

PAULO ALFONSO SCHUROFF

**Estudo sobre a adesão de *Escherichia coli* uropatogênica
com marcadores fenotípicos e genotípicos de *E. coli*
enteroagregativa a células epiteliais**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Microbiologia

Orientador: Dr. Waldir Pereira Elias Junior

Versão corrigida

São Paulo
2021

RESUMO

SCHUROFF, P. A. **Estudo sobre a adesão de *Escherichia coli* uropatogênica com marcadores fenotípicos e genotípicos de *E. coli* enteroagregativa a células epiteliais.** 2021. 244 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Escherichia coli enteroagregativa (EAEC) é um importante patotipo diarreiogênico, enquanto *E. coli* uropatogênica (UPEC) é o agente mais importante de infecção do trato urinário (ITU). Nos últimos anos, fatores de virulência de EAEC têm sido detectados em cepas de *E. coli* causadoras de ITU, mostrando a importância dessas cepas híbridas. Nesse sentido, um estudo prévio identificou a presença de marcadores genéticos de EAEC (*aatA*, *aap* e *pet*) e o padrão de adesão agregativa (AA) na cepa UPEC-46, isolada de ITU. No presente estudo, a cepa UPEC-46 foi analisada genotípica e fenotipicamente com o objetivo de identificar a(s) adesina(s) responsável(is) pelo estabelecimento do padrão AA e seu papel na patogênese bacteriana. O fenótipo AA foi observado para a UPEC-46 nos ensaios de adesão com as linhagens de células HeLa, HT-29 e 5637, após 3 ou 6 h de interação bactéria-células; entretanto, a formação de biofilme não foi detectada sob diferentes condições de cultivo ou superfícies abióticas. Adicionalmente, foram detectadas as produções de curli, celulose, bacteriocinas, toxina Pet e de resistência à atividade bactericida do soro humano. O genoma completo dessa cepa foi sequenciado e as análises de bioinformática mostraram que essa cepa está filogeneticamente relacionada a cepas de EAEC atípicas, isoladas de fezes humanas e com perfis de virulência semelhantes. As sequências de três plasmídios foram identificadas e montadas. No plasmídio p46-1, de maior peso molecular (~135 kb), foram localizados os genes de EAEC (*aatA*, *pet* e *aap*) e os genes responsáveis pela biogênese do *pilus* denominado *aggregate-forming pili* (AFP). No plasmídio p46-2 (~109 kb) foram identificados os genes de resistência a antimicrobianos e no plasmídio p46-3 (~9 kb) os genes responsáveis pela síntese da colicina E1. A mutação no gene *afpA*, que codifica a pilina de AFP, na UPEC-46 levou à perda de produção e montagem dessa fímbria e redução significativa na adesão às células epiteliais. Para identificar outras possíveis adesinas envolvidas no padrão AA produzido pela UPEC-46, uma biblioteca de mutantes usando o *transposoma* *EZ-Tn5* <R6K_{ylori}/KAN-2> foi obtida e os mutantes analisados. As inserções do *transposon* foram sequenciadas nos mutantes não aderentes, identificando genes relacionados à síntese de lipopolissacarídeos,

metabolismo/transportadores celulares e às adesinas AFP e fímbria tipo 1. Construções genéticas a partir da cepa selvagem UPEC-46 mutagenizando os genes *afpA* (pilina da AFP) e *fimH* (pilina da fímbria tipo 1) foram analisadas em modelos *in vitro* (adesão e invasão) e *in vivo* (colonização intestinal em camundongos BALB/c e infecção ascendente do trato urinário em camundongos C57/BL6). Foi evidenciado o efeito sinérgico das adesinas AFP e fímbria tipo 1 no estabelecimento da aderência e na capacidade de invasão utilizando as linhagens celulares HeLa, HT-29 e 5637. Além disso, ambas as adesinas atuaram de forma conjunta na colonização intestinal e do trato urinário nos modelos murinos. Em conclusão, os dados obtidos no presente estudo permitem classificar a UPEC-46 como uma cepa híbrida patogênica que expressa a fímbria AFP, a qual apresenta papel essencial nos processos de adesão *in vitro* e de colonização intestinal e do trato urinário *in vivo*.

Palavras-chave: *Escherichia coli*. Patogenicidade. Adesinas. Diarreia. Infecção do trato urinário.

ABSTRACT

SCHUROFF, P. A. **Study about the adherence to epithelial cells by uropathogenic *Escherichia coli* with phenotypic and genotypic markers of enteroaggregative *E. coli*.** 2021. 244 p. Ph. D. thesis (Microbiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) is an important diarrheagenic pathotype, while uropathogenic *E. coli* (UPEC) is the most important agent of urinary tract infection (UTI). Recently, EAEC virulence factors have been detected in *E. coli* strains causing UTI, showing the importance of these hybrid strains. In this sense, a previous study identified the presence of EAEC genetic markers (*aatA*, *aap* and *pet*) and the aggregative adhesion (AA) pattern in the UPEC-46 strain, isolated from UTI. In this study, the UPEC-46 strain was analyzed genotypically and phenotypically in order to identify the adhesin(s) responsible for establishing the AA pattern and its(their) role in pathogenesis. The AA pattern was observed for UPEC-46 in the adhesion assays using HeLa, HT-29 and 5637 cell lineages, after 3 or 6 h of bacterial-cell interaction. However, biofilm formation was not detected using different growth conditions or abiotic surfaces. Additionally, production of curli, cellulose, bacteriocins and Pet toxin were detected and the UPEC-46 was capable to resist to the bactericidal activity of normal human serum. The complete genome of UPEC-46 was sequenced, and bioinformatics analyzes showed that this strain is phylogenetically related to atypical EAEC strains, isolated from human feces with similar virulence profiles. The sequences of three plasmids were identified and assembled. The plasmid p46-1, presenting the higher molecular weight (~135 kb), harbors the EAEC genes (*aatA*, *pet* and *aap*) and the genes responsible for the pilus biogenesis called aggregate-forming pili (AFP). In the plasmid p46-2 (~109 kb), genes encoding for antimicrobial resistance were identified; while the plasmid p46-3 (~9 kb) harbors the genes responsible for the synthesis of colicin E1. The mutation of *afpA*, the gene encoding the AFP pilin, led to loss of production and assembly of this fimbria and a significant reduction in the adherence to epithelial cells in the UPEC-46. To identify other possible adhesins involved in the AA pattern produced by UPEC-46, a library of mutants using the transposome *EZ-Tn5* <*R6K_γori/KAN-2*> was obtained and the mutants analyzed. Transposon insertions were sequenced in non-adherent mutants, identifying genes related to the synthesis of lipopolysaccharides, metabolism/cellular transporters and the adhesins AFP and type 1 fimbriae. Genetic constructions from the wild-type strain

(UPEC-46) mutating the *afpA* (AFP pilin) and *fimH* (type 1 fimbriae pilin) genes were analyzed *in vitro* (adhesion and invasion) and *in vivo* (intestinal colonization in BALB/c mice and ascending urinary tract infection in C57/BL6 mice). It was evidenced the synergistic effect of AFP and type 1 fimbriae adhesins in the adherence and invasion phenotypes using HeLa, HT-29 and 5637 cell lineages. In addition, both adhesins acted together in intestinal and urinary tract colonization using murine models. In conclusion, the data obtained in the present study allow us to classify the UPEC-46 as a hybrid-pathogenic strain that expresses the AFP fimbriae, which plays an essential role in the processes of adhesion *in vitro* and intestinal and urinary tract colonization *in vivo*.

Keywords: *Escherichia coli*. Pathogenesis. Adhesins. Diarrhea. Urinary tract infection.

1 INTRODUÇÃO

1.1 *Escherichia coli*

A *E. coli* é uma bactéria Gram negativa altamente versátil descrita primeiramente em 1885 pelo bacteriologista alemão Theodore Escherich, sendo inicialmente denominada como “*Bacterium coli comune*”. *E. coli* é um microrganismo bacilar, anaeróbio facultativo, não esporulante, pertencente à família Enterobacteriaceae, que coloniza o trato intestinal do homem e de outros animais de sangue quente, sendo a espécie comensal predominante nesses (BOOP et al., 2003; EWING, 1986).

Embora grande parte das cepas de *E. coli* façam parte da microbiota intestinal e proporcionem benefícios a seus hospedeiros, alguns clones, ao longo da evolução, foram capazes de adquirir fatores de virulência por meio de elementos genéticos móveis como ilhas de patogenicidade, sequências de inserção ou plasmídios, e com isso se adaptarem a novos nichos e causarem um amplo espectro de doenças (CROXEN; FINLAY, 2010; DOBRINDT et al., 2004; VILA et al, 2016). Assim, cepas patogênicas de *E. coli* podem provocar tanto doenças intestinais quanto extraintestinais em humanos, onde as condições clínicas mais comuns incluem: diarreia/disenteria, infecção do trato urinário (ITU), sepse e meningite (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004; RUSSO; JOHNSON, 2000).

As populações de *E. coli* apresentam diversas estruturas clonais, observadas por meio da presença de diferentes genótipos e fenótipos (SELANDER; LEVIN, 1980). As diferentes cepas de *E. coli* compartilham de uma origem ancestral comum, divergindo entre si por meio de processos evolutivos (CHAUDHURI; HENDERSON, 2012). Durante os últimos anos, vários métodos de tipagem molecular foram desenvolvidos, revelando que isolados de *E. coli* que apresentam diferentes estruturas clonais, podem ser classificadas em diferentes grupos filogenéticos (OCHMAN; SELANDER, 1984; RASKO et al., 2008).

A distribuição em filogrupos tem sido utilizada como uma maneira rápida e simples de classificar cepas de *E. coli* patogênicas, além de demonstrar que cepas de diferentes filogrupos diferem quanto as suas características fenotípicas e genotípicas, nichos ecológicos e habilidade em causar doenças (CLERMONT et al., 2013; CLERMONT et al., 2019). Análises filogenéticas por meio da técnica desenvolvida por

Clermont et al. (2000), e aprimorada em estudos posteriores do mesmo grupo, têm demonstrado que as cepas de *E. coli* atualmente são classificadas em oito grupos filogenéticos denominados A, B1, B2, C, D, E, F e G.

Além disso, embora o método desenvolvido por Clermont seja amplamente utilizado, técnicas de análises filogenéticas mais precisas como o *multilocus sequence typing* (MLST), baseada na análise do sequenciamento de genes que codificam proteínas relacionadas ao metabolismo bacteriano, também têm sido utilizadas para uma análise mais exata das cepas de *E. coli* quanto a sua filotipagem (GORDON et al., 2008).

O grupo das *E. coli* associadas à infecção intestinal é conhecido como *E. coli* diarreio gênica (DEC). As cepas de DEC são consideradas um dos mais importantes agentes etiológicos de diarreia/disenteria e os episódios diarreicos devido a estas cepas são tidos como um importante problema de saúde pública entre crianças e adultos nos países em desenvolvimento, principalmente devido à associação com morbidade e mortalidade de crianças com menos de cinco anos de idade (GOMES et al., 2016).

As cepas classificadas como DEC estão agrupadas em cinco patótipos distintos denominados: *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC) e seu subgrupo *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) e *E. coli* enteroinvasora (EIEC) (GOMES et al., 2016; NATARO; KAPER, 1998). Embora essa classificação seja a mais amplamente empregada, outros patótipos menos definidos também têm sido reportados, como a *E. coli* que adere difusamente a células epiteliais (DAEC) e a *E. coli* aderente invasora (AIEC), associada à doença de Crohn (CLEMENTS et al., 2012; CROXEN et al., 2013).

