

SZÉKFOGLALÓK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

NAGY BÉLA
A HÁZIÁLLATOK
ENTERÁLIS
COLIBACILLOSISAI



1825

Szerkesztő
GLATZ FERENC

Olvasószerkesztő
Póto János

ISBN 963 508 197 9
ISSN 1419-8959

Kiadja
a Magyar Tudományos Akadémia, 2000
Felelős kiadó: Szabó B. István
Kiadói szerkesztő: Burucs Kornélia
Nyomdai előkészítés: MTA Történettudományi Intézete kiadványcsoportja
Tördelő: Csányi Attila
Nyomdai munkálatok: AKAPRINT Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető: Freier László ügyvezető igazgató

Nagy Béla
az MTA levelező tagja

A háziállatok enterális colibacillosisai

Elhangzott 1999. április 7-én

Tudományos munkámat a Miskolci Állat-egészségügyi Intézetben kezdem, ahol Áldásy Pál dr. az állat-egészségügyi diagnosztikai munka szépségeivel ismerttetett meg, s – mintegy ujjgyakorlaként – a választott malacok megbetegedését kísérő bélfőráváltozások tanulmányozását adta feladatul. Ezt követően az Állatorvos-tudományi Egyetem Állathigiéniai Tanszékén Kovács Ferenc professzor irányítása alatt a borjak újszülött kori és a malacok választás kori hasmenésével, ezek környezeti hajlamosító tényezőivel foglalkoztam, majd a Szombathelyi Állat-egészségügyi Intézetben – az igazgatói feladatokon túl – többirányú diagnosztikai és szervezőmunkát végeztem: munkatársaimmal – a környék akkori adottságainak megfelelően – elsősorban egyes szarvasmarha-megbetegedések diagnosztikájának fejlesztésén dolgoztunk (melyen belül én a borjak hasmenésére irányuló vizsgálatokat végeztem), továbbá a bakteriológiai osztályt vezettem. Az USA-ban – dr. H. W. Moon akkor újralakult munkacsoportjában (National Animal Disease Center, Ames, Iowa) – nagy önállóságot biztosító szervezeti és ideális szakmai, személyi feltételek között – a malacok colihammenését tanulmányozhattam, mely vizsgálatok annak tisztázásában segítettek, hogy a korábban megismert és fontosnak tartott toxintermelés mellett a kórokozók bélben való megtapadása és kolonizációjuk is lényeges. Többek között sikerült egy új (a nemzetközi nomenklátúra szerint F6-ként elismert) adhéziós virulenciafaktort azonosítani és több szempontból jellemezni, mely akkoriban az orvosok és a mikrobiológusok érdeklődését fel-

keltette. A szombathelyi és iowai évek után az Országos Állat-egészségügyi Intézetben az általános igazgatóhelyettesi és szakmai szervezési feladatokon (fertőző betegségek diagnosztikájának fejlesztésén, megyei állat-egészségügyi állomási laboratóriumok módszertani felügyeletén) túlmenően egy enterális diagnosztikai laboratóriumot is kialakíthattam. Ebben az *E. coli* mellett, a Szombathelyen elkezdett munka folytatásaként – virológusokkal és patológusokkal szoros együttműködésben – több emlősfaj enterális megbetegedéseinek – akkor még többnyire csak az irodalomból ismert – kórokozóját (pl. campylobaktereket, rotavírusokat, coronavírusokat és cryptosporidiumokat) vizsgáltam. Diagnosztikai munkánkat rendszeres elektronmikroszkópos vizsgálatokkal is kibővítettük. A borjak, kecskék, nyulak és egyéb emlősállatok cryptosporidiozisének, a borjak coronavírus okozta hasmenésének első hazai leírásai, valamint – a Phylaxia illetékes szakemberei segítségével – a borjak és malacok *E. coli* (illetve rotavírus és *E. coli*) okozta hasmenése elleni ún. protektív antigénekre alapozott vakcinák előállításának elsősorban ekkorra tehető. Az állat-egészségügyi intézmények első – mint utóbb kiderült, kizárólag minisztériumi személyzetpolitikai indíttatásból végrehajtott – nagy átszervezése (1987) és a díjköteles diagnosztikai vizsgálatok bevezetése lehetetlenné tette a további kutató-fejlesztő munkát, ezért újabb megoldást kellett keresni. Egy 1988-ban elnyert OTKA-pályázat kapcsán sikerült számos, a sertések választási hasmenését okozó hazai *E. coli* törzset előbb itthon, majd az USA-ban (National Animal Disease Center) fenotípus és genotípus szempontjából jellemezni és csoportosítani. A hazai izolátumokon egy újabb adhéziós virulenciafaktort (F18ac) fedeztünk fel, és magyarázatot találtunk arra is, hogy ezek a kifejezetten választási hasmenést okozó törzsek az újszülött malacok vékonybelében azért nem telepedhetnek meg, mert az adhéziós faktoraiknak megfelelő bél-receptorok a kor előrehaladtával és a takarmányváltoztatás által is stimulálva jelennek meg, s teszik az állatokat fogékonyvá. Ezen eredmények véglegesítése, majd közzlése már a jelenlegi munkahelyemen, az MTA Állatorvos-tudományi Kutatóintézetében történt, ahol a legutóbbi időkben az enterális fertőzéseket előidéző *E. coli* törzsek – hazánkban eddig nem vagy alig ismert – új toxinjait vizsgáljuk, és a fertőzések elleni vakcinás védekezés céljából genetikai úton módosított *E. coli* törzseket is előállítunk. Ezen túl foglalkozunk a *salmonellosisszal* (különösen a baromfi-salmonellosisszal és a fertőzöttséget segítő egyes virulenciafaktorokkal), valamint a védekezést, megelőzést szolgáló módszerek fejlesztésével.

Bevezetés

Az enterális kórokozók kutatásának az orvosi és állatorvosi körökben világszerte nagy hagyományai vannak, hiszen a kolera, a csecsemők diszpezsiája és a hastífusz képében még az elmúlt fél évszázadban is számos súlyos fertőző bélbántalom lépett fel, nemcsak a higiéniailag elhanyagolt, hanem az ún. kultúrországokban is. Érdekes módon a legveszélyesebb kórokozók kiiktatása ezen utóbbi országokban rávilágított arra, hogy még számos egyéb, kevésbé súlyos és látványos fertőző enterális kórokozóval (pl. rotavírus, *Campylobacter*, *Cryptosporidium*) kell számolnunk, melyekről 2-3 évtizede úgyszólván még semmit nem tudtunk.

Az enterális kórokok között egyik legrégebben „ismert” az *E. coli*, melynek egyes törzsei a bélcsatorna normális lakói, de más törzsekről az idők folyamán kiderült, hogy fakultatív kórokozók: vagyis bizonyos virulencia-tulajdonságokkal rendelkeznek (melyek „első látásra” úgymond nem nyilvánvalóak), s melyek révén kórokozó hatásukat az arra fogékony szervezetben kifejthetik.

Az *E. coli* baktériumokat ezért így is szoktuk jellemezni: „*farkas báránybőrben*”.

Előadásom címéül az enterális colibacillosisokat választottam, mivel legtöbbet az *E. coli* okozta enterális fertőzésekkel foglalkoztam, de meg kell említeni, hogy az embernél és a kedvtelésből tartott állatoknál legalább ilyen súllyal szerepelnek az urogenitális fertőzések és szepszisek okozóiként. A háziállatok között a különböző baromfifajokban a coliszepszis okoz esetenként tömeges veszteségeket. Mindezt tehát a normál bélflóra tagjaként megismert baktériumok olyan törzsei okozzák, melyek az évmilliók vagy évezredek során megfelelő virulencia-tulajdonságokra tettek szert, s melyek újabb patotípusainak kialakulása manapság is a „szemünk előtt” zajlik. Az enterális bántalmakat előidéző *E. coli* baktériumokat azok sajátos – humán és animal vonatkozású – virulencia-tulajdonságai alapján hat fő csoportra oszthatjuk:

Enterotoxikus *E. coli* (ETEC)

Enteropathogen *E. coli* (EPEC)

Verotoxikus *E. coli* (VTEC)

altípusa: Enterohaemorrhagiás *E. coli* (EHEC)

Enteroinvazív *E. coli* (EIEC)

Enteroaggregatív *E. coli* (EaggEC)

Nekrotoxikus *E. coli* (NTEC)

Ezek közül a háziállatok megbetegedéseit illetően – munkatársaimmal – elsősorban és az ETEC, VTEC és NTEC baktériumok jelentőségét ismertük meg az elmúlt években (illetve folytatunk jelenleg is ilyen irányú vizsgálatokat), és veszünk részt a megelőzést célzó vakcinák és diagnosztikai eljárások fejlesztésében.

