Kang D. H., Ryu S., Kim K. P.: *Infect. Immun.* 82, 1755 (2014).
  32. Liu Q., Mittal R., Emami C. N., Iversen C., Ford H. R., Prasadarao N. V.: *J. Surg. Res.* 176, 437 (2012).
  33. Pagotto F. J., Nazarowec-White M., Bidawid S., Farber J. M.: *J. Food. Prot.* 66, 370 (2003).
  34. Raghav M., Aggarwal P. K.: *Can. J. Microbiol.* 53, 750 (2007).
  35. Cetin S., Ford H. R., Sysko L. R., Agarwal C., Wang J., Neal M. D., Baty C., Apodaca G., Hackam D. J.: *J. Biol. Chem.* 279, 24592 (2004).
  36. Upperman J. S., Potoka D., Hrishin A., Hackam D., Zamora R., Ford H. R.: *Semin. Pediatr. Surg.* 14, 159 (2005).
  37. Friedemann M.: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 28, 1297 (2009).
  38. Messener A., Barclay R.: *Biochem. Educ.* 11, 54 (1983).
  39. Bullen J. J., Rogers H. J., Griffiths E., v knize: *Current Topics in Microbiology and Immunology* (Arber W. a 12 spolueditorů), kap. Role of Iron in Bacterial Infection, str. 1. Springer, Berlin 1978.
  40. Neilands J. B.: *Annu. Rev. Nutr.* 1, 27 (1981).
  41. Grim C. J., Kothary M. H., Gopinath G., Jarvis K. G., Beaubrun J. J.-G., McClelland M., Tall B. D., Franco A. A.: *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 6035 (2012).
  42. Franco A. A. a 11 spoluautorů: *Appl. Environ. Microbiol.* 77, 3255 (2011).
  43. Cruz A., Xicohtencatl-Cortes J., González-Pedrajo B., Bobadilla M., Eslava C., Rosas I.: *Can. J. Microbiol.* 57, 735 (2011).
  44. Letofee S., Heuck G., Delepelaire P., Lange N., Wandersman C.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 11719 (2009).
  45. Willis L. M., Whitfield C.: *Carbohydr. Res.* 378, 35 (2013).
  46. Ogrodzki P., Forsythe S. J.: *Front Microbiol.* 8, 1875 (2017).
  47. Franco A. A., Kothary M. H., Gopinath G., Jarvis K. G., Grim C. J., Hu L., Datta A. R., McCardell B. A., Tall B. D.: *Infect Immun.* 79, 1578 (2011).
  48. Ponting C. P., Marshall J. M., Cederholm-Williams S. A.: *Blood Coagul. Fibrinolysis* 3, 605 (1992).
  49. Krishnan S., Prasadarao N. V.: *FEBS J.* 279, 919 (2012).
  50. Hampton M. B., Kettle A. J., Winterbourn C. C.: *Blood* 92, 3007 (1998).
  51. Mittal R., Bulgheresi S., Emami C., Prasadarao N. V.: *J. Immunol.* 183, 6588 (2009).
  52. Townsend S. M., Hurrell E., Gonzalez-Gomez I., Lowe J., Frye J. G., Forsythe S. J., Badger J. L.: *Microbiology* 153, 3538 (2007).
  53. Mange J. P., Stephan R., Borel N., Wild P., Kim K. S., Pospischil A., Lehner A.: *BMC Microbiol.* 6, 58 (2006).
  54. Barichello T., Fagundes G. D., Generoso J. S., Elias S. G., Simoes L. R., Teixeira A. L.: *J. Med. Microbiol.* 62, 1781 (2013).
  55. Sellner J., Täuber M. G., Leib S. L.: *Handb. Clin. Neurol.* 96, 1 (2010).
  56. Almajed F. S., Forsythe S. J.: *Microb. Pathog.* 90, 55 (2016).
- J. Novotný, B. Svobodová, A. Jelínková, and L. Karamonová** (*Department of Biochemistry and Microbiology, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Virulence Factors of the Genus *Cronobacter***
- Cronobacter* spp. are opportunistic pathogens, which can cause life-threatening infections such as necrotizing enterocolitis, sepsis and meningitis, especially to immunocompromised individuals. This microorganism has many virulence factors, which allow a successful adhesion to host cells, invasion into host cells, survival in blood stream and to escape the host immune response. The aim of this article is to briefly describe the virulence factors involved in the pathogenesis caused by *Cronobacter* spp.
- Keywords: virulence, pathogenesis, *Cronobacter* spp.