Doenças extraintestinais causadas por *E. coli* são comuns em várias faixas etárias e podem envolver qualquer órgão ou sítio anatômico (MANGES et al., 2019). Cepas associadas a estas infecções são conhecidas como *E. coli* extraintestinais (ExPEC) e, embora façam parte da microbiota intestinal, colonizando o intestino humano de forma assintomática, ao alcançarem nichos fora do intestino são capazes de causar diversas doenças, como por exemplo, ITU, sepse, meningite e doenças sistêmicas (KÖHLER; DOBRINDT, 2011).

Os patótipos de ExPEC mais comumente estudados incluem: *E. coli* uropatogênica (UPEC), *E. coli* associada a meningite neonatal (MNEC) e *E. coli*

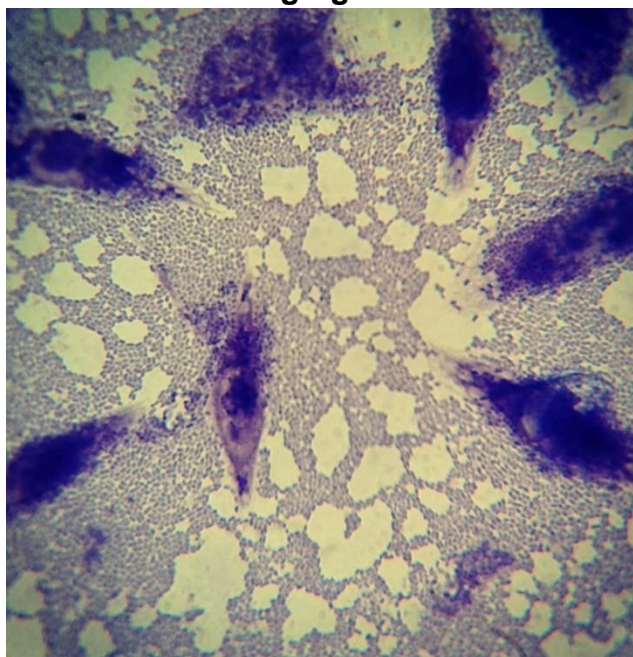
causadora de sepse (SEPEC) (JOHNSON; RUSSO, 2002; RUSSO; JOHNSON, 2000; SMITH; FRATAMICO; GUNTHER, 2007). Além disso, outros patótipos de ExPEC também têm sido descritos na literatura, incluindo *E. coli* patogênica aviária (APEC) (ANTÃO et al., 2008), *E. coli* patogênica mamária (MPEC) (SHPIGEL; ELAZAR; ROSENHINE, 2008) e *E. coli* patogênica endometrial (EnPEC) (SHELDON et al., 2010).

1.2 *E. coli* enteroagregativa (EAEC)

EAEC é identificada como um patótipo de DEC que apresenta a capacidade de produzir o padrão de adesão agregativa (AA) em células epiteliais cultivadas. Este padrão foi inicialmente descrito por Nataro et al. (1987), ao caracterizar cepas de *E. coli* isoladas em um estudo epidemiológico sobre a etiologia da diarreia aguda na infância conduzido no Chile.

O padrão AA tem como característica a formação de agregados bacterianos que se assemelham a “tijolos empilhados” e pode ser observado *in vitro* e *ex vivo* (ANDRADE; FREYMÜLLER; FAGUNDES-NETO, 2010, 2011; BRAGA et al., 2017; HICKS; CANDY; PHILLIPS, 1996). Em células epiteliais em cultura, o padrão AA pode apresentar variantes com as bactérias aderidas predominantemente nas células epiteliais e/ou à superfície da lamínula, em arranjos análogos a favos de colmeia (**Figura 1**) (GOMES et al., 2016; HEBBELSTRUP JENSEN et al., 2014; NATARO; KAPER, 1998; NATARO; STEINER; GUERRANT, 1998).

Figura 1 – Padrão de adesão agregativa



Reproduzido de Schuroff (2016).

Padrão AA apresentado por uma cepa de EAEC em cultura semi-confluyente de células HEp-2 (ATCC CCL-23) após 6 h de incubação na presença de 1% de D-manose. Pode-se observar a presença de bactérias formando agregados, aderidos na superfície da lamínula e das células. A lamínula foi corada com May-Grünwald/Giemsa e observada em microscópio ótico comum. Aumento: 1.000 X.

Dentre os patotipos de DEC, EAEC destaca-se por ser amplamente detectada em estudos epidemiológicos ao redor do mundo, apresentando-se como um dos principais enteropatógenos isolados (HEBBELSTRUP JENSEN et al., 2014). Estudos epidemiológicos conduzidos no Brasil (ARAUJO et al., 2007; BUERIS et al., 2007; DIAS et al., 2016; LOPES, 2015; LOZER et al., 2013) e em outros países (BEN SALEM-BEN NEJMA et al., 2014; HUANG et al., 2006; OPINTAN et al., 2010; SARANTUYA et al., 2004) classificam EAEC como o patotipo mais comumente isolado de crianças com diarreia aguda. Além disso, EAEC também é um importante patógeno associados a casos de diarreia persistente, ou seja, com duração superior a 14 dias (LIMA et al., 1992; OKHUYSEN; DUPONT, 2010).

Alta prevalência de cepas EAEC também foi verificada em fezes de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (BURGOS, 2017; MEDINA et al., 2010), em casos de diarreia do viajante em adultos que retornaram de viagens a países em desenvolvimento (HUANG et al., 2007; PASCHKE et al., 2011). Além disso, foi associada a surtos de diarreia ocasionados pela ingestão de alimentos contaminados (ESTRADA-GARCIA; NAVARRO-GARCIA, 2012; HARADA et al.,

2007; ITOH et al., 1997; SCAVIA et al., 2008). Cepas de EAEC também foram detectadas em amostras de água destinadas ao consumo humano (DA SILVA et al., 2019; SCHUROFF, 2016) e em água utilizada para a produção de alimentos (AIJUKA et al., 2018), o que pode facilitar surtos de origem alimentar.

Nos últimos anos o patotipo EAEC tem sido associado a casos de ITU e sepse (ABE et al., 2008; GUIRAL et al., 2018; LARA et al., 2017; MANDOMANDO et al., 2020; NASCIMENTO et al., 2021; NAZEMI et al., 2011; PARK et al., 2009; TOVAL et al., 2014). Em um estudo dinamarquês conduzido por Olesen et al. (1994) foi relatado um surto comunitário de ITU na cidade de Copenhague, Dinamarca, em 18 infectados por cepas de *E. coli* positivas para marcadores de virulência associados à EAEC e ExPEC (OLESEN et al., 2012). Adicionalmente, um isolado representativo do surto (C555-91) apresentou formação de biofilme intensa, além da presença do padrão AA em células epiteliais de bexiga humana (BOLL et al., 2013). Além desse relato, Herzog et al. (2014) descreveram um caso de ITU causado por EAEC em uma mulher imunocomprometida adulta, o qual evoluiu a um quadro de bacteremia e sepse. Assim, tais estudos indicam que fatores de virulência associados à EAEC podem aumentar a uropatogenicidade das cepas de *E. coli*, colocando o patotipo EAEC como um patógeno emergente de ITU e sepse.

A sintomatologia das infecções intestinais por EAEC inclui diarreia aquosa e ocasionalmente diarreia mucoide, náuseas, anorexia, febre baixa, ruídos intestinais e tenesmo (OKHUYSEN et al., 2004). Casos crônicos da infecção por EAEC podem levar à desnutrição, além do crescimento debilitado e comprometimento cognitivo em crianças que vivem em países em desenvolvimento (GUERRANT et al., 2008; LIMA et al., 2018; STEINER et al., 1998).

Na tentativa de identificar isolados patogênicos de EAEC, foram realizados estudos clínicos com voluntários adultos que receberam inóculos por via oral de cepas de EAEC isoladas de casos de diarreia (GOMEZ et al., 1995; MATHEWSON et al., 1986; NATARO et al., 1995). Em um desses estudos, quatro cepas de EAEC (17-2, 042, JM221 e 34b) foram administradas aos grupos de voluntários, mas apenas os que receberam a cepa 042 apresentaram diarreia (NATARO et al., 1995). Portanto, a diversidade de sintomas clínicos na infecção por esse patotipo pode ser devido a diversos fatores, tais como à heterogeneidade dos isolados, à dose infecciosa e a fatores imunes e genéticos de susceptibilidade do hospedeiro (HARRINGTON; DUDLEY; NATARO, 2006). Devido os resultados observados nesse estudo em

voluntários (NATARO et al., 1995), a cepa 042 (sorotipo O44:H18), isolada de um quadro de diarreia aguda de uma criança Peruana, passou a ser considerada protótipo nos estudos sobre patogenicidade de EAEC (NAVARRO-GARCÍA; ELIAS, 2011). Nesse sentido, essa cepa foi amplamente caracterizada fenotípica e genotipicamente, o que permitiu a identificação de diversos fatores de virulência desse patótipo (CHAUDHURI et al., 2010).

A patogênese da infecção por EAEC pode ser resumida em três principais estágios, considerando os dados compilados de estudos conduzidos em voluntários, modelos animais e células epiteliais (*in vitro* e *ex vivo*): (I) aderência à mucosa intestinal; (II) formação de biofilme abundante; e (III) indução de resposta inflamatória (HEBBELSTRUP JENSEN et al., 2014; NAVARRO-GARCÍA; ELIAS, 2011).

A adesão à mucosa intestinal é um passo essencial da colonização e patogênese de isolados EAEC (HICKS; CANDY; PHILLIPS, 1996). Diversos estudos demonstraram que o padrão AA é associado principalmente à presença de adesinas de origem fimbrial (HEBBELSTRUP JENSEN et al., 2014). Dentre essas, as mais estudadas são as fímbrias denominadas AAF, ou *aggregative adherence fimbriae* (BOISEN et al., 2020; HARRINGTON; DUDLEY; NATARO, 2006; WEINTRAUB, 2007). As AAFs são classificadas em cinco variantes: AAF/I (NATARO et al., 1992), AAF/II (CZECZULIN et al., 1997), AAF/III (BERNIER; GOUNON; LE BOUGUENEC, 2002), AAF/IV (BOISEN et al., 2008) e AAF/V (JØNSSON et al., 2015). Recentemente, um *pilus* tipo IV, denominado *aggregate-forming pili* (AFP), foi identificado como responsável pelo estabelecimento do padrão AA em uma cepa heteropatogênica EAEC/STEC do sorotipo O23:H8 (LANG et al., 2018).

Além da adesão, a formação do biofilme é um importante fator que contribui para a patogênese de cepas EAEC, permitindo a persistência da infecção bacteriana, a evasão do sistema imune local, além de tornar as cepas mais resistentes a agentes antimicrobianos (HEBBELSTRUP JENSEN et al., 2014). Adicionalmente, ensaios para quantificar e detectar a formação de biofilme têm sido amplamente utilizados para a triagem de cepas EAEC patogênicas (BANGAR; MAMATHA, 2008; SHEIKH et al., 2001; WAKIMOTO et al., 2004). Em vários estudos, a expressão das diferentes AAFs tem se mostrado essencial para a formação de biofilme em cepas EAEC (BOISEN et al., 2008; BOLL et al., 2013; FARFAN; INMAN; NATARO, 2008; SHAMIR et al., 2010; SHEIKH et al., 2001). Outros fatores envolvidos na formação de biofilme incluem a proteína codificada pelo gene *shf*, que se mostrou importante para a produção de

biofilme na cepa protótipo EAEC 042 (FUJIYAMA et al., 2008). Os genes *yafK* e *fis* também são importantes para a formação de biofilme, provavelmente devido ao seu envolvimento na regulação da expressão das AAFs (SHEIKH et al., 2001). Além disso, algumas estruturas bacterianas também foram identificadas em EAEC mediando a formação de biofilme, tais como, curli, antígeno 43, *E. coli common pilus* (ECP) e fímbria tipo 1 (AVELINO et al., 2010; DE LUNA et al., 2008; MOREIRA et al., 2003; RICHTER et al., 2014; SCHIEBEL et al., 2017; SHEIKH et al., 2001).