Az enterotoxikus *E. coli* (ETEC) okozta megbetegedésekről röviden

Ezen kórformára az 1960-as évek végén, az 1970-es évek elején a Vietnamban harcoló amerikai katonák sorozatos, súlyos megbetegedése hívta fel a figyelmet, akik koleraszzerű hasmenésben betegedtek meg, s akikről később kiderült, hogy ETEC-fertőzésben szenvednek. További humán-egészségügyi jelentőséget adott ezen kutatásoknak a világméretű turizmussal megismert ún. turistahasmenés (szintén igen gyakran ETEC okozta bántalom), valamint a háziállatok (elsősorban borjak, malacok) tömeges hasmenése. Az enterotoxikus colibacillosisok kórfejlődésének két lényeges mozzanata az 1970-es években tisztázódott: a kórokozóknak a bél ürege felől a bél falára, mégpedig a toxinjaikra érzékeny bélhámsejtek felületére kell eljutniuk (ott meg kell tapadniuk), ezt követően pedig a kiválasztott toxinjaikat a bélhámsejteknek kell átadniuk. A háziállatok belében való megtapadást segítő *E. coli* *adhéziós virulencia-tényezők* a baktérium felületén található 3–7 nm átmérőjű, hajszálszerű fehérjeszálak (fimbriák vagy pilusok), melyekről az 1. táblázat nyújt áttekintést. Prototípusuk az ún. 1-es típusú fimbria, mely azonban kórokozó képességtől függetlenül szinte minden *E. coli* törzs baktériumain jelen lehet (1. ábra).

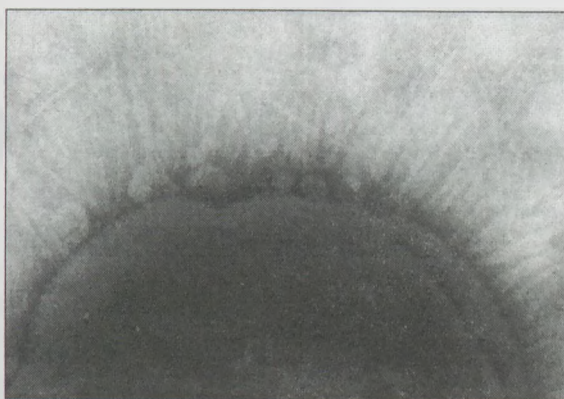
1. táblázat

A háziállatok enterotoxikus E. coli (ETEC) baktériumainak fimbriái (pilusai)

Fimbria	Variáns	Átmérő (× nm)	Alegység (kDa)	Mannose- rezisztencia	Gyakori O-típus	Gének lokalizációja
F4 (K88)	ab ac ad	2,1	27,6	R	O8, O141, O149	plazmid
F5 (K99)		5,0	16,5	R	O8, O20, O101	plazmid
F6 (987P)		7,0	17,2	NH	O9, O20	plazmid
F17 (Fy)		3,4	20,0			kromoszóma
F18	ab (F107) ac (2134P) (8813)			R	O139, O141, O147, O157	plazmid
F41		3,2	29,0	R	O101	kromoszóma
F42			32,0	R	?	plazmid
F165		4–6	17,5; 19,0		O115	kromoszóma

R: Mannose-rezisztens
 NH: nem hemagglutinál
 A jelen székfoglalóban tárgyalt fimbriákat dőlt betű jelöli.

A virulenciát meghatározó további bakteriális termékek az *enterotoxinok*, melyek a baktériumtapadást követően bizonyos bélhámsejt-receptorokra kötődnek, majd a sejtekbe jutnak, hogy azok működését alapvetően megváltoztassák. Ennek eredményeként a vékonybélhámsejtek az addigi felszívótevékenységük helyett fokozott víz-, valamint hidrokarbonát- és kloridszokrécíóba kezdenek, melynek eredménye a



1. ábra. *E. coli*-baktérium 1-es típusú fimbriái (pilusai). Transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvétel

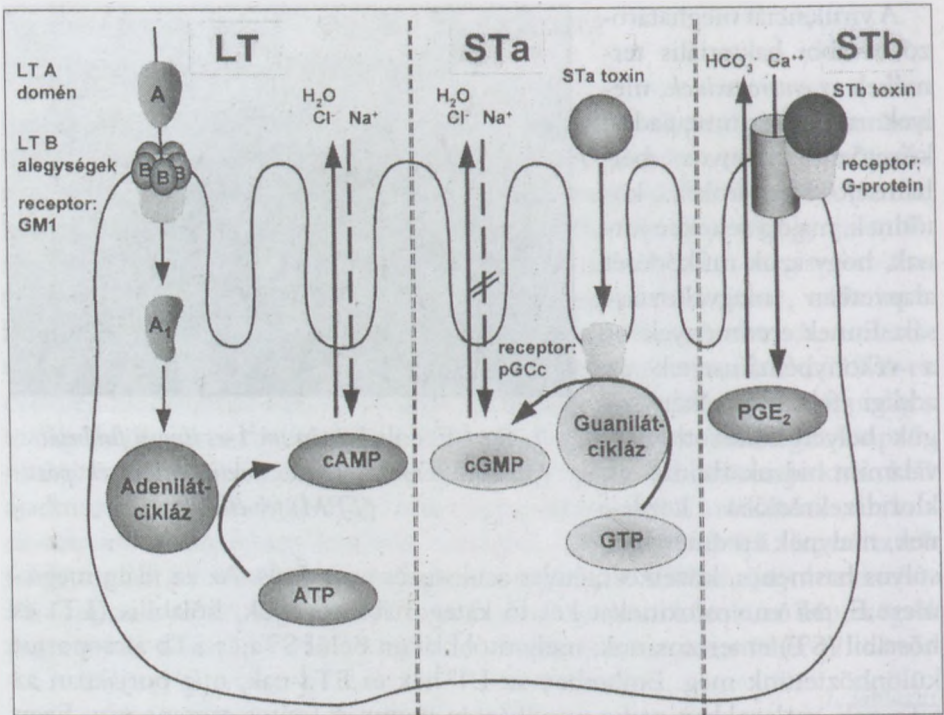
súlyos hasmenés, következményes acidosis és exsiccosis. Az ez idáig megismert *E. coli* enterotoxinokat két fő kategóriába soroljuk: hőlabilis (LT) és hőstabil (ST) enterotoxinok, mely utóbbiakon belül STa és STb alcsoportot különböztetünk meg. Emberben az LT-nek és STa-nak, míg borjakban az STa-nak, malacokban pedig mindhárom toxinnak fontos szerepe van. Ezen toxinok különböző mechanizmusok révén állítják át a bélhámsejtek működését, mely mechanizmusok igen szép példái annak, hogy a természet ugyanazon célhoz hányféle úton tud eljutni (2. táblázat és 2. ábra).

2. táblázat

A háziállatok enterotoxikus E. coli (ETEC) baktériumainak enterotoxinjai

Enterotoxin	Variáns	Molekulatömeg	Hatás	Receptor
LT-I LT-II	LTh-I, LTp-I LT-IIa, LT-IIb	1A (28 kDa) 5B (11,5 kDa)	Hiperszokrécíós rendszer stimulálása	LT-I: GM1 LT-IIa: GD1b LT-IIb: GD1a
STa	STa-H, STa-P	18 or 19 aa. peptide (5kDa)	Hiperszokrécíós rendszer stimulálása	pGCc
STb		48aa. peptide (5 kDa)	Malabsorptio: G-protein- kapcsolt Ca ⁺⁺ -csatornák nyitása	G-protein

Ezt követően tekintjük át a székfoglaló címében foglalt azon munkákat, melyek eredményeként – munkatársaim segítségével – a nemzetközi és hazai ismeretek gazdagításában, az új ismeretek gyakorlati alkalmazásában közreműködhettem.



2. ábra. *E. coli*-enterotoxinok (LT, STa, STb) hatásmechanizmusa

Borjak ETEC okozta hasmenése

A colihasmenést Magyarországon legelőbb Áldásy Pál a borjak között tanulmányozta kellő részletességgel, és mutatott rá arra, hogy a kórokozótörzseket bizonyos szerotípusok és bizonyos buroktermelési tulajdonságok jellemzik (1).