Uma vez aderidas ao epitélio intestinal, cepas de EAEC secretam diversas proteínas com atividades entero ou citotóxicas, que ocasionam danos na mucosa, desequilíbrio hidroeletrolítico e resposta inflamatória. Dentre essas diversas proteínas, as mais estudadas são EAST-1, Pic e Pet (HEBBELSTRUP JENSEN et al., 2014; NAVARRO-GARCÍA; ELIAS, 2011).

A toxina EAST-1 (*EAEC heat-stable enterotoxin 1*) foi primeiramente descrita por Savarino et al. (1991) na cepa EAEC 17-2. Essa toxina é codificada pelo gene *astA* e está associada ao aumento da secreção de cloro, por meio do aumento intracelular de GMP cíclico, o qual leva a quadros de diarreia aquosa (MÉNARD; DUBREUIL, 2002). Entretanto, o papel de EAST-1 na patogênese da diarreia por EAEC tem sido questionado devido a presença do gene *astA* em cepas de *E. coli* comensais (PAIXÃO et al., 2016; RÜTTLER et al., 2006; SAVARINO et al., 1996; VILA et al., 2000), além da ausência de diarreia em voluntários desafiados com cepas de EAEC produtoras de EAST-1 (NATARO et al., 1995).

A mucinase *protein involved in colonization* (Pic), é uma serinoprotease inicialmente descrita nas cepas bacterianas *Shigella flexneri* 2a e EAEC 042 (HENDERSON et al., 1999a). Essa serinoprotease apresenta atividade mucinolítica, e como secretagogo, induzindo a secreção de muco pelas células caliciformes intestinais (HARRINGTON et al., 2009; HENDERSON et al., 1999a; NAVARRO-GARCÍA et al., 2010). Outros papéis biológicos associados a Pic incluem a degradação do fator de coagulação V, clivagem de proteínas do sistema complemento e de glicoproteínas de superfície de leucócitos, além de induzir a hemaglutinação (ABREU et al., 2015; DUTTA et al., 2002; HENDERSON et al., 1999a; RUIZ-PEREZ et al., 2011). Ademais, Pic também está envolvida na colonização intestinal em modelos animais de camundongos e coelhos, onde devido a sua atividade mucinolítica, leva a clivagem do muco presente na luz intestinal, facilitando os

processos bacterianos de adesão e formação de biofilme nos enterócitos (HARRINGTON et al., 2009; MUNERA et al., 2014).

Outra serinoprotease de EAEC bastante estudada é a toxina *plasmid encoded toxin* (Pet), inicialmente descrita na cepa protótipo de EAEC 042 (ESLAVA et al., 1998). Foi demonstrado que quando injetado nas alças ileais de ratos, Pet provocou acúmulo de líquido e teve efeitos citotóxicos na mucosa (HENDERSON et al., 1999b). Em um modelo *ex vivo*, Pet causou aumentos na corrente de curto-circuito e diminuição da resistência elétrica nas células de jejuno de rato, um efeito enterotóxico que é acompanhado por dano à mucosa, aumento da liberação de muco, esfoliação de células e desenvolvimento de abscessos em cripta (NAVARRO-GARCÍA et al., 1998). Ao usar células epiteliais cultivadas para compreender o modo de ação dessa toxina, demonstrou-se que Pet é internalizada pelas células eucarióticas por meio de vesículas revestidas com clatrina, onde atinge o complexo de Golgi e, em seguida, o retículo endoplasmático rugoso (NAVARRO-GARCÍA et al., 2001). Por meio do processo de clivagem, Pet interrompe a atividade das proteínas intracelulares fodrina e espectrina, levando a uma perda das fibras de actina, contração do citoesqueleto e, finalmente, arredondamento e descolamento celular (NAVARRO-GARCÍA et al., 1999; NAVARRO-GARCÍA et al., 2007a, 2007b; NAVARRO-GARCÍA; ELIAS, 2011).

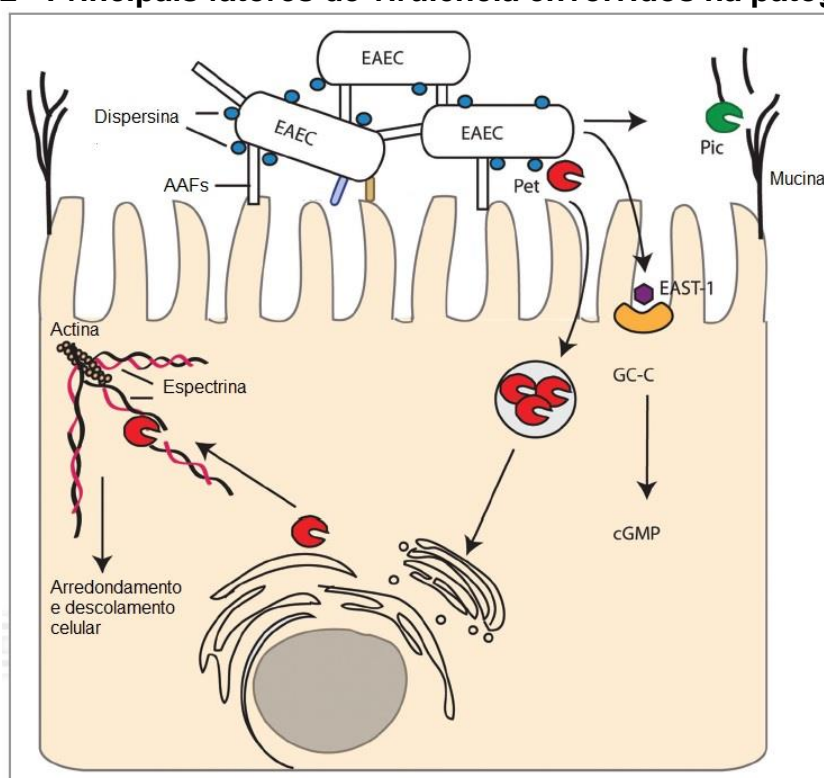
Outros fatores também contribuem para a patogênese das cepas EAEC, dentre eles a proteína anti-agregativa denominada dispersina, codificada pelo gene *aap* (*anti-aggregation protein*). A dispersina tem por função diminuir a autoagregação, o que permite a dispersão bacteriana ao longo do epitélio intestinal (SHEIKH et al., 2002). A secreção da dispersina para fora da célula bacteriana ocorre via sistema *ATP-binding cassette* (ABC), codificada por um *cluster* de cinco genes *aatPABCD* (*anti-aggregation protein transporter*) (NISHI et al., 2003). O gene *aatA* ainda é um dos alvos mais utilizados na identificação de EAEC e corresponde à primeira sonda genética para EAEC denominada sonda CVD432 ou sonda AA, (BAUDRY et al., 1990; LOZER et al., 2013).

A última etapa da patogênese da diarreia causada por EAEC corresponde à indução de resposta inflamatória em decorrência da adesão, formação de biofilme e secreção de diversas proteínas/toxinas. A resposta inflamatória frente à infecção por EAEC foi evidenciada pela detecção de níveis aumentados de lactoferrina fecal, IL-1 β e IL-8 (SANCHEZ-VILLAMIL; NAVARRO-GARCIA, 2015). Com relação à IL-8, a indução de secreção foi associada à presença da flagelina H18 e da fímbria AAF/II da

cepa 042 (HARRINGTON et al., 2005; STEINER et al., 1998, 2000). Esses não são os únicos fatores indutores de resposta inflamatória na infecção intestinal por EAEC, o que inclui proteínas secretadas, como a serinoprotease SepA (ANDRADE, 2019; SANCHEZ-VILLAMIL; NAVARRO-GARCIA, 2015).

Resumidamente, a **Figura 2** apresenta de forma esquemática o papel dos principais fatores de virulência associados a patogênese do patotipo EAEC.

Figura 2 - Principais fatores de virulência envolvidos na patogênese de EAEC



Adaptado de: Clements et al. (2012).

As cepas EAEC se ligam às células hospedeiras e umas às outras produzindo o padrão AA, o qual é mediado pelas fímbrias AAFs, mantidas de forma não colabada na superfície da célula bacteriana pela ação da dispersina. Dentre as proteínas liberadas ao interior celular tem-se Pic, que induz a produção/degradação da mucina e Pet, que cliva a fodrina e espectrina, interferindo com o citoesqueleto celular. A toxina EAST-1 se liga e ativa a guanilato ciclase (GC-C), resultando em aumento de GMP cíclico (cGMP).

A proteína AggR, codificada pelo gene *aggR* (*aggregative adherence regulator*), é uma proteína da família AraC que atua como reguladora global de virulência de EAEC, ativando a expressão de vários genes que codificam fatores de virulência plasmidiais, incluindo as AAFs, Pet, EAST-1, dispersina e seu sistema de transporte; além de genes cromossômicos, incluindo a ilha de patogenicidade cromossomal inserida em *pheU*, denominada de AAI (*aggR-activated island*), a qual

codifica um sistema de secreção do tipo VI (SST6) (DUDLEY et al., 2006; MORIN et al., 2013).

Considerando a importância do regulador transcricional AggR na patogênese de cepas EAEC, Kaper; Nataro e Mobley (2004) sugeriram o termo EAEC típica para cepas que apresentam o gene *aggR* e EAEC atípica para as cepas que não albergam este gene. As EAEC típicas compreendem um grupo de cepas potencialmente patogênicas, que têm sido associadas a casos de diarreia em todo o mundo (HARADA et al., 2007; SCAVIA et al., 2008). Inicialmente, acreditava-se que surtos de diarreia estariam mais relacionados a cepas EAEC típicas, mas alguns trabalhos relataram surtos ocasionados por cepas de EAEC atípicas, sendo que em um deles houve o acometimento de mais de mais de 2.000 pessoas (COBELJIC et al., 1996; ITOH et al., 1997; SCAVIA et al., 2008), demonstrando assim, o potencial patogênico dessas cepas.

Com relação ao diagnóstico, a observação do padrão AA no teste de adesão em culturas de células epiteliais tem sido considerado o método ouro para a identificação de cepas desse patotipo (HEBBELSTRUP JENSEN et al., 2014; NATARO et al., 1987; NAVARRO-GARCÍA; ELIAS, 2011). Porém, nos últimos anos, diagnósticos moleculares têm sido desenvolvidos como alternativa ao ensaio de adesão, pois são considerados menos laboriosos e mais objetivos na detecção de cepas EAEC (ANDRADE; GOMES; ELIAS, 2014; JENKINS et al., 2007; MOON; PARK; KIM, 2005).

Devido à grande heterogeneidade das cepas EAEC, considerando a frequência e combinações de marcadores de virulência, sabe-se que a virulência desse patotipo resulta da combinação de vários marcadores moleculares, por consequência, múltiplos genes vêm sendo utilizados para a detecção e caracterização de cepas EAEC (ELIAS et al., 2002; HUANG; JIANG; DUPONT, 2003; TOKUDA et al., 2010). Os genes *aggR* e *aatA*, presentes no plasmídio pAA da cepa protótipo EAEC 042 (CHAUDHURI et al., 2010), são bastante utilizados no diagnóstico molecular de EAEC (ANDRADE; GOMES; ELIAS, 2014; BUERIS et al., 2007). Além disso, alguns estudos vêm empregando os genes *aaiA*, *aaiC* ou *aaiG* (componentes do *operon aaiA-aaiP*) como marcadores cromossômicos adicionais para melhorar a eficiência do diagnóstico de EAEC (ANDRADE; GOMES; ELIAS, 2014; LIMA et al., 2013). Embora múltiplos marcadores de virulência estejam associados à patogenicidade de EAEC, genes como *aap*, *astA*, *pet* e *pic* foram abolidos no

diagnóstico de cepas EAEC considerando que a frequência dos mesmos é bastante variável (ABREU et al., 2013; FREIRE et al., 2020; MÉNARD; DUBREUIL, 2002; MONTEIRO et al., 2009; RUIZ et al., 2014).