Az 1970-es évek közepén tagja voltam Harley W. Moon munkacsoportjának, mely akkor a borjak és malacok colihasmenésének egyik legjobb ismerője volt. Közös munkánk eredménye volt többek között az a felismerés, hogy az ETEC-baktériumok egyes fajok közötti fertőzéseket is előidézhetnek. Pl. borjak hasmenését okozó (ún. K99-es adhéziós antigént és STa enterotoxint termelő) *E. coli* törzsek újszülött malacokat is megbetegíthetnek (2). A K99-es ETEC (malacokra nézve atipikus)-törzseknek az újszülött malac belében való tapadókészségének bemutatása a humán ETEC-törzsekre vonatkozóan is érdekes összehasonlítható kórtani jelentőségű volt. Elektronmikroszkópos metaszetekben kimutattuk, hogy ezen baktériumok a vékonybélhámsejtek mikro-

bolyhaihoz közel – azokban károsodást nem okozva – található (3. ábra). A borjak hasmenését okozó törzseken további tapadási faktorokat keresve, a kinti és azt követő itthoni vizsgálatok eredményeként bizonyítottuk, hogy a legtöbb törzsnek felületén kétféle fimbria (hajszálszerű felületi antigén) is jelen van, melyek mindegyike önmagában is képes a baktériumok tapadását elősegíteni. Ezek: a K99-es és az ún. F41-es antigének, mely



3. ábra. K99-es felületi antigéneikkel a vékonybél-mikrobolyhokhoz tapadó *E. coli*-baktériumok (TEM felvétel)

utóbbiak jelentőségére azok első leírásának évében már itthon is felhívtuk a figyelmet (3). A két adhéziós antigént (K99 és F41) együttesen kimutatva, megállapítottuk, hogy a klasszikus *in vitro* módszereknél az általunk alkalmazott *in vivo* (immunperoxidázos) módszer jóval érzékenyebb volt. E módszer segítségével rámutathattunk arra, hogy az 5 naposnál fiatalabb korú borjak kb. felében az ETEC-baktériumok okoztak hasmenést, s hogy ennek alapján – az akkor uralkodó szakmai felfogással ellentétben – a megfelelő specifikus *E. coli*-vakcinát lehet és érdemes előállítani.

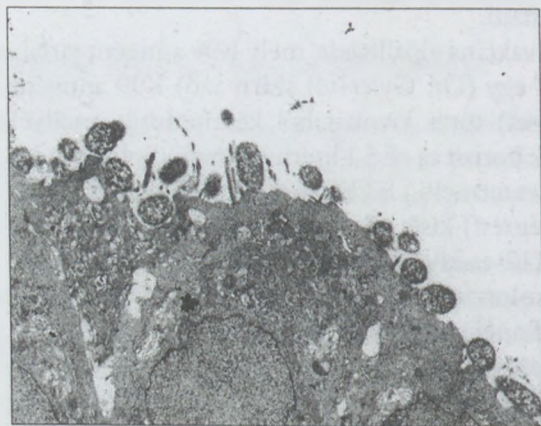
Célul tűztük ki tehát egy olyan vakcina előállítását, mely K99 antigént tartalmaz. Ilyen vakcinát első lépésben egy (Dr. Gyles-től származó) K99 antigént termelő, ún. laboratóriumi (K12-es) törzs kivonatából készítettünk, mellyel vemhes teheneket oltottunk, s azok borjait az első 1 liternyi fecstej (kolosztrum) itatásakor virulens (K99-et és F41-et termelő) ETEC-baktériumokkal ráfertőztük. A kódolt mintákkal (vakon végzett) kísérlet a K99-es antigén védőhatását világosan mutatta (hiszen a csak K12-es kivonatot tartalmazó kontrollanyaggal oltott tehenek borjai – megfelelő kolosztrumellátás ellenére – jóval gyakrabban és súlyosabban betegedtek meg). Ennek a kísérletnek eredményeként az elsők között igazoltuk nemcsak a K99 antigénnek mint protektív antigénnek hatását, hanem – az akkori közfelfogással ellentétben – azt is, hogy a normál kolosztrum előírás szerinti adagolása a borjaknak csak részleges védelmet nyújthat (4).

A vakcinázás és a vakcinafejlesztés tehát indokolt volt, melynek eredményeként az 1980-as évek elején az elsők között hoztunk forgalomba egy olyan vakcinát, mely K99 és F41 antigénnel rendelkezik, s melyet PHYLACOL[®] néven a legutóbbi időkgig jelentős mennyiségben használtak. Három nagyüzemi álló-

mányban 1680 kontroll- és 740 vakcinázott állaton végzett kísérletek összesítése alapján a vakcina az egyhetes kor alatti borjak hasmenéséből eredő elhullását 1/10-re csökkentette (5, 6).

Felméréseink szerint az idősebb (5–10 napos) borjak között a K99 és/vagy F41 antigén előfordulási aránya jóval alacsonyabb (15–20%) volt, s mint hamarosan kiderítettük, ebben a korosztályban az egyéb kórokozók – rotavírusok (7), coronavírusok (8) és cryptosporidiumok (9, 10) – voltak jellemzőek. Megjegyzendő, hogy az egyhetesnél idősebb borjakban előfordulnak olyan ún. verotoxikus *E. coli* (VTEC)-baktériumok, melyek egyik altípusa (EHEC) az emberben súlyos haemorrhagiás bélgyulladást tud okozni, s melyek jellemzője, hogy a mikrobolyhokat elhajlítják, és a bélhámsejtmembránra tapadnak, ún. attachment effacement elváltozást produkálnak (4. ábra), mely baktériumokról és toxinjaikról a fenti vizsgálatok idején még irodalmi adat nem állt rendelkezésre (11).

Tekintettel arra, hogy a K99⁺ ETEC-baktériumok mellett a rotavírusok voltak leggyakrabban (35–40%) a borjak hasmenéséért okolhatók, érdemesnek látszott az *E. coli* K99-es antigént rotavírussal kombinálni, s így a védelmet a borjak idősebb korosztályára is kiterjeszteni. A rotavírus és K99(F41) kombinációjából előállított (ROTACOL[®]) vakcinával egy olyan üzemben, ahol mind a K99-, mind a rotavírus-fertőzöttség gyakori volt, a vakcinázatlan kontrollok 26%-os elhullásával és 66%-os hasmenésével szemben 6%-osra csökkent elhullással és 26%-ra csökkent hasmenéssel jelezte hatásosságát (12).

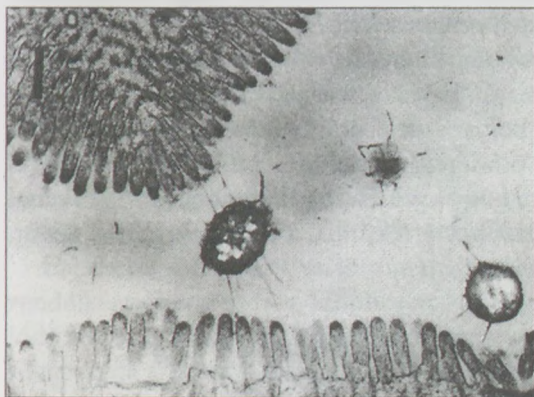


4. ábra. A bélhámsejten az *E. coli*-baktériumok „attachment effacement” (AE) típusú tapadása, mely a mikrobolyhok pusztulásával és degenerációjával jár (TEM felvétel)

A vakcinát Köves B. dr. és Kulcsár Á. dr. kollégákkal (Phylaxia) szabadalmaztattuk. A vakcina mintegy 15 éve forgalomban van, és a borjak hasmenés okozta megbetegedését országosan lényegesen visszaszorította. Erre egy jellemző adat: míg a fenti K99 vakcinák bevezetése előtt (1979–81) diagnosztikai intézetek anyagában a borjak colihásmenése átlagosan 18% volt, addig ez az arány 1991–93-ra átlagosan 0,8% alá esett (13, 14).

A szopós malacok ETEC okozta megbetegedései

Az újszülött malacokat az ETEC-baktériumok egyik vagy másik típusa gyakran támadja meg, s ennek jele általában, hogy a malacok jó étvágyal szopnak ugyan, de a hasmenés miatti fokozott folyadékvesztést pótolni nem tudván, néhány nap alatt kiszáradhatnak és elhullhatnak. Ilyen esetekben a vékonybél falán ott találjuk (a borjakéhoz hasonló módon) az ETEC-baktériumok jól tapadó rétegét, amint a folyadék által tágított bél-lument „tisztelőben tartják”, s mélyen lehúzódnak a bélbolyhok tövéig, az ún bél-cryptasejtek területére. Ezen – Moon dr. csoportjában végzett – vizsgálataink (15–16) nemzetközileg viszonylag nagy figyelmet keltettek, mivel akkor még csak az. ún. K88-as antigénnel rendelkező törzsekről tudtuk, hogy ilyen tapadó réteget képeznek. Később születtek a borjaknál említett K99 antigénnel kapcsolatos



6. ábra. Az *E. coli* 987P fimbriákkal a vékonybél-mikrobolyhokhoz tapadó baktériumok (TEM felvétel)



5. ábra. Az *E. coli* 987P fimbriák (pilusok) (TEM felvétel)

megfigyelések (1. előbb), és azt követték az itt bemutatott új antigének, melyeket ún. 987P antigénnek neveztünk (5. ábra). Az ún. 987P⁺ *E. coli*-baktériumokból transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálataink kimutatták, hogy a tapadáért a baktériumok felületéről kinduló, fehérjetermészetű fonalak (fimbriák) felelősek (6. ábra).