Recentemente, Boisen et al. (2020) realizaram um estudo com o intuito de melhorar a definição desse patótipo, analisando o genoma de 97 cepas de EAEC isoladas de um grande estudo multicêntrico caso-controle de diarreia (KOTLOFF et al., 2013). Nesse estudo, os autores sugeriram que uma definição molecular mais específica de EAEC deveria compreender apenas as cepas de *E. coli* que albergam o gene *aggR* e os genes relacionados à biogênese de uma das adesinas AAF (I-V) ou o *cluster* gênico que codifica o fator de colonização CS22. Embora essa proposta de classificação pareça ser bastante específica e não seja baseada apenas na observação do padrão AA em culturas de células, o que já foi observado em cepas de STEC e EPEC atípicas (LASCOWSKI et al., 2013; MARTINS et al., 2015; MARTINS et al., 2016; SCHUROFF et al., 2014; VIEIRA et al., 2019), muitas questões sobre a melhor definição para cepas EAEC ainda permanecem em aberto, como por exemplo a exclusão por esta nova proposta das cepas descritas como EAEC atípicas (*aggR*), associadas a casos de diarreia em diversos estudos epidemiológicos (HUANG et al., 2007; HUANG; JIANG; DUPONT, 2003; OPINTAN et al., 2010; SPANO et al., 2017) e como agentes de surtos de diarreia (COBELJIC et al., 1996; ITOH et al., 1997).

1.3 *E. coli* uropatogênica (UPEC)

A ITU é a forma mais comum de infecção extraintestinal causada por *E. coli*, sendo essa bactéria também seu principal agente (TERLIZZI; GRIBAUDO; MAFFEI, 2017). As cepas de *E. coli* recuperadas de pacientes com ITU são denominadas UPEC, e tais cepas têm sido amplamente isoladas em pacientes de todo o mundo (ABE et al., 2008; MOUCHLI; SHAKHATREH; YEATON, 2019; SHAH et al., 2019). A grande maioria das ITUs (80 a 90%) são ocasionadas por UPEC, que podem ser residentes do trato intestinal e sob condições específicas ascender à bexiga pela uretra (FOXMAN, 2010; FLORES-MIRELES et al., 2015).

As ITUs são altamente prevalentes em mulheres, crianças, idosos e pacientes imunocomprometidos (FOXMAN, 2002), e podem ser classificadas de acordo com a gravidade dos sinais e dos sintomas clínicos, na qual podem variar desde indivíduos assintomáticos até casos de cistites (dor supra-púbica e disúria, resultantes da

infecção restrita à bexiga) e pielonefrites (dor e febre resultantes de infecção renal) (FOXMAN; BROWN, 2003).

Para causar doença, as UPEC devem alcançar o trato urinário e apresentar uma combinação de genes que codificam adesinas fimbriais e/ou afimbriais, sistemas de aquisição de ferro, toxinas e mecanismos de escape do sistema imune (**Figura 3**). Tais marcadores de virulência, em conjunto, facilitam a colonização e invasão do hospedeiro, escape dos seus mecanismos de defesa, ocorrência de danos teciduais e estímulo a uma resposta inflamatória (BIEN; SOKOLOVA; BOZKO, 2012; HANNAN et al., 2012; TERLIZZI; GRIBAUDO; MAFFEI, 2017).

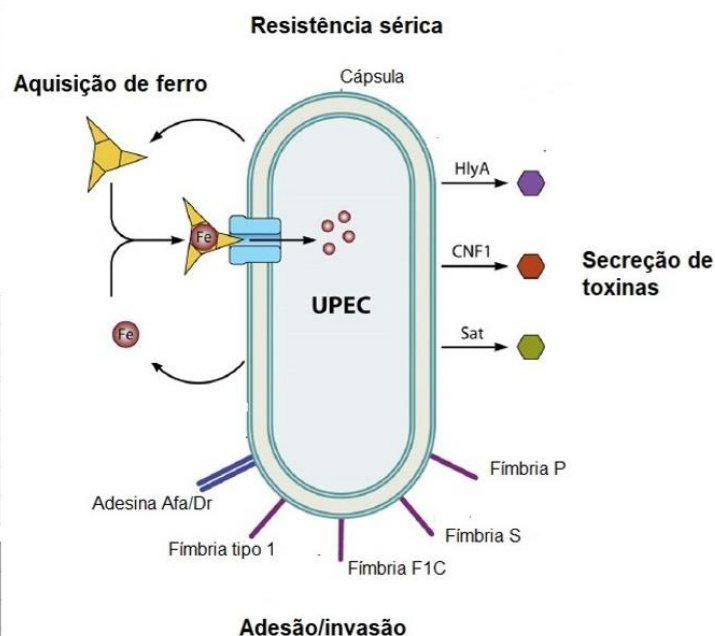
Figura 3 – Principais fatores de virulência associados a UPEC

Adesinas	Gene (s)
Sideróforo de adesão	<i>iha</i>
Adesina da família Dr	<i>afaA/draBC</i>
Pilus comum de <i>E. coli</i>	<i>ecpA</i>
Fimbria F1C	<i>foc</i>
Fimbria M	<i>bmaE</i>
Fimbria P	<i>papACEFG</i>
Fimbria S	<i>sfa/sfaS</i>
Hemaglutinina termo sensível	<i>tsh</i>
Fimbria tipo 1	<i>fimH</i>

Aquisição de Ferro	Gene (s)
Receptor de aerobactina	<i>iutA</i>
Proteína periplasmática de ligação ao Ferro	<i>sitA</i>
Receptor Salmoquelina	<i>iroN</i>
Receptor sideróforo	<i>ireA</i>
Receptor yersiniabactina	<i>fyuA</i>

Toxinas	Gene (s)
α-hemolisina	<i>hlyA</i>
Toxina citoletal distensora	<i>cdtB</i>
Fator citotóxico necrosante	<i>cnf1</i>
Toxina de <i>E. coli</i> enteroagregativa	<i>astA</i>
Toxina autotransportadora secretada	<i>sat</i>
Proteína envolvida em colonização	<i>pic</i>
Toxina vacuolizante	<i>vat</i>

Evasão do sistema imune	Gene (s)
Cápsula do grupo 2	<i>kpsMTII</i>
Cápsula do grupo 3	<i>kpsMTIII</i>
Variantes K1/K2/K5 do grupo de cápsula 2	K1,K2,K5
Invasão do endotélio cerebral	<i>ibaA</i>
Proteína de conjugação	<i>traT</i>
Resistência ao soro	<i>iss</i>



Adaptado de Barber et al. (2016); Dale e Woodford (2015); Silva (2019).

A aderência a células uroepiteliais é especialmente importante para a patogênese das UPEC, uma vez que a consequente colonização tecidual contribui para que essas bactérias resistam ao fluxo urinário e ao muco, processos que tendem a removê-las do trato (FORSYTH et al., 2018). Adicionalmente, a multiplicidade de

adesinas necessárias para o reconhecimento de vários receptores ao longo do trato urinário é um importante fator no desenvolvimento das infecções causadas por UPEC, podendo auxiliar no aumento de sua virulência (LÜTHJE; BRAUNER, 2014; ZAMANI; SALEHZADEH, 2018).

A fímbria P (Pap, *pyelonephritis-associated pilus*) é uma das adesinas presentes em cepas de UPEC e sua denominação deriva da sua capacidade em aderir ao antígeno do grupo sanguíneo P (KÄLLENIUS et al., 1980). Essa fímbria consiste em uma família de organelas adesivas que reconhecem diferentes regiões do antígeno P sanguíneo, sendo PapG a proteína que de fato se liga ao receptor específico desse antígeno (HULTGREN et al., 1989). Cepas UPEC podem possuir um ou mais *operons* de fímbria P, sendo que esses *operons* podem codificar variantes sorológicas distintas da subunidade estrutural (PapA) e/ou pequenas diferenças na especificidade de ligação de PapG (JOHNSON, 1991).

Uma segunda família de adesinas altamente homólogas descritas em cepas de UPEC compreende a família da fímbria S (Sfa, *S fimbrial adhesin*), codificada pelo *operon sfa*, e a fímbria F1C, codificada pelo *operon foc* (OTT et al., 1988). Embora tais adesinas sejam geneticamente relacionadas, e suas sequências nucleotídicas apresentem alta homologia (SCHMOLL et al., 1990), elas diferem em relação à especificidade a receptores celulares. A fímbria F1C se liga a receptores contendo galactosilceramida, expressos por células epiteliais ao longo do trato urinário (BÄCKHED et al., 2002; KHAN et al., 2000); enquanto a fímbria S se liga a receptores contendo α -sialil-2-3- β -galactose, presentes nos eritrócitos e em células epiteliais tubulares renais (KORHONEN et al., 1986; KREFT et al., 1995; PARKKINEN et al., 1986).

A fímbria curli pertence à classe das proteínas amiloides, sendo composta pela subunidade principal CsgA, que após o transporte para a superfície bacteriana precipita com a ajuda da subunidade CsgB, formando a fímbria funcional (BARNHART; CHAPMAN, 2006). Juntamente com a celulose, a fímbria curli representa um dos principais componentes do biofilme em *E. coli* e outras bactérias da família Enterobacteriaceae (RÖMLING, 2005) e são frequentemente expressas por isolados patogênicos e comensais (KAI-LARSEN et al., 2010; NORINDER et al., 2012).

A expressão do curli é ativada pela limitação de nutrientes e sais, tensão reduzida de oxigênio e temperatura abaixo de 30 °C (GERSTEL; RÖMLING, 2001;

OLSÉN et al., 1993; RÖMLING et al., 1998). No entanto, muitas cepas patogênicas também podem expressar curli a 37 °C *in vitro* (KUDINHA et al., 2013; LIM; PINKNER; CEGELSKI, 2014; RAMOS et al., 2011) e durante a infecção em humanos (BIAN et al., 2000; KAI-LARSEN et al., 2010). Portanto, essas observações indicam que, além de apoiar a sobrevivência bacteriana fora do hospedeiro, curli é um importante fator de virulência. Adicionalmente, a fímbria curli interage especificamente com proteínas do hospedeiro para iniciar a adesão, colonização e invasão nas células, além de induzir fortes respostas imunológicas (BARNHART; CHAPMAN, 2006; CORDEIRO et al., 2016; LÜTHJE; BRAUNER, 2014). Curli também interage com proteínas séricas do hospedeiro, o que pode promover a disseminação bacteriana e a entrada na corrente sanguínea (BARNHART; CHAPMAN, 2006). Nesse sentido, as cepas UPEC positivas ao curli são mais propensas a causar urosepse, ou seja, o quadro de sepse resultante de complicações da ITU (HUNG et al., 2014).

A fímbria ECP apresenta alta frequência em isolados de DEC e ExPEC, e os genes responsáveis por sua produção estão presentes em um *operon* composto pelos genes *ecpABCDEF* (GARNETT et al., 2012). Saldaña et al. (2014) relataram que cepas UPEC são capazes de produzir ECP sob diversas condições biológicas, além de destacar o seu papel como um fator de adesão acessório que em conjunto com outras adesinas pode contribuir para a interação de cepas UPEC com células uroepiteliais do hospedeiro.

A fímbria tipo 1, além de participar do estabelecimento do padrão AA em cepas EAEC (MOREIRA et al., 2003), também apresenta alta frequência em cepas comensais, DEC e ExPEC, bem como em diversas espécies da família Enterobacteriaceae (ABE et al., 2008; NORINDER et al., 2012; SARABI ASIABAR et al., 2018; SAROWSKA et al., 2019; STAHLHUT et al., 2009). Esta fímbria é capaz de aderir a uma variedade de células eucarióticas, sendo esta ligação inibida por manose, oligossacarídeos manosídicos α -ligados e certos análogos a manose (LE BOUGUÉNEC, 2005; OLD, 1972; SCHILLING; MULVEY; HULTGREN, 2001). Os genes envolvidos com a biogênese da fímbria tipo 1 estão organizados em um *operon* cromossômico, onde o produto do gene *fimH* (FimH) determina a ligação aos receptores celulares e a capacidade de se ligar a fibronectina (KROGFELT; BERGMANS; KLEMM, 1990; ORNDORFF; BLOCH, 1990).

A ligação de FimH aos seus receptores medeia a adesão, a invasão e promove a formação de comunidades bacterianas intracelulares, ou IBCs (*intracellular*

bacterial communities), refletindo a função crucial dessa fímbria na colonização bacteriana do trato urinário (ETO et al., 2007; WRIGHT; SEED; HULTGREN, 2007; ZHOU et al., 2001). As IBCs são colônias bacterianas que se multiplicam rapidamente dentro da célula hospedeira apresentando um aspecto semelhante a "vagens" salientes em direção ao lúmen da bexiga urinária (ANDERSON et al., 2003). As IBCs representam o estágio agudo da infecção e, eventualmente, as bactérias podem emergir dessas estruturas para colonizar novamente o urotélio e invadir novas células (JUSTICE et al., 2004).

Além das adesinas fimbriais, cepas UPEC também podem expressar uma variedade de adesinas afimbriais homólogas, compreendidas na família Dr de adesinas, a qual inclui a adesina Afa (*afimbrial adhesin*) (LE BOUGUÉNEC, 2005; NOWICKI et al., 1990). Estas adesinas apresentam considerável homologia na sequência de aminoácidos ou reagem cruzadamente com sequências de DNA de outros membros da família (SWANSON et al., 1991). Além do mais, compartilham o antígeno de grupo sanguíneo Dr como receptor, o qual consiste em uma glicoproteína de membrana que protege os tecidos do hospedeiro contra os danos resultantes da ativação do sistema complemento (NOWICKI et al., 1993).

As bactérias precisam ser equipadas com sistemas para sobreviver no trato urinário, uma vez que a disponibilidade de ferro nesse ambiente é extremamente limitada (ROBINSON; HEFFERNAN; HENDERSON, 2018). A necessidade vital de aquisição de ferro para *E. coli* no trato urinário é ilustrada por uma forte regulação positiva de genes que codificam sistemas de aquisição de ferro durante a ITU (HAGAN et al., 2010; SNYDER et al., 2004). Devido ao fato da alta toxicidade e insolubilidade dos íons de ferro, as bactérias captam ferro usando proteínas do hospedeiro ligadas a estes íons ou ao grupamento heme (ROBINSON; HEFFERNAN; HENDERSON, 2018). Os dois receptores de heme ChuA e Hma, encontrados em *E. coli*, fornecem significantes vantagens em modelos de coinfeção, especialmente na colonização dos rins (GARCIA; BRUMBAUGH; MOBLEY, 2011; HAGAN; MOBLEY, 2009).

As bactérias também produzem suas próprias proteínas complexadoras de ferro, conhecidas como sideróforos. Os sideróforos são moléculas quelantes de ferro secretadas, carregadas com ferro e absorvidas pela célula bacteriana por meio de receptores específicos na membrana externa (GARÉNAUX; CAZA; DOZOIS, 2011). Foram identificados em isolados de UPEC quatro sistemas de sideróforos comuns no

contexto de infecção: enterobactina, salmoquelina, aerobactina e yersiniabactina (LÜTHJE; BRAUNER, 2014).

A capacidade de cepas de *E. coli* em resistir ao efeito bactericida do sistema complemento pode aumentar seu potencial de virulência, conferindo a capacidade de colonizar diferentes locais anatômicos pela corrente sanguínea (DALE; WOODFORD, 2015; LÜTHJE; BRAUNER, 2014). Em cepas UPEC, as ITUs podem levar à infecção da corrente sanguínea e mecanismos que permitem que essas cepas resistam à atividade bactericida do soro humano são importantes mecanismos de virulência para o desenvolvimento da urosepse (COGGON et al., 2018). Vários fatores de virulência estão associados à resistência à ação bactericida do soro humano, tais como cápsulas e protectinas, codificados por diferentes genes, tais como *kpsMTII* (*group II capsule antigens*), *traT* (*transfer Protein*) e *iss* (*increased serum survival*) (DALE; WOODFORD, 2015).

Adicionalmente, cepas UPEC também podem produzir vários tipos de hemolisinas, como por exemplo a alfa-hemolisina, além de diversas bacteriocinas (DALE; WOODFORD, 2015). Nas infecções extraintestinais como as que ocorrem no trato urinário, as hemolisinas têm múltiplos efeitos e funções, incluindo resistência à defesa do hospedeiro, dano tecidual e letalidade por ação direta ou por estimulação de mediadores inflamatórios e vias de transdução de sinal, além de estarem diretamente relacionadas com a sepse fulminante em modelo animal (BHAKDI, MARTIN, 1991; ELLIOT et al., 1998; ERMERT et al., 1992; JOHNSON et al., 2019).

As bacteriocinas são toxinas que têm ação letal sobre espécies bacterianas sensíveis. As bacteriocinas produzidas pela *E. coli* são denominadas de colicinas e classificadas em 25 tipos, conforme o receptor celular no qual se liga (CASCALES et al., 2007). Embora colicinas estejam presentes em diversos patótipos de *E. coli*, além de cepas comensais (SMARDA; OBDRZÁLEK, 2001; RILEY; GORDON, 1992), alguns estudos indicaram que certas colicinas, como a colicina V e colicina E1, são comumente presentes em cepas ExPEC, mostrando que a sua produção pode estar associada à patogenicidade dessas cepas de *E. coli* (JOHNSON et al., 2005; SMAJS et al., 2010).

Assim, cepas UPEC representam um patótipo heterogêneo com uma ampla gama de fatores de virulência, onde diferentes genótipos têm sido utilizados para a identificação e classificação dessas cepas (JOHNSON; STELL, 2000; KHAIRY et al., 2019). De modo geral, para cepas ExPEC a classificação estabelecida por Johnson

et al. (2003) estabelece que a presença de dois ou mais genes entre *papA* e *papC* (fímbria P), *sfa/foc* (fímbria S/F1C), *afa/dra* (adesinas da família Dr), *iutA* (receptor de aerobactina) e *kpsMT II* (cápsula do grupo 2), indica que a cepa é capaz de causar doença em um indivíduo sadio. Mais recentemente, Spurbeck et al. (2012) propuseram que a presença obrigatória do gene *fyuA* (receptor sideróforo de yersiniabactina) juntamente com dois ou mais dos genes *yfcV* (fímbria Yfc), *chuA* (receptor heme) e *vat* (autotransportadora), torna muito mais provável que a cepa represente uma UPEC. Embora esses critérios sejam importantes na classificação de cepas extraintestinais, e mais especificamente de cepas UPEC, a presença de isolados de ITU negativos a esses critérios (FLAMENT-SIMON et al., 2020; SPURBECK et al., 2012) dificulta o estabelecimento de conjunto específico de genes virulência que possam utilizados para a classificação destas cepas.

1.4 Cepas de *E. coli* híbridas e heteropatogênicas

Nos últimos anos, a classificação de cepas de *E. coli* em patotipos ou grupos específicos têm sido amplamente utilizada. Comumente, cepas ExPEC são designadas pelo seu local de isolamento e agrupadas com base no hospedeiro susceptível e tipo de doença que causam, enquanto cepas de DEC são subdivididas em vários patotipos baseado na presença de marcadores de virulência específicos diretamente relacionados ao desenvolvimento da doença (GOMES et al., 2016; KÖHLER; DOBRINDT, 2011). Entretanto, esse cenário bem caracterizado e específico começou a ser contestado após um grande surto de diarreia e síndrome hemolítica urêmica ocorrido em vários países da Europa em 2011, na qual foi relatada a presença de uma cepa de *E. coli* com características típicas de EAEC e com a capacidade de produzir a toxina Stx de STEC (BIELASZEWSKA et al., 2011; BOISEN et al., 2014; NAVARRO-GARCÍA, 2014; SCHEUTZ et al., 2011).

Desde a ocorrência desse surto em 2011 e com o aumento do acesso ao sequenciamento do genoma completo, alguns estudos descrevem que a combinação de fatores de virulência específicos a diferentes patotipos em uma mesma cepa de *E. coli* é um fenômeno muito mais frequente do que se imaginava anteriormente (SANTOS et al., 2020). Esses dados destacam a plasticidade genômica das cepas de *E. coli* e mostram que fatores de virulência específicos podem estar distribuídos entre cepas de DEC e ExPEC. Concomitantemente, os termos “híbrida” e

“heteropatogênica” emergiram para designar um potencial mais virulento em cepas que apresentam uma combinação de fatores de virulência, anteriormente considerados específicos para cada grupo de *E. coli* (ANG et al., 2016; BIELASZEWSKA et al., 2014; LARA et al., 2017; TOVAL et al., 2014).

Para facilitar o entendimento e aplicação desses termos, Santos et al. (2020) propuseram definições mais específicas. Uma cepa heteropatogênica corresponde àquela que alberga genes de virulência que são característicos de dois ou mais patótipos de DEC. Portanto, os heteropatógenos são estritamente enteropatógenos, e sua definição é direta porque genes que delinham cepas de DEC são bem definidos. Em contraste, uma cepa híbrida exibe fatores de virulência de DEC e ExPEC ou, alternativamente, são isoladas de uma infecção extraintestinal e codificam fatores de virulência específicos de DEC.

A primeira evidência de que algumas cepas de EAEC poderiam causar infecção extraintestinal ocorreu a partir de um surto comunitário de ITU na cidade de Copenhague, Dinamarca (OLESEN et al., 1994). Na caracterização genotípica e fenotípica das cepas relacionadas ao surto foi demonstrado que elas pertenciam ao sorotipo O78:H10, comumente associada à diarreia. Essas cepas abrigavam características de cepas EAEC, tais como a produção do padrão AA em células epiteliais cultivadas, genes de virulência associados a EAEC e pertenciam ao ST10 (OLESEN et al., 2012). Além disso, foram letais em modelo de sepse subcutânea de camundongo e, portanto, consideradas como ExPEC, claramente diferente de outras cepas de EAEC isoladas de diarreia (OLESEN et al., 2012).

Posteriormente, muitos estudos foram publicados registrando o isolamento de cepas de infecções extraintestinais com um perfil genotípico definidor de EAEC, além de expressarem o padrão AA *in vitro* (ABE et al., 2008; FLAMENT-SIMON et al., 2020; FREIRE et al., 2020; LARA et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2021; NAZEMI et al., 2011; PARK et al., 2009; TOVAL et al., 2014). No entanto, a presença de marcadores de ExPEC são raros entre cepas EAEC isoladas de infecções extraintestinais (ABE et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2021; NUNES et al., 2017; TOVAL et al., 2014). Além disso, ainda não está claro se essas mesmas cepas podem causar infecções em determinados nichos intestinais e extraintestinais.

Por fim, o desafio atual em relação à classificação de cepas de *E. coli* em híbridas ou heteropatogênicas é entender se esses fatores de virulência estão de fato envolvidos no desenvolvimento da doença e se eles apresentam relevância clínica.