A szopós malacokon az 1974–76. között végzett kísérleteink során tisztáztuk tehát, hogy a korábban említett K88

antigéntől és a K99 antigéntől ugyan morfológiailag az előbbi ún. 987P antigén eltér, de egyformán jól tapadó baktériumrétegeket tud az újszülött malacok vékonybelében létrehozni s ezáltal (valamint toxintermelésük által) azokat súlyosan megbetegíteni (16).

A különböző típusú ETEC-baktériumok hazai előfordulási gyakoriságáról az 1980-as évek elején-közepén szereztünk adatokat, megállapítva, hogy a K88, K99, illetve 987P típusú adhéziós antigénnel rendelkező ETEC-baktériumok egyenként mintegy 9–12%-os gyakorisággal (összesen a szopós malacok mintegy 35–40%-ában) fordulnak elő (17), s mellettük – úgy, mint a borjak esetében – számolni kell a rotavírusokkal is (18).

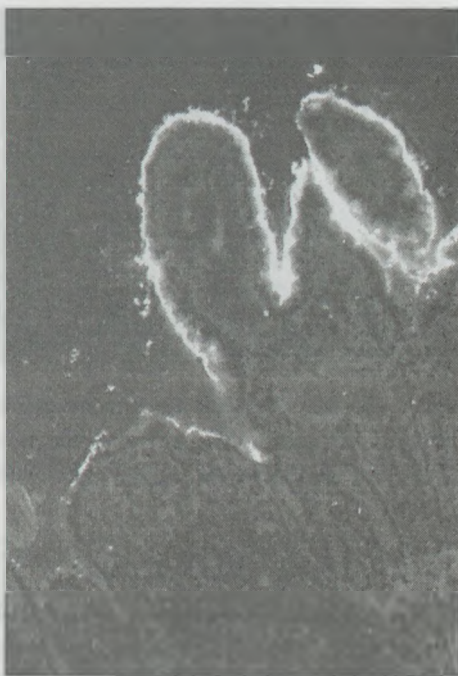
Ezek után önmagától adódott, hogy további munkánkat a szopós malacok védelmét szolgáló *vakcinatermelésre* is kiterjesszük. Egyszerre több irányban is végezve munkáinkat, dr. B. Moreinnel (Uppsala) megpróbáltuk – többek között – az akkor még csak vírusok adjuválására ismert, ún. ISCOM technológiát az előbb említett három pilus (fimbria) – K88, K99, 987P – adjuválására felhasználni. A kísérlet eredményeként a három különböző fehérjét sikeresen kötöttük az ún. Immunstimuláló Complex (ISCOM) particuláira, s ezzel a módszerrel igen kis antigénmennyiségek révén tudtunk megfelelő immunitást elérni (19), de a módszer költség- és eszközgénye sajnos felülmúlta az akkori hazai lehetőségeinket. Így jártunk egyébként a kísérleti célból ugyancsak előállított „olajos pilus vakcinával” is, míg végül maradt a K88ab, K88ac, K99 és 987P pilusos baktériumok inaktívált, megfelelő arányú keveréke. Ez utóbbi ún. bacterin az igényeknek és technikai lehetőségeknek megfelelően készült (COLI-4P®), mely a szopós malacok hasmenésének megelőzését szolgálja. Ha figyelembe vesszük, hogy a hasmenések kb. 40%-ában tudtunk a vakcinának megfelelő típusú kórokozókat kimutatni, a vakcina által nyújtott állományvédelem jelentősnek mondható. Ezzel a vakcinával a vemhes kocák kétszeri oltása esetén – megfelelő kolosztrumellátást feltételezve – az ETEC okozta anyagi veszteségek mintegy ötödére, az elhullások pedig legalább felére csökkenthetők. Itt kell megjegyezni, hogy a vakcina az 1980-as évek végén rendelkezésre álló holland vakcinával azonos értékűnek, a cseh vakcinánál pedig jobbnak bizonyult (nem közölt adatok).

A választott malacok colihammenése és ödémabetegsége

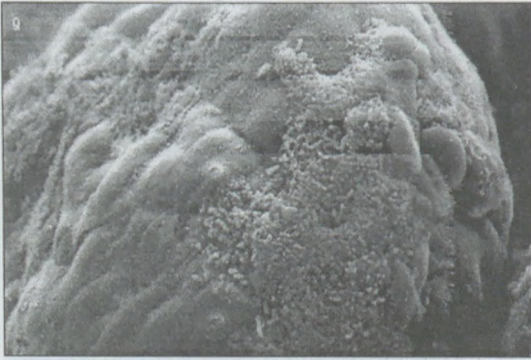
Az *E. coli*-baktériumok az elválasztás után ismét veszélyessé válhatnak a malacok számára: a választással egy időben ugyanis megszűnik a tejplálás (mely számos módon – többek között a tej ellenanyagai révén is – gátolja a colibaktériumok szaporodását), és kihasználja az egyébként is halmozott

stresszhatásnak (idegen társak, száraz takarmány, kedvezőtlenebb rácsketrec) kitett malacok csökkent ellenálló képességét. Idevonatkozó vizsgálatainkig úgy tudtuk, hogy a választott malacokban a korábban megismert három adhéziós fimbria (K88, K99, 987P) közül gyakorlatilag csak a K88-cal kell számolni, mivel a másik kettővel szemben – különböző okoknál fogva – korral növekvő fogékonyság lép fel (amiről később még megemlékezünk). Mivel a választott malacokból kitenyésztett *E. coli* törzsek számos esetben K88-negatívak, de feltehetően mégis kórokozó (többek között adhéziós) képességgel rendelkeznek, fölvetődött a kérdés, hogy vajon a választott malacoknál nincsenek-e eddig nem ismert (új) adhéziós tulajdonságok (a K88-on túl). Ennek a kérdésnek vizsgálata céljából jelentős számú hazai (választási hasmenés- és ödémabetegség eseteiből származó) *E. coli* törzset gyűjtöttünk (részben saját izolátumként, részben diagnosztikai intézetekből). A mintegy 250 törzs fenotípusos és genotípusos jellemzését elvégeztük, s megállapítottuk, hogy a törzseknek kb. harmada valószínűleg eddig ismeretlen adhéziós antigénnel rendelkezik (20).

Ezekkel a törzsekkel választott malacokat fertőzve, kiderült, hogy valóban rendelkeznek egy sajátos, különösen a csípőbéli Peyer-plakkok köré koncentrálódó adhéziós készséggel, mely ezen törzseket is szorosán a bélbolyhok felületére tapasztja (7. ábra). Pásztázó elektronmikroszkóppal a baktériumok valóban a mikrobolyhok csúcsán és oldalán voltak kimutathatók (8. ábra), esetenként mintegy ujjlenyomatokat hagyva (9. ábra), jelezvén a baktérium és mikrobolyh közötti szoros kapcsolatot. A kapcsolat közvetítői – az ultravékony metszetek tanúsága szerint – az előzőekhez hasonló *fimbriák* lehettek (10. ábra) (21).



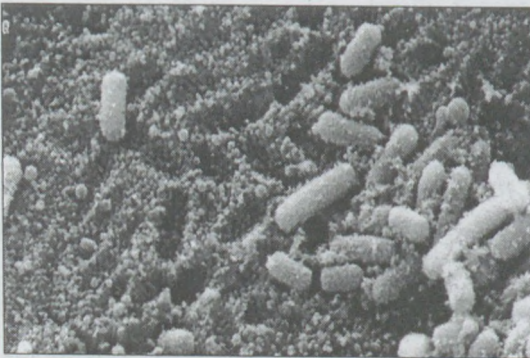
7. ábra. Választási hasmenést okozó *E. coli* törzssel kísérletileg fertőzött 3 hetes malac csípőbeléből készült immunfluoreszcenciás metszet. A baktériumok erősen fluoreszkáló rétegben fedik a jobb oldali felszívó hámot (a bélbolyhok felületét), de jóval kevesebb baktérium fedi a bal oldali lymphoid szövetet (az ún. dóm-epitheliumot)



8. ábra. A vékonybél-mikrobolyh csúcsán tapadó *E. coli*-mikrokolónia. Pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) felvétel

Az adhézios fimbriák receptorai

Az *in vitro* adhéziora irányuló vizsgálataink során arra is fény derült, hogy a kimutatott fimbriák az újszülött malacok mikrobolyhaihoz nem kötődnek, feltehetően azért, mert azok ebben a korban *receptorokkal* még nem rendelkeznek. A jelenséget *in vivo* módszerekkel (lekötött bélkacsban is) igazoltuk: újszülöttek bélkacsában adhézió egyáltalán nem volt tapasztalható, míg a 10 naposaknál már enyhe, de jól kimutatható, a 3 hetesekben pedig egészen kifejezett *in vivo* adhézió volt. Az *in vivo* és *in vitro* próbák eredményei számszerűen