1.5 *E. coli* UPEC-46

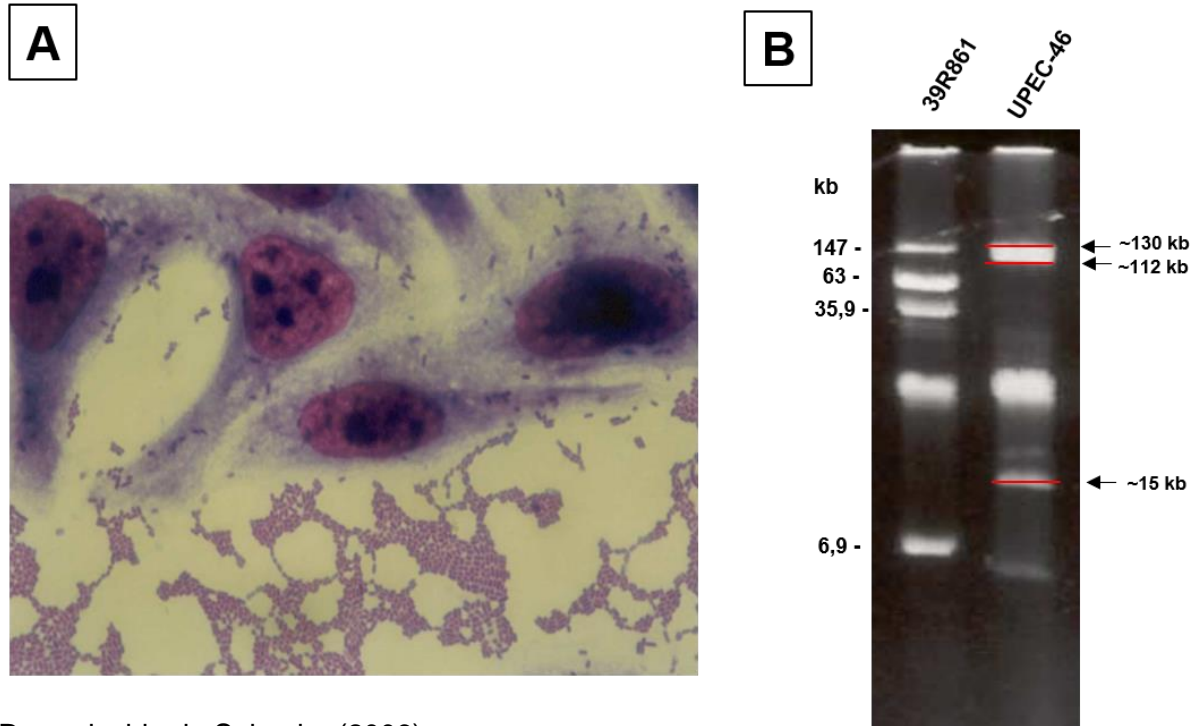
Considerando os aspectos analisados no tópico anterior, o grupo da Profa. Dra. Tânia A. T. Gomes (Disciplina de Microbiologia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP), iniciou na década de 1990 um estudo sobre a caracterização de cepas de UPEC isoladas de pacientes com ITU sintomática, de diferentes faixas etárias e de ambos os sexos, buscando características fenotípicas e genotípicas de EAEC (FALSETTI, 1998). Esse estudo foi posteriormente ampliado para a pesquisa de marcadores de virulência de outros patótipos de DEC, tais como EPEC, DAEC e EHEC (ABE et al., 2008).

Dentro dessa linha de pesquisa, Falsetti (1998) analisou marcadores de EAEC em 226 cepas de UPEC, identificando 14 cepas produtoras do padrão AA em células HeLa. Cinco dessas cepas hibridizaram com a sequência correspondente ao fragmento sonda CVD432, ou sonda EAEC, e ao *operon* que codifica AAF/I. Além disso, quatro dessas cepas foram positivas para a fímbria P, adesina bem caracterizada em UPEC (FALSETTI, 1998). Posteriormente, foi selecionada uma cepa dentre essas 14, com o objetivo de estudar com maiores detalhes as estruturas envolvidas na aderência dessa cepa (SALVADOR, 2006).

Dentre as 14 cepas, quatro foram descartadas pelo fato de produzirem destacamento celular no período de 3 h do ensaio de adesão, devido à produção de alfa-hemolisina (ABE et al., 2008; FALSETTI, 1998; SALVADOR, 2006). Das outras 10 cepas, apenas três foram negativas para a presença de genes associados a adesinas de DEC ou ExPEC e, dentre essas, apenas uma foi positiva para a presença de marcadores de virulência associados a EAEC (SALVADOR, 2006). Logo, analisando-se o conjunto de dados obtidos, elegeu-se a cepa UPEC-46 (sorogrupo O166), devido a diversidade de marcadores do patótipo EAEC (*aatA*, *aap*, *astA*, *pet* e *irp2*) e a ausência de sequências genéticas de adesinas relacionadas ao padrão AA (SALVADOR, 2006).

Inicialmente, o estudo mostrou que a cepa UPEC-46 apresentava resistência à tetraciclina e ao sulfazotrim, expressava a fímbria tipo 1 e produzia o padrão AA em células HeLa no ensaio de 6 h (**Figura 4A**). A análise do perfil plasmidial indicou a presença de pelo menos três plasmídios, sendo dois de alto peso molecular (~130 kb e ~112 kb) e um de baixo peso molecular (~15 kb) (**Figura 4B**) (SALVADOR, 2006).

Figura 4 – Padrão de adesão e perfil plasmidial da cepa UPEC-46



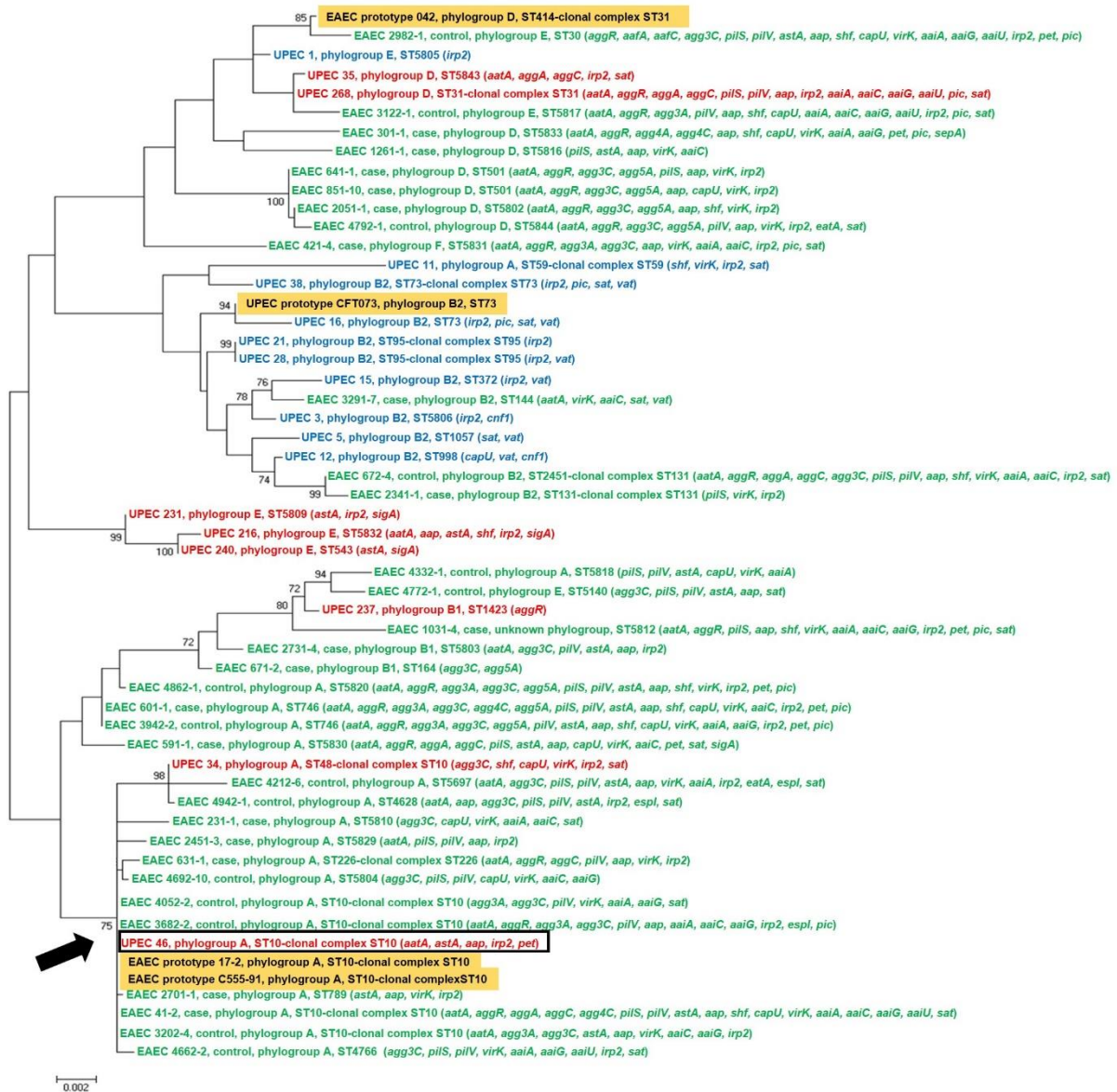
Reproduzido de Salvador (2006).

(A) Padrão de aderência agregativa apresentado pela cepa UPEC-46 em células HeLa após 6 h de interação a 37 °C, na presença de 2% de D-manose. Pode-se observar a presença de bactérias formando agregados aderidos na superfície da lamínula. A lamínula foi corada com May-Grünwald/Giemsa e observada em microscópio óptico comum. Aumento: 1.000 X. **(B)** Análise eletroforética do perfil plasmidial das cepas UPEC-46 e *E. coli* R861 (padrão de tamanho molecular plasmidial) em gel de agarose (0,7%). Estimativas de tamanhos moleculares em kb.

Posteriormente, os plasmídios da cepa UPEC-46 foram analisados quanto ao seu papel na resistência a antibióticos e no estabelecimento do padrão AA por meio de ensaios de conjugação. Os transconjugantes obtidos receberam apenas a banda de ~112 kb, ou essa banda em conjunto à banda de ~15 kb, sugerindo que os genes de resistência à tetraciclina e ao sulfazotrim estavam contidos no plasmídio de ~112 kb, o qual, no entanto, não estava relacionado ao estabelecimento do padrão AA (SALVADOR, 2006). Adicionalmente, uma biblioteca genômica foi construída na tentativa de identificar a adesina responsável pelo padrão AA na cepa UPEC-46. Embora, essa adesina não tenha sido totalmente caracterizada, Salvador (2006) demonstrou que seus determinantes genéticos devem estar localizados no plasmídio não conjugativo (~130 kb) ou no cromossomo. Além disso, os genes que codificam a dispersina (*aap*) e a seu transportador ABC (*aat*) não seriam essenciais para o estabelecimento desse fenótipo.

Recentemente, nosso grupo realizou um estudo pesquisando a presença de marcadores de ExPEC em cepas de EAEC isoladas de fezes de casos de diarreia e controles assintomáticos (NUNES et al., 2017). O objetivo desse estudo foi analisar as relações filogenéticas entre cepas de EAEC que apresentavam marcadores genéticos de ExPEC e cepas de UPEC com e sem marcadores genéticos de EAEC através da geração de um filograma com os dados das sequências dos genes *housekeeping* do MLST, conforme apresentado na **Figura 5**.

Figura 5 – Filograma e características genéticas de cepas EAEC e UPEC



Adaptado de Nunes et al. (2017).

Filograma construído por meio do método *maximum likelihood* utilizando *bootstrap* com 1.000 réplicas. Em preto e destacado em amarelo estão representadas as cepas protótipos; em verde as cepas EAEC classificadas como ExPEC pelo critério de Johnson et al. (2003); em azul as cepas UPEC sem a presença de marcadores de EAEC e em vermelho as cepas UPEC com marcadores de EAEC. A seta preta evidencia o *cluster* relacionado às cepas protótipos EAEC C555-91 e 17-2. A cepa UPEC-46 está destacada pela barra preta.

Conforme evidenciado pela seta no filograma, é interessante notar que este último grupamento onde a cepa UPEC-46 está presente foi constituído por cepas do filogruppo A e, em sua maioria, por cepas fecais isoladas de casos de diarreia e controles saudáveis, na qual a maioria pertenciam ao ST10. Juntamente com a cepa UPEC-46 estavam presentes as cepas EAEC 17-2 e C555-91. A cepa 17-2 (sorotipo O3:H2) é cepa protótipo da fímbria AAF/I, isolada de um caso de diarreia infantil

(NATARO et al., 1992), enquanto a cepa C555-91 (sorotipo O78:H10) é a cepa protótipo que causou um surto de ITU na Dinamarca (OLENSEN et al., 2012). Por fim, de acordo com Nunes et al (2017), a cepa UPEC-46 foi negativa para os genes de virulência usados para avaliar o potencial extraintestinal em cepas de *E. coli*: *papA* e *papC*, *sfa/foc*, *afa/dra*, *iutA* e *kpsMT II* (JOHNSON et al., 2003).

Tendo por base as características descritas anteriormente acerca da cepa UPEC-46, aliado ao desconhecimento da adesina que medeia a aderência agregativa dessa cepa, o presente estudo teve como foco uma análise mais detalhada das características genóticas e fenóticas dessa cepa, e consequentemente, a caracterização das adesinas envolvidas no fenótipo AA, com o intuito de uma melhor compreensão do seu potencial patogênico.

6 CONCLUSÕES

- I. A UPEC-46 apresentou importantes características fenotípicas e genotípicas associadas ao patotipo EAEC, mesmo tendo sido isolada de um quadro de ITU e carreando alguns genes de ExPEC;
- II. Análises filogenéticas detalhadas mostraram a estreita relação da UPEC-46 com cepas pertencentes ao patotipo EAEC atípica;
- III. O padrão AA produzido pela UPEC-46 é mediado pela adesina *aggregate forming pilus* (AFP), a qual desempenha importante papel na adesão a células humanas epiteliais intestinais e de bexiga, bem como na colonização intestinal e do trato urinário em modelos murinos;
- IV. A fímbria tipo 1 tem papel sinérgico com AFP nesses fenótipos da UPEC-46.

Dessa forma, conclui-se que a cepa UPEC-46 é uma *E. coli* híbrida patogênica (EAEC atípica/UPEC) que expressa a fímbria AFP e que essa adesina tem papel fundamental nos processos de adesão *in vitro* e de colonização intestinal e do trato urinário *in vivo*.

REFERÊNCIAS*

- ABE, C. M.; SALVADOR, F. A.; FALSETTI, I. N.; VIEIRA, M. A.; BLANCO, J.; BLANCO, J. E.; BLANCO, M.; MACHADO, A. M.; ELIAS, W. P.; HERNANDES, R. T.; GOMES, T. A. T. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains may carry virulence properties of diarrhoeagenic *E. coli*. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 52, p. 397-406, 2008.
- ABREU, A. G.; ABE, C. M.; NUNES, K. O.; MORAES, C. T.; CHAVEZ-DUEÑAS, L.; NAVARRO-GARCIA, F.; BARBOSA, A. S.; PIAZZA, R. M.; ELIAS, W. P. The serine protease Pic as a virulence factor of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. **Gut Microbes**, v. 7, p. 115-125, 2016.
- ABREU, A. G.; BARBOSA, A. S. How *Escherichia coli* circumvent complement-mediated killing. **Front Immunol**, v. 8, p. 452, 2017.
- ABREU, A. G.; BUERIS, V.; PORANGABA, T. M.; SIRCILI, M. P.; NAVARRO-GARCIA, F.; ELIAS, W. P. Autotransporter protein-encoding genes of diarrheagenic *Escherichia coli* are found in both typical and atypical enteropathogenic *E. coli* strains. **Appl Environ Microbiol**, v. 79, p. 411-414, 2013.
- ABREU, A. G.; FRAGA, T. R.; GRANADOS MARTÍNEZ, A. P.; KONDO, M. Y.; JULIANO, M. A.; JULIANO, L.; NAVARRO-GARCIA, F.; ISAAC, L.; BARBOSA, A. S.; ELIAS, W. P. The serine protease Pic from enteroaggregative *Escherichia coli* mediates immune evasion by the direct cleavage of complement proteins. **J Infect Dis**, v. 212, p. 106-115, 2015.
- AGUINIGA, L. M.; YAGGIE, R. E.; SCHAEFFER, A. J.; KLUMPP, D. J. Lipopolysaccharide domains modulate urovirulence. **Infect Immun**, v. 84, p. 3131-3140, 2016.
- AIJUKA, M.; SANTIAGO, A. E.; GIRÓN, J. A.; NATARO, J. P.; BUYS, E. M. Enteroaggregative *Escherichia coli* is the predominant diarrheagenic *E. coli* pathotype among irrigation water and food sources in South Africa. **Int J Food Microbiol**, v. 278, p. 44-51, 2018.
- ANDERSON, G. G.; PALERMO, J. J.; SCHILLING, J. D.; ROTH, R.; HEUSER, J.; HULTGREN, S. J. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. **Science**, v. 301, p. 105-107, 2003.
- ANDRADE, F. B.; ABREU, A. G.; NUNES, K. O.; GOMES, T. A. T.; PIAZZA, R. M. F.; ELIAS, W. P. Distribution of serine protease autotransporters of Enterobacteriaceae in typical and atypical enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infect Genet Evol**, v. 50, p. 83-86, 2017.

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2018. 68 p.

ANDRADE, F. B.; GOMES, T. A. T.; ELIAS, W. P. A sensitive and specific molecular tool for detection of both typical and atypical enteroaggregative *Escherichia coli*. **J Microbiol Methods**, v. 106, p. 16-18, 2014.

ANDRADE, F.B. **Interação da Serino Protease SepA de *Escherichia coli* enteroagregativa com células epiteliais *in vitro***. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

ANDRADE, J. A.; FREYMÜLLER, E.; FAGUNDES-NETO, U. Adherence of enteroaggregative *Escherichia coli* to the ileal and colonic mucosa: an *in vitro* study utilizing the scanning electron microscopy. **Arq Gastroenterol**, v. 48, p. 199-204, 2011.

ANDRADE, J. A.; FREYMÜLLER, E.; FAGUNDES-NETO, U. Pathophysiology of enteroaggregative *Escherichia coli* infection: an experimental model utilizing transmission electron microscopy. **Arq Gastroenterol**, v. 47, p. 306-312, 2010.

ANG, C. W.; BOUTS, A. H.; ROSSEN, J. W.; VAN DER KUIP, M.; VAN HEERDE, M.; BÖKENKAMP, A. Diarrhea, urosepsis and hemolytic uremic syndrome caused by the same heteropathogenic *Escherichia coli* strain. **Pediatr Infect Dis J**, v. 35, p. 1045-1047, 2016.

ANTÃO, E. M.; GLODDE, S.; LI, G.; SHARIFI, R.; HOMEIER, T.; LATURNUS, C.; DIEHL, I.; BETHE, A.; PHILIPP, H. C.; PREISINGER, R.; WIELER, L. H.; EWERS, C. The chicken as a natural model for extraintestinal infections caused by avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). **Microb Pathog**, v. 45, p. 361-369, 2008.

APPLEYARD, R. K. Segregation of new lysogenic types during growth of a doubly lysogenic strain derived from *Escherichia coli* K12. **Genetics**, v. 39, p. 440-452, 1954.

ARAI, L. R.; BARBOSA, A. V.; ANDRADE, J. R. C.; GOMES, T. A. T.; ASENSI, M. D.; AIRES, C. A. M.; CERQUEIRA, A. M. F. Zoonotic potential of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (aEPEC) isolated from puppies with diarrhoea in Brazil. **Vet Microbiol**, v. 227, p. 45-51, 2018.

ARAUJO, J. M.; TABARELLI, G. F.; ARANDA, K. R.; FABBRICOTTI, S. H.; FAGUNDES-NETO, U.; MENDES, C. M.; SCALETSKY, I. C. Typical enteroaggregative and atypical enteropathogenic types of *Escherichia coli* are the most prevalent diarrhea-associated pathotypes among Brazilian children. **J Clin Microbiol**, v. 45, p. 3396-3399, 2007.

ARNDT, D.; GRANT, J. R.; MARCU, A.; SAJED, T.; PON, A.; LIANG, Y.; WISHART, D. S. PHASTER: a better, faster version of the PHAST phage search tool. **Nucleic Acids Res**, v. 44, p. 16-21, 2016.

AUSUBEL, F. M.; BRENT, R.; KINGSTON, R. E.; MOORE, D. D.; SEIDMAN, J. G.; SMITH, J. A.; STRUHL, K. **Current Protocols in Molecular Biology**, New York: Wiley Interscience, 1987.

AVELINO, F.; SALDAÑA, Z.; ISLAM, S.; MONTEIRO-NETO, V.; DALL'AGNOL, M.; ESLAVA, C. A.; GIRÓN, J. A. The majority of enteroaggregative *Escherichia coli* strains produce the E. coli common pilus when adhering to cultured epithelial cells. **Int J Med Microbiol**, v. 300, p. 440-448, 2010.

BANGAR, R.; MAMATHA, B. Identification of enteroaggregative *Escherichia coli* in infants with acute diarrhea based on biofilm production in Manipal, south India. **Indian J Med Sci**, v. 62, p. 8-12, 2008.

BARBER, A. E.; NORTON, J. P.; WILES, T. J.; MULVEY, M. A. Strengths and limitations of model systems for the study of urinary tract infections and related pathologies. **Microbiol Mol Biol Rev**, v. 80, p. 351-367, 2016.

BARNHART, M. M.; CHAPMAN, M. R. Curli biogenesis and function. **Annu Rev Microbiol**, v. 60, p. 131-147, 2006.

BAUDRY, B.; SAVARINO, S. J.; VIAL, P.; KAPER, J. B.; LEVINE, M. M. A sensitive and specific DNA probe to identify enteroaggregative *Escherichia coli*, a recently discovered diarrheal pathogen. **J Infect Dis**, v. 161, p. 1249-1251, 1990.

BEGHAIN, J.; BRIDIER-NAHMIAS, A.; LE NAGARD, H.; DENAMUR, E.; CLERMONT, O. ClermonTyping: an easy-to-use and accurate *in silico* method for *Escherichia* genus strain phylotyping. **Microb Genom**, v. 4, e000192, 2018.

BELOIN, C.; ROUX, A.; GHIGO, J. M. *Escherichia coli* biofilms. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 322, p. 249-289, 2008.

BEN SALEM-BEN NEJMA, I.; HASSINE ZAAFRANE, M.; HASSINE, F.; SDIRI-LOULIZI, K.; BEN SAID, M.; AOUNI, M.; MZOUGHJI, R. Etiology of acute diarrhea in tunisian children with emphasis on diarrheagenic *Escherichia coli*: prevalence and identification of *E. coli* virulence markers. **Iran J Public Health**, v. 43, p. 947-960, 2014.

BERNIER, C.; GOUNON, P.; LE BOUGUÉNEC, C. Identification of an aggregative adhesion fimbria (AAF) type III-encoding operon in enteroaggregative *Escherichia coli* as a sensitive probe for detecting the AAF-encoding operon family. **Infect Immun**, v. 70, p. 4302-4311, 2002.

BEUTIN, L. The different hemolysins of *Escherichia coli*. **Med Microbiol Immunol**, v. 180, p. 167-182, 1991.

BHAKDI, S.; MARTIN, E. Superoxide generation by human neutrophils induced by low doses of *Escherichia coli* hemolysin. **Infect Immun**, v. 59, p. 2955-2962, 1991.

BIAN, Z.; BRAUNER, A.; LI, Y.; NORMARK, S. Expression of and cytokine activation by *Escherichia coli* curli fibers in human sepsis. **J Infect Dis**, v. 181, p. 602-612, 2000.

BIELASZEWSKA, M.; MELLMANN, A.; ZHANG, W.; KÖCK, R.; FRUTH, A.; BAUWENS, A.; PETERS, G.; KARCH, H. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. **Lancet Infect Dis**, v. 11, p. 671-676, 2011.