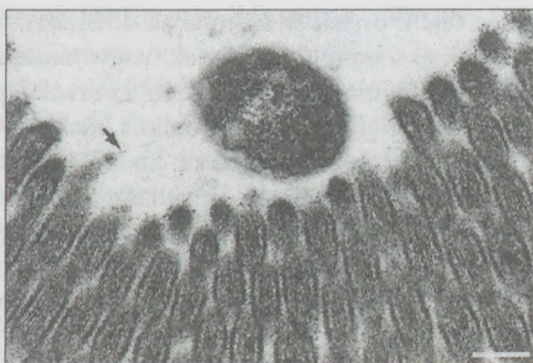


9. ábra. A mikrobolyhok felületén tapadó *E. coli*- és korábban ott tapadó baktériumok „ujjlenyomatai” (SEM felvétel)

Ezen fimbriákat azonban jóval nehezebb volt kimutatni, mivel laboratóriumi körülmények között jelentős számú, ún. 1-es típusú (vastagabb) fimbriával együtt termelődtek. Az igazi adhézios fimbriákat csak speciális táptalajon sikerült a kimutathatóság határát elérő mennyiségben termeltetni. Ezen vékony fimbriák elleni specifikus ellenanyagokat sikerült előállítani s azok segítségével a fimbriák adhézios szerepét is igazolni.(22).

is megfelelő összhangban voltak, és a 10 napos korhoz képest a 3 hetes korú választott malacokban statisztikailag szignifikánsan jobb adhézios eredményeket és súlycsökkentést mutattak. Ezzel az új megállapítással jelentősen bővültek az ETEC-baktériumok adhezín *receptoraira* vonatkozó addigi ismereteink: mint már említettem, a K88 antigén adhézios képessége újszülött és választott malacokra egyaránt megmaradt (a receptorok tehát

végig megvannak). A K99 és a 987P antigének receptorai érdekes módon változnak: a K99 receptorok a kor előrehaladtával fogynak, így az adhézió is kevesebb lesz, míg a 987P receptorok egyre nagyobb mértékben termelődnek, mégpedig oly mértékben, hogy a bél lumenébe szinte kiválasztódnak, már a baktériumoknak a bélfalra tapadása előtt a bél lumenében találkoznak a baktériumokkal, s mintegy befedi azok adhéziós antigénjeit,



10. ábra. A vékonybél-mikrobolyhokhoz fonalas képződményeivel (F18ac) tapadó – választási hasmenést okozó – *E. coli*-baktériumok (TEM felvétel)

ezáltal megakadályozva a választás utáni korban létrejövő adhéziót (23). Végül pedig a választott malacok magyarországi enterotoxikus törzsein általunk felfedezett új fimbriák – az eddigiekkel ellentétben – különleges, új tulajdonságot mutattak: újszülött malacoknál nulla receptorral indulnak, és a kor előrehaladtával e receptorok rohamosan gyarapodnak, úgy, hogy a választás idejére elérik tetőpontjukat. Így épp a választott malacok fogékonysága növekszik, s mindjárt arra is magyarázatot kaptunk, miért nem lehetett e törzseket a korábbi, újszülött malacokra irányuló vizsgálataink során fellelni (22).

A választott malacok hasmenésére irányuló vizsgálatok során hamar kiderült, hogy az *ödémabetegséget* okozó törzseken Bertschinger időközben leírt egy új fimbriát (24), melyet azonnal összehasonlító vizsgálatok alá vettünk (25, 26), s vele közösen megállapítottuk, hogy a két fimbria egymásnak rokona, a rokonság egy közös antigénkomponensből ered („a” alegység), a különbözőek pedig „b”-vel, illetve „c”-vel jelölhetők (F18ab és F18ac). Ezt fejezték ki azok a genetikai és biológiai, valamint immun-elektronmikroszkópos vizsgálatok is, melyek során bizonyítottuk, hogy a mi fimbriánk (F18ac) a Bertschinger-féle fimbriától (F18ab) biológiai és antigenetikai tulajdonságaiban ugyan valamelyest eltér, de receptoraik minden bizonnyal közösek (27), ami a közös védekezési módszereknek is alapját képezheti (lásd később).

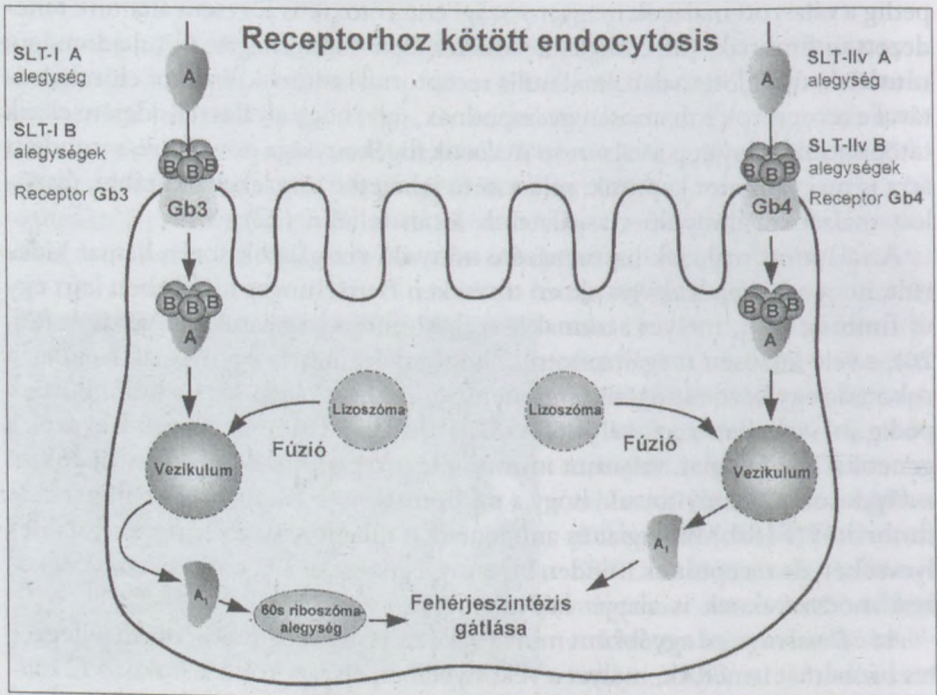
Az *ödémabetegséget* egyébként mint a választott malacok másik olyan jellegzetes bántalmát ismerjük, melyet a vékonybélben elszaporodó kórokozó *E. coli*-baktériumok okoznak. Ez esetben viszont nincs hasmenés – hanem épp ellenkezőleg: gyakori az obstipáció, súlyos ödéma a savóshátyák alatt (pl. a vastagbél falán) és a betegségre jellegzetes klinikai tünet a bőr alatti kötőszövet ödémája

(pl. a fejen: orrhát és szemhéjak ödémája), továbbá a központi idegrendszeri tünetek és a bénulás, melynek magyarázata az erek endoteljének károsodása: hialinos elfajulása, következményes savókilépés és ödéma. Mindezen tünetek az eddig ismertetett enterotoxikus kórképtől merőben eltérnek. A korábbi – tőlünk független – vizsgálatok kb. 15 éve kiderítették, hogy az ödematörzsek által termelt toxin, az ún. shigellaszerű toxinok (Vero-toxinok) családjába tartozik (pontosabban azok II. osztályának egy variánsa). E toxinokra többek között jellemző, hogy a zöld majom vesehámsejtjeit (vero-sejteket) lekerekítik, és a *Shigella dysenteriae* toxinjával mutatnak szoros biológiai (és részben antigenetikai) rokonságot (11).

A shiga-szerű toxinok (SLT) számunkra érdekes két képviselőjének,

1. az SLT-I-nek (mely pl. az ember haemorrhagiás colitisét és hemolitikus urémiáját előidéző O157:H7 törzsek jellegzetes toxinja) (28);

2. és az SLT-IIv-nek (mely a sertés ödémabetegségét okozó törzsek jellegzetes toxinja) (11).

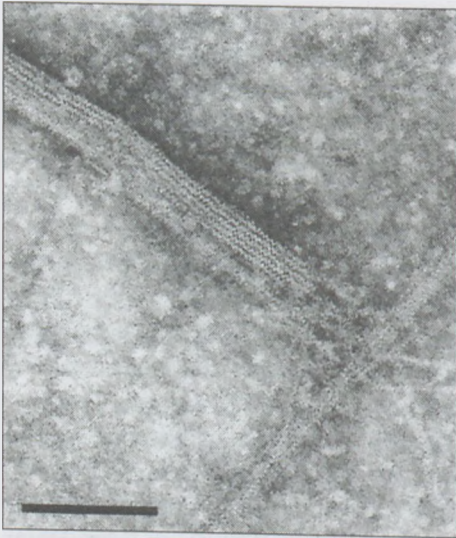


11. ábra. Az SLT-I és SLT-IIv (ún. shiga-szerű) toxinok hatásmechanizmusának vázolata

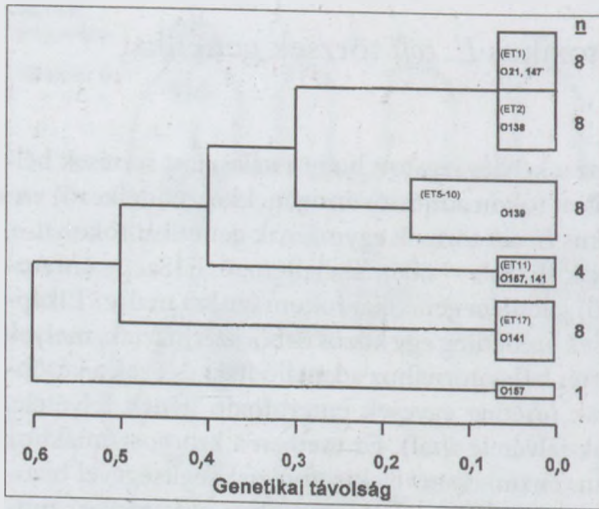
E toxinok eddig megismert hatásmechanizmusát érdemes egy pillanatra áttekinteni (11. ábra): mint látjuk, a shigaszerű toxinok is (a már korábban bemutatott LT enterotoxinhoz hasonlóan) az ún. „A-B felépítésű” toxinok nagy családjához tartoznak, melyek egy nagyobb (30 kD) „A” alegységből és öt kisebb (7,5 kD) „B” alegységből állnak. A biológiai aktivitásért az „A” alegység, míg a sejtreceptorokra (Globotriozil-ceramidra- (Gb), illetve Globotetraozil-ceramidra (Gb4) kapcsolódásért pedig a „B” alegységek felelősek. A receptorokhoz kötődött „B” alegységek megindítják az ún. „receptorhoz kötött endocitózis” folyamatát, melynek eredményeként a toxikus aktivitásért felelős „A” alegység (még a „B” alegységekkel együtt) az endocytotikus vezikulumba lép, mely a lizizómákkal fuzionál, ahol megtörténik az „A” alegység leválása, mely a Golgi-apparátusba, majd innen az endoplazmás retikulumba jut, ahol diszulfidhidak felbomlása révén a toxikusan aktív „A1” alegység szabadul fel, s innen visszajut a citoplazmába, majd a 60-as riboszóma-egységeken keresztül a fehérjeszintézist (RNA-N-glycosidase-aktivitást) gátolja. A toxinok kórfejlődéstani hatása attól függ, hogy a nekik megfelelő receptorok mely sejteken vannak jelentősebb számban. Így pl. az ödématoxin (SLT-IIv) receptorai (Gb4) a sertés endotelsejtjein (nem pedig a bélhámsejteken) találhatóak, ezért nem bélgyulladást, hanem testszerte a vérerek károsodása miatti ödémát és ennek következményeit észleljük.

Enterotoxikus és verotoxikus *E. coli* törzsek genetikai rokonsága

A továbbiakban bennünket az a kérdés izgatott hogy a választott sertések bélcsatornájában honos (egymással rokon adhéziós antigénnel rendelkező) enterotoxikus, illetve verotoxikus *E. coli* törzsek egymásnak genetikai rokonai-e. Más szóval: a hasonló fimbríák (F18ab = ödémára jellemző, F18ac = enterotoxikus hasmenésre jellemző) jelenléte genetikai rokonságukra utal-e? Elképzelhető ugyanis, hogy e törzsek eredetileg egy közös ősből származtak, melyek adhezív fimbríák révén a sertés bélcsatornához adaptálódtak, és ezek a későbbiek folyamán szegregálódtak (esetleg egyesek enterotoxin gének felvétele, mások pedig verotoxin gének felvétele által). Ez esetben a kromoszómákhoz kötött enzimek vizsgálata (ún. enzim-locus elektroforézis) segítségével bizonyos szegregálódó genetikai csoportokat (elektroforetikus clustereket) tudnánk megállapítani. Ennek érdekében amerikai kollégákkal 44, a választott malacok ödémabetegségének, illetve hasmenésének eseteiből izolált, verotoxikus, illetve enterotoxikus *E. coli* törzset genetikailag részletesen jellemeztünk. Megállapítható volt, hogy az ödémaokozó (O139-es) törzsek



12. ábra. Verotoxin-termelő, sertésödémát okozó *E. coli* törzs kötegbe rendeződött F18ab fimbriái (TEM felvétel)



13. ábra. Sertések ödémabetegségéből izolált (verotoxikus O138 és O139-es) és választási hasmenéséből származó (enterotoxikus, vegyes O típusú) *E. coli* törzsek csoportjai és genetikai távolságuk

virulenciagének tekintetében legegységesebbnek látszó csoportja sem egységes (8 törzs, 5 különböző géntípusba tartozott). Ugyanakkor a virulenciagének tekintetében heterogén (verotoxint és enterotoxint is gyakran termelő) O138-as törzsek jóval egységesebbek voltak (8 amerikai törzs a 2-es génvonal, míg egy magyar törzs az 1-es génvonalhoz tartozott). Megállapítottuk, hogy az ETEC és VTEC törzsek virulenciagénjei elsősorban az O típusaikkal mutatnak bizonyos laza összefüggést, de a kromoszómáisan meghatározott genetikai rokonság vagy származásrend nem köti össze az enterotoxin-, illetve verotoxin-termelő törzseket (annak ellenére hogy nagyon hasonló fimbriáik vannak) (12. és 13. ábra). Vagyis a virulenciagéneket a sertés-*E. coli* törzsek genetikai hovatartozásuktól gyakorlatilag függetlenül vették fel, legyenek azok akár toxingének, akár adhezingének (29). Ennek módja pedig az ún. horizontális géntranszfer lehetett, melynek révén a jövőben is számolnunk kell a genetikailag idegen törzsekből származó virulenciagének felvételével és ennek alapján újabb típusú kórokozók megjelenésével.

Kísérletek egy élő orális *E. coli*-vakcina genetikai úton való előállítására

A választott malacok hasmenéses- és ödémabetegségéről eddig megismert törvényszerűségek alapján érdemesnek látszott megfelelő vakcina előállításán is dolgozni. Mivel az ödéma és a hasmenés egyaránt választás után fellépő bántalom, s mivel a két eltérő megbetegedést antigénszerkezeti rokon adhéziós antigénnel (F18ab és F18ac) rendelkező törzsek idézik elő, továbbá – itt nem részletezett vizsgálatban – azt is tisztáztuk, hogy ezek bélreceptorai azonosak, érdemesnek látszott megpróbálkozni egy olyan, eredetileg patogén *E. coli* törzs megszelídítésével, mely jól tapad a választás körüli sertés bélnyálkahártyájára (esetleg mindkét olyan antigéntípussal – K88 és F18 – rendelkezik, melyek a választás utáni korban fontosak), de toxint nem termel. Így helyi bélimmunitás előidézésével elejét vehetjük az azonos típusú adhézinnel rendelkező kórokozók választás utáni megtelepedésének.

Ezt a feladatot Olasz Ferenc dr. segítségével (Gödöllői Mezőgazdasági Biotechnológiai Központ) bizonyos nehézségek után megoldottuk: az F18ac adhéziós antigént és STa, STb enterotoxint termelő *E. coli* 2173-as törzset előbb ún. homológ rekombinációval kívántuk „detoxikálni”. Ez sajnos nem sikerült. Ezt követően a plazmid-inkompatibilitás elvét használva egy ún. kiűző plazmiddal sikerült a veszélyes és fölösleges plazmidoktól több lépésben megszabadulni, úgy, hogy az adhéziós fimbria termelését irányító plazmid megmaradjon (30). Ebben a toxingént már nem tartalmazó, de F18-at termelő baktériumba vittünk be K88 fimbriák termelését irányító géneket egy K88-as plazmid formájában, mely tartalmazta a K88 termeléséhez szükséges valamennyi strukturális és promoter funkciójú gént. Szerencsés módon a plazmid replikációs origótípusa megfelelt a már kiűzött toxinplazmid origójának (így az inkompatibilitás elve alapján a kiűzött plazmid visszatérése megakadályozott). Bevéve ezt a K88-termelést irányító plazmidot, kaptuk azt a törzset, mely toxint nem termel (toxingénnel nem rendelkezik), ugyanakkor termeli az F18 és K88 fimbriákat, s ilyen alapon megfelelő élő, orálisan alkalmazható vakcinatörzset képvisel, melyet a választott malacok hasmenéses és ödémabetegsége elleni védekezésben egyaránt a siker reményében alkalmazhatunk. Az eljárásra és a törzsre az 1999. év áprilisában szabadalmi oltalmat kértünk.

Nekrotoxikus *E. coli* (NTEC)

Végül egészen röviden egy friss kutatási területünkről is néhány szót. A nekrotoxikus *E. coli*- (NTEC) baktériumokat egy európai együttműködés keretében tanulmányozzuk. E törzsekre vonatkozóan csak annyit, hogy a nor-

mál HeLa sejtekben többmagvúságot okoznak, s nyúl-bőrprózában erős bőrpírt, majd elhalást idéznek elő (CNF), illetve a sejtszaporodást leállítva a sejteket többszörös méretűre duzzasztják, s az aktinszálakat polimerizálják (CDT). Eddigiek során jelentős számú humán (elsősorban húgyúti) és sertés, valamint szarvasmarha (enterális), továbbá baromfi eredetű (szseptikémiás) törzset vizsgáltunk ún. citotoxikus nekrotikus faktorra (CNF) és citoletális diszteniózis toxinra (CDT), valamint ezekkel együtt járó adhéziós (ún. P és S) fimbriákra. A sertéstörzsek között CNF⁺ 2-3% volt, melyek P és F adhéziós vir faktort hordoztak (31). A humán (húgyúti) törzseket a CNF és CDT toxinok, valamint P és F fimbriák viszonylagos gyakorisága jellemezte (32), mely alapján joggal feltételezhetjük kórokozó képességüket, s részletesebb vizsgálatokba kezdhettünk.

Összefoglalás

A borjak és malacok esetenként súlyos veszteségeket okozó hasmenését, valamint a választott malacok ödémabetegségét leggyakrabban olyan, a bélcsatorna felsőbb szakaszában elszaporodó *E. coli*-baktériumok okozzák, melyek különleges – a bélcsatorna felsőbb szakaszában elszaporodást elsősegítő – adhéziós faktorokkal rendelkeznek. Lényegében ezek az ún. adhezinek – esetenként pedig a toxinok – (összességében virulenciafaktorok) képezték az *enterotoxikus*, *verotoxikus*, legújabban pedig a *nekrotoxikus E. coli*-baktériumokra irányuló vizsgálataink tárgyát.

E vizsgálatok eredményeként új adhéziós faktorokat mutattunk ki (fedeztünk fel), s igen korán hazai elsőbbséget élvező megállapításokat is tehattünk. Ezen ismereteket a borjak és szopós malacok hasmenése elleni, több mint egy évtizede piacon lévő vakcinák visszaigazolták, s minden reményünk megvan arra, hogy az itt bemutatott, szabadalmaztatott elő-orális vakcinatörzs is a malacok választási hasmenése és ödémabetegsége elleni hatékony vakcinának bizonyul.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm az MTA Agrártudományok Osztályának, hogy munkámra felfigyelt, és azt ily mértékben elismerte. Hálával emlékezem meg már elhunyt és még élő tanítómestereimről, atyai barátaimról (Áldásy Pál, Bartha Adorján, Kovács Ferenc, Mészáros János, Pethes György, Szabó István és Szent-Iványi Tamás, valamint H. W. Moon). Köszönetet mondok mindazon feletteseimnek és munkatársaimnak, akik az elmúlt három és fél évtizedben külföldön és

itthon segítségemre voltak, továbbá valamennyi intézeti munkatársnak és barátnak. Köszönöm családomnak az állhatatos és önzetlen támogatást és köszönöm a Gondviselőnek, hogy mindeddig olyan mag lehettem, mely „a jó földbe esék” (Mk 4,8).

Irodalom

1. Áldásy P.: Újszülött borjak coli-vérhasának kóroktana és gyógykezelése. *Magy. Áo. Lapja*, 1959, 14, 145–149.
2. Moon, H. W., Nagy, B., Isaacson, R. E., Orskov, I.: Occurrence of K99 antigen on *Escherichia coli* isolated from pigs and colonization of pig ileum by K99+ enterotoxigenic *E. coli* from calves and pigs. *Infect. Immun.*, 1977, 15, 614–620.
3. Nagy B., Nagy G.: Enteropatogén *E. coli* törzsek virulencia faktorainak kimutatása a borjak hasmenésének diagnosztikájában. *Magy. Áo. Lapja*, 1982, 37, 512–517.
4. Nagy, B.: Vaccination of cows with a K99 extract to protect newborn calves against experimental enterotoxic colibacillosis. *Infect. Immun.*, 1980, 27, 21–24.
5. Nagy B., Kulcsár A., Piros A.: „Phylacol K99 vakcina” a borjak coli-hasmenésének specifikus megelőzésére. *Phylaxia*, 1984, 1, 17–21.
6. Nagy, B.: Vaccines against toxigenic *Escherichia coli* disease in animals. In *Development of Vaccines and Drugs against Diarrhea*. (Eds: Holmgren, J., A. Lindberg, R. Mollby). 11th Nobel Conference. Saltsjöbaden–Stockholm, 1986, 53–61.
7. Nagy, B., Csontos, L., Pálfi, V., Nagy, G., Bozsó, M.: *Polyathologische diagnostische Erfahrungen bei Kalberdurchfallen im ersten Lebensmonat*. Wien, 1986, Tierarztl. Mschr., 73, 181–184.
8. Nagy B., Bozsó M.: Coronavirusok hasmenéses borjakban. *Magy. Áo. Lapja*, 1983, 28, 717–718.
9. Nagy B., Antal Á., Rátz F.: A borjak cryptosporidiózisának magyarországi előfordulása. *Magy. Áo. Lapja*, 1979, 34, 585–588.
10. Nagy, B., Pohlenz, J.: Die bovine Cryptosporidiose. Diagnose und Therapie. *Tierarztl. Prax.*, 1982, 10, 163–172.
11. Nagy B., Tóth I.: Vero/Shiga-toxint termelő *Escherichia coli* okozta fertőzések háziállatokban. *Magy. Áo. Lapja*, 1998, 120, 673–681.
12. Köves, B., Nagy, B., Kulcsár, A.: Entwicklung einer bovinen Rotavirus-*Escherichia coli*-Kombinationsvakzine. *Arch. Exper. Vet. Med.*, 1987, 41, 904–907.
13. *Az állategészségügyi intézetek évkönyve 1979–1983*. MTI-Nyomda, Budapest, 1984.
14. *Az állategészségügyi intézetek évkönyve 1984–1993*. OÁI, Budapest, 1995.
15. Nagy, B., Moon, H. W., Isaacson, R. E.: Colonization of porcine small intestine by *Escherichia coli*: Ileal colonization and adhesion by pig enteropathogens that lack K88 antigen and by some acapsular mutants. *Infect. Immun.*, 1976, 13, 1214–1220.
16. Nagy, B., Moon, H. W., Isaacson, R. E.: Colonization of porcine intestine by enterotoxigenic *Escherichia coli*: selection of piliated forms in vivo, adhesion of piliated forms to epithelial cells in vitro, incidence of a pilus antigen among porcine enteropathogenic *E. coli*. *Infect. Immun.*, 1977, 16, 344–347.
17. Nagy, B., Orskov, I., Rátz, F.: Pilus antigen 987P produced by strains of *Escherichia coli* serotypes O141:K-,H-, and O8:K85:H-. *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 1982, 29, 129–135.

18. Nagy B.: *Borjak és malacok enterális fertőzéseinek kóroktana és specifikus megelőzése*. Doktori értekezés. Budapest, 1992.
19. Nagy, B., Hoglund, S., Morein, B.: Iscom (immunostimulating complex) vaccines containing mono- or polyvalent pili of enterotoxigenic *E. coli*; immune response of rabbit and swine. *J. Vet. Med. B.*, 1990, 37, 728–738.
20. Nagy, B., Casey, T. A., Moon, H. W.: Phenotype and genotype of *Escherichia coli* isolated from pigs with postweaning diarrhea in Hungary. *J. Clin. Microbiol.*, 1990, 28, 651–653.
21. Nagy, B., Arp, L. A., Moon, H. W., Casey, T. A.: Small intestinal colonization in weaned pigs by enterotoxigenic *Escherichia coli* lacking known colonization factors. *Vet. Pathol.*, 1992, 29, 239–240.
22. Nagy, B., Casey, T. A., Whipp, S. C., Moon, H. W.: Susceptibility of porcine intestine to pilus-mediated adhesion by some isolates of piliated enterotoxigenic *Escherichia coli* increases with age. *Infect. Immun.*, 60, 1285–1294.
23. Dean, E. A., Whipp, S. C., Moon, H. W.: Age-specific colonization of porcine intestinal epithelium by 987P-piliated enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 1989, 57, 82–87.
24. Bertschinger, H. U., Stamm, M., Vogeli, P.: Inheritance of resistance to oedema disease in the pig: experiments With an *Escherichia coli* strain expressing fimbriae 107. *Vet. Microbiol.*, 1993, 35, 79–89.
25. Nagy, B., Casey, T. A., Wipp, S. C., Moon, H. W., Dean E. A.: Pili and adhesiveness of porcine postweaning enterotoxigenic and verotoxigenic *Escherichia coli*. In *Proceed. 12th Cong. Int. Pig Vet. Soc. The Hague, the Netherlands*, 1992, 240.
26. Rippinger, P., Bertschinger, H. U., Imberechts, H., Nagy B., Sorg, I., Stamm, M., Wild, P., Witig, W.: Designations F18ab and F18ac for the related fimbrial types F107, 2134P and 8813 of *Escherichia coli* isolated from porcine postweaning diarrhoea and from oedema disease. *Vet. Microbiol.*, 1995, 45, 259–264.
27. Nagy, B., Whipp, S. C., Imberechts, H., Bertschinger, H. U., Dean-Nystrom, E. A., Casey, T. A., Salajka, E.: Biologic relationship between F18ab and F18ac fimbriae of enterotoxigenic and verotoxigenic *Escherichia coli* from weaned pigs. *Microbiol. Pathogenesis*, 1997, 22, 1–11.
28. Tóth I., Nagy B.: Enterohaemorrhagiás *Escherichia coli* O157:H7 okozta humán megbetegedés epidemiológiája, patogenezise és diagnosztikája (Epidemiology, Pathogenesis and diagnosis of human diseases caused by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7). *Magy. Áo. Lapja*, 1998, 20, 682–690.
29. Nagy, B., Wilson, R. A., Whittam, T. S.: Genetic diversity among verotoxic and enterotoxic *Escherichia coli* from porcine postweaning diaorrhoea and oedema disease. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 1642–1645.
30. Olasz, F., Boldogkői, Zs., Nagy, B.: Genetic modification of STa and STb production of porcine enterotoxic *Escherichia coli*. *Zbl. Bakt. Suppl.*, 1998, 405–406.
31. Tóth, I., Oswald, E., Mainil, J., Awad-masalmeh, M., Nagy, B.: Porcine postweaning *Escherichia coli* isolates with uropathogenic Characters. *Abstr. FEMS Symp. Pécs*, 16–19. Sept. 1999, 55.
32. Tóth, I., Oswald, E., Szabó, B., Barcs, I., Emődy, L., Nagy, B.: Virulence markers of human uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in Hungary. *Abstr. FEMS Symp. Pécs*, 16–19. Sept. 1999, 56.

SZÉKFOGLALÓK

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA 1995–1998

I–II. KÖTET

- Bartók Mihály: Térkémi tényezők szerepe a fémkatalízisben
- Bárdossy György: A radioaktív hulladék hazai elhelyezésének földtudományi alapjai
- Farkas Tibor: Membránfoszfolipidek molekuláris összetétele és a testhőmérséklet
- Ferge Zsuzsa: A civilizációs folyamat fenyegetettsége
- Freund Tamás: Agykérgi neuronhálózatok szerkezete és működése
- Görög Sándor: A gyógyszeralitika szépségei
- Hanák Péter: Modernizáció és antikapitalizmus Magyarországon
- Horváth József: Nővényvírusok in vivo
- Ihász Mihály: A pepticus fekélyek korszerű sebészi kezelése
- Kákossy László: Théba a Ptolemaiosz- és a római korban
- Kálmán Alajos: Barangolások kristályrácsokban
- Kulcsár Szabó Ernő: Költészet és dialógus
- Kúnos György: Opio-melanokortin peptidek szerepe a vérkeringés agyi szabályozásában
- Lipták András: Fehérje-szénhidrát kölcsönhatások
- Makkai Mihály: A kategóriaelmélet szerepe a matematika megalapozásában
- Marosi Sándor: A földrajzi táj kutatások összetettsége és alkalmazhatósága
- Meskö Attila: Környezettudomány, környezeti geofizika
- Méhes Károly: Régi és új módszerek az orvosi genetikában
- Palánkai Tibor: Az integráció mérésének néhány elméleti-stratégiai kérdése
- Pálinkás Gábor: Molekuláris oldatkémia
- Palkovits Miklós: Agypályák – idegi hálózatok
- Reményi Károly: Paradoxonok a tüzeléstechnikában
- Rézler Gyula: Az arbitráció szociológiája
- Róna-Tas András: Honfoglalás és népalakulás a középkori Euráziában
- Sajó András: A jogosultságok lehetősége
- Sárközy András: Hibrid problémák a számelméletben
- Solymos Rezső: Az erdészeti, fatermesési és erdőnevelési kutatások eredményei és alkalmazásuk az erdőgazdasági gyakorlatban (1958–1998)
- Somfai László: Kottakép és műalkotás
- Szabadváry Ferenc: Magyar tudománytörténeti tabló, előtérben a kémia
- Szakály Ferenc: Török kori történelmünk kritikus kérdései
- Teplán István: Antitumor aktivitású peptidek
- Terplán Zénó: A gépszervezetéről
- Tőke László: Szupramolekuláris kémia; koronaéterek
- Venetianer Pál: A génszabályozás eszközei: a restrikciós-modifikációs enzimek
- Uékás Lajos: A szerződési szabadság alkotmányos korlátai
- Uiczek Tamás: A természet geometriája
- Zimányi József: A maganyagtól a kvarkanyagig a nehézion-fizikában

SZÉKFOGLALÓK 1995–1998, III–V. kötet

- Árka Péter: A regionális metamorfózis és jelentősége a Kárpát medence kéregfejlődésében
Bauer Győző: Az oxidatív stressz és az antioxidánsok hatása a simaizomszövetekre
Bérces Tibor: A gyökreakciók sokszínű világa: a reakciók kinetikája és termokémiája
Brassai Zoltán: Végtagkeringési zavarok új kezelési lehetőségei
Csányi Vilmos: Újszerűsítés, környezet, genetikai etiológiai tanulmányok
Dohy János: Biotechnológia és állatnemesítés – új eredmények, kihívások, kilátások
Fonyó Zsolt: Integrált vegyipari rendszerek folyamatszintézise
Friedrich Péter: Fehérjék, enzimek, emlékezet
Gáspár Zsolt: A számítógépek hatása a tartószerkezetek mechanikájára
Géczy Barnabás: Kontinuitás, krízis, katasztrófa az ammoniteszek törzsefejlődésében
Grätzer György: Kálóelméleti függetlenségi tételek
Karmathy Attila: A magyar polgári jogról 1999-ben
Kaszapra Otto: Néhány hidraulikai probléma a vízépítésben
Katuani László: Differenciálegyenletek megoldásainak stabilitási tulajdonságai
Keszky László: Morfogenézis haploid és szomatikus sejtekből in vitro
Kollósi Miklós: Kiroptikai spektroszkópia: változatok egy témára
Honti László: Az uráli/finnugor „ösvényelv”-ről
Horváth János: Disztribúciók és topológikus vektorterek
Kiss Lajos: Az új európai víznévkutatás
Kosa László: A magyar néprajz 1945 után
Kristó Gyula: Előd
Lámfalussy Sándor: Szerkezeti változások az európai pénzpiacra
Lőrincz Lajos: Összehasonlítás a közigazgatás kutatásában
Major György: Napsugárzás a légkörben és a felszínen
Nagy Béla: A háziállatok enterális colibacillosisai
Nagy Elemér: A klasszikus fizikától az anyagtudományig
Nagy István: Változó struktúrájú nemlineáris rendszerek
Nagy Tóth Ferenc: Fényhatásvizsgálat egysejtű zöldmoszatokon
Náray Szabó Gábor: Elektrosztatikus katalízis
Németh Judit: A nehézion fizika és asztrofizikai alkalmazásai
Orbán Miklós: Kémiai periodicitás időben és térben
Pápay József: Föld alatti gáztárolás porózus kőzetekben
Papp László: A legyek ritkaságáról
Peter Mihály: Néhány gomba- és baktériumfaj viselkedése a létfeltételek alsó határán
Petrányi Győző: A szuppresszív immunreguláció alkalmazása a transzplantáció és a reprodukció immunológia klinikai gyakorlatában
Plek Csaba: II. relativizmus kérdései és a mai pszicholingvisztika
Salamon Miklós: Kőzetmechanika fejlődése – egyéni szémszövegéből
Sitkei György: A talaj-körök kapcsolat néhány elméleti kérdése
Spät András: A kalcium jel és a mitokondrium működése
Szabad György: A parlamentáris kormányzati rendszer megteremtése, védelmezése és kockázata Magyarországon (1848–1867)
Szabó András: Alkotmány és büntetőjog
Szabó Miklós: Tumultus Gallicus
Szegedy-Maszák Mihály: A Nyugat és a világirodalom
Szentes Tamás: Fejlődés, rendszerváltás és versenyképesség a globalizálódás korában
Tóth Klára: Szelektív érzékelők jelentősége a kémiai analízisben
Uray Zoltán: Sugársérülések mérséklése kémiai és biológiai anyagokkal
Várallyay György: Talajfolyamatok szabályozásának tudományos megalapozása
Varga János: Földeskü
Vaskovics László: Társadalmi modernizáció és a szülői szerepuáltozás összefüggései
Vértés Attila: Fullerénvegyületek Mössbauer spektroszkópiája
Vizkelety András: A Leuveni Kódex magyar scriptorai
Zalai Ernő: Neumann János: klasszikus vagy neoklasszikus?