BIELASZEWSKA, M.; SCHILLER, R.; LAMMERS, L.; BAUWENS, A.; FRUTH, A.; MIDDENDORF, B.; SCHMIDT, M. A.; TARR, P. I.; DOBRINDT, U.; KARCH, H.; MELLMANN, A. Heteropathogenic virulence and phylogeny reveal phased pathogenic metamorphosis in *Escherichia coli* O2:H6. **EMBO Mol Med**, v. 6, p. 347-357, 2014.

BIEN, J.; SOKOLOVA, O.; BOZKO, P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. **Int J Nephrol**, v. 2012, p. 681473, 2012.

BINNS, M. M.; DAVIES, D. L.; HARDY, K. G. Cloned fragments of the plasmid ColV,I-K94 specifying virulence and serum resistance. **Nature**, v. 279, p. 778-781, 1979.

BIRAN, D.; ROSENSHINE, I.; RON, E. Z. *Escherichia coli* O-antigen capsule (group 4) is essential for serum resistance. **Res Microbiol**, v. 171, p. 99-101, 2020.

BOISEN, N.; HANSEN, A. M.; MELTON-CELSA, A. R.; ZANGARI, T.; MORTENSEN, N. P.; KAPER, J. B.; O'BRIEN, A. D.; NATARO, J. P. The presence of the pAA plasmid in the German O104:H4 Shiga toxin type 2a (Stx2a)-producing enteroaggregative *Escherichia coli* strain promotes the translocation of Stx2a across an epithelial cell monolayer. **J Infect Dis**, v. 210, p. 1909-1919, 2014.

BOISEN, N.; STRUVE, C.; SCHEUTZ, F.; KROGFELT, K. A.; NATARO, J. P. New adhesin of enteroaggregative *Escherichia coli* related to the Afa/Dr/AAF family. **Infect Immun**, v. 76, p. 3281-3292, 2008.

BOISEN, N.; ØSTERLUND, M. T.; JOENSEN, K. G.; SANTIAGO, A. E.; MANDOMANDO, I.; CRAVIOTO, A.; CHATTAWAY, M. A.; GONYAR, L. A.; OVERBALLE-PETERSEN, S.; STINE, O. C.; RASKO, D. A.; SCHEUTZ, F.; NATARO, J. P. Redefining enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC): genomic characterization of epidemiological EAEC strains. **PLoS Negl Trop Dis**, v.14, p. e0008613, 2020.

BOLL, E. J.; STRUVE, C.; BOISEN, N.; OLESEN, B.; STAHLHUT, S. G.; KROGFELT, K. A. Role of enteroaggregative *Escherichia coli* virulence factors in uropathogenesis. **Infect Immun**, v. 81, p. 1164-1171, 2013.

BOOP, C. A.; BRENNER, F. W.; WELLS, J. G.; STROCKBINE, N. A.; FIELDS, P. I. *Escherichia*, *Shigella* and *Salmonella*. In: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. (Ed.). **Manual of clinical microbiology**. 8th ed. Washington, D. C.: ASM Press, 2003. cap. 42, v. 1, p. 654-700.

BRAGA, R. L. L.; PEREIRA, A.; SANTOS, P.; FREITAS-ALMEIDA, A. C.; ROSA, A. *Ex vivo* model of rabbit intestinal epithelium applied to the study of colonization by enteroaggregative *Escherichia coli*. **Arq Gastroenterol**, v. 54, p. 130-134, 2017.

BUERIS, V.; SIRCILI, M. P.; TADDEI, C. R.; DOS SANTOS, M. F.; FRANZOLIN, M. R.; MARTINEZ, M. B.; FERRER, S. R.; BARRETO, M. L.; TRABULSI, L. R. Detection of diarrheagenic *Escherichia coli* from children with and without diarrhea in Salvador, Bahia, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 839-844, 2007.

BURGOS, T. N. ***Escherichia coli* enteroagregativa em pacientes HIV positivos com diarréia no norte do Paraná – Brasil**. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Departamento de Microbiologia, Centro de Ciências Biológicas - Universidade Estadual de Londrina, Paraná, 2017.

BÂRZU, S.; BENJELLOUN-TOUIMI, Z.; PHALIPON, A.; SANSONETTI, P.; PARSOT, C. Functional analysis of the *Shigella flexneri* IpaC invasin by insertional mutagenesis. **Infect Immun**, v. 65, p. 1599-1605, 1997.

BÄCKHED, F.; ALSÉN, B.; ROCHE, N.; ANGSTRÖM, J.; VON EULER, A.; BREIMER, M. E.; WESTERLUND-WIKSTRÖM, B.; TENEBERG, S.; RICHTER-DAHLFORS, A. Identification of target tissue glycosphingolipid receptors for uropathogenic, F1C-fimbriated *Escherichia coli* and its role in mucosal inflammation. **J Biol Chem**, v. 277, p. 18198-18205, 2002.

CAMACHO, C.; COULOURIS, G.; AVAGYAN, V.; MA, N.; PAPADOPOULOS, J.; BEALER, K.; MADDEN, T. L. BLAST+: architecture and applications. **BMC Bioinformatics**, v. 10, p. 421, 2009.

CAMPOS, A. C. C.; ANDRADE, N. L.; FERDOUS, M.; CHLEBOWICZ, M. A.; SANTOS, C. C.; CORREAL, J.; LO TEN FOE, J. R.; ROSA, A.; DAMASCO, P. V.; FRIEDRICH, A. W.; ROSSEN, J. Comprehensive molecular characterization of *Escherichia coli* isolates from urine samples of hospitalized patients in Rio de Janeiro, Brazil. **Front Microbiol**, v. 9, p. 243, 2018.

CARATTOLI, A.; ZANKARI, E.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, A.; VOLDBY LARSEN, M.; LUND, O.; VILLA, L.; MØLLER AARESTRUP, F.; HASMAN, H. *In silico* detection and typing of plasmids using PlasmidFinder and plasmid multilocus sequence typing. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 58, p. 3895-3903, 2014.

CARVER, T.; THOMSON, N.; BLEASBY, A.; BERRIMAN, M.; PARKHILL, J. DNAPlotter: circular and linear interactive genome visualization. **Bioinformatics**, v. 25, p. 119-120, 2009.

CASCALES, E.; BUCHANAN, S. K.; DUCHÉ, D.; KLEANTHOUS, C.; LLOUBÈS, R.; POSTLE, K.; RILEY, M.; SLATIN, S.; CAVARD, D. Colicin biology. **Microbiol Mol Biol Rev**, v. 71, p. 158-229, 2007.

CASTONGUAY, M. H.; VAN DER SCHAAF, S.; KOESTER, W.; KROONEMAN, J.; VAN DER MEER, W.; HARMSSEN, H.; LANDINI, P. Biofilm formation by *Escherichia*

coli is stimulated by synergistic interactions and co-adhesion mechanisms with adherence-proficient bacteria. **Res Microbiol**, v. 157, p. 471-478, 2006.

CHANG, A. C.; COHEN, S. N. Construction and characterization of amplifiable multicopy DNA cloning vehicles derived from the P15A cryptic miniplasmid. **J Bacteriol**, v. 134, p. 1141-1156, 1978.

CHAUDHURI, R. R.; HENDERSON, I. R. The evolution of the *Escherichia coli* phylogeny. **Infect Genet Evol**, v. 12, p. 214-226, 2012.

CHAUDHURI, R. R.; SEBAIHIA, M.; HOBMAN, J. L.; WEBBER, M. A.; LEYTON, D. L.; GOLDBERG, M. D.; CUNNINGHAM, A. F.; SCOTT-TUCKER, A.; FERGUSON, P. R.; THOMAS, C. M.; FRANKEL, G.; TANG, C. M.; DUDLEY, E. G.; ROBERTS, I. S.; RASKO, D. A.; PALLEN, M. J.; PARKHILL, J.; NATARO, J. P.; THOMSON, N. R.; HENDERSON, I. R. Complete genome sequence and comparative metabolic profiling of the prototypical enteroaggregative *Escherichia coli* strain 042. **PLoS One**, v. 5, p. e8801, 2010.

CHEVALLET, M.; LUCHE, S.; RABILLOUD, T. Silver staining of proteins in polyacrylamide gels. **Nat Protoc**, v. 1, p. 1852-1858, 2006.

CLEMENTS, A.; YOUNG, J. C.; CONSTANTINOU, N.; FRANKEL, G. Infection strategies of enteric pathogenic *Escherichia coli*. **Gut Microbes**, v. 3, p. 71-87, 2012.

CLERMONT, O.; BONACORSI, S.; BINGEN, E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. **Appl Environ Microbiol**, v. 66, p. 4555-4558, 2000.

CLERMONT, O.; CHRISTENSON, J. K.; DENAMUR, E.; GORDON, D. M. The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups. **Environ Microbiol Rep**, v. 5, p. 58-65, 2013.

CLERMONT, O.; DIXIT, O.; VANGCHHIA, B.; CONDAMINE, B.; DION, S.; BRIDIER-NAHMIAS, A.; DENAMUR, E.; GORDON, D. Characterization and rapid identification of phylogroup G in *Escherichia coli*, a lineage with high virulence and antibiotic resistance potential. **Environ Microbiol**, v. 21, p. 3107-3117, 2019.

COBELJIĆ, M.; MILJKOVIĆ-SELIMOVIĆ, B.; PAUNOVIĆ-TODOSIJEVIĆ, D.; VELICKOVIĆ, Z.; LEPSANOVIĆ, Z.; ZEC, N.; SAVIĆ, D.; ILIĆ, R.; KONSTANTINOVIĆ, S.; JOVANOVIĆ, B.; KOSTIĆ, V. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with an outbreak of diarrhoea in a neonatal nursery ward. **Epidemiol Infect**, v. 117, p. 11-16, 1996.

COGGON, C. F.; JIANG, A.; GOH, K.; HENDERSON, I. R.; SCHEMBRI, M. A.; WELLS, T. J. A novel method of serum resistance by *Escherichia coli* that causes urosepsis. **mBio**, v. 9, p. e00920-18, 2018.

CORDEIRO, M. A.; WERLE, C. H.; MILANEZ, G. P.; YANO, T. Curli fimbria: an *Escherichia coli* adhesin associated with human cystitis. **Braz J Microbiol**, v. 47, p. 414-416, 2016.

CRAVIOTO, A.; GROSS, R. J.; SCOTLAND, S. M.; ROWE, B. An adhesive factor in strains of *Escherichia coli* belonging to the traditional infantile enteropathogenic serotypes. **Curr. Microbiol.**, v. 3, p. 95-99, 1979.

CROUCHER, N. J.; PAGE, A. J.; CONNOR, T. R.; DELANEY, A. J.; KEANE, J. A.; BENTLEY, S. D.; PARKHILL, J.; HARRIS, S. R. Rapid phylogenetic analysis of large samples of recombinant bacterial whole genome sequences using Gubbins. **Nucleic Acids Res**, v. 43, p. e15, 2015.

CROXEN, M. A.; FINLAY, B. B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, p. 26-38, 2010.

CROXEN, M. A.; LAW, R. J.; SCHOLZ, R.; KEENEY, K. M.; WLODARSKA, M.; FINLAY, B. B. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. **Clin Microbiol Rev**, v. 26, p. 822-880, 2013.

CZECZULIN, J. R.; BALEPUR, S.; HICKS, S.; PHILLIPS, A.; HALL, R.; KOTHARY, M. H.; NAVARRO-GARCIA, F.; NATARO, J. P. Aggregative adherence fimbria II, a second fimbrial antigen mediating aggregative adherence in enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 65, p. 4135-4145, 1997.

DA SILVA, C. R.; SANCHES, M. S.; MACEDO, K. H.; DAMBROZIO, A.; DA ROCHA, S.; NAVARRO, A.; PELAYO, J. S. Molecular and phenotypic characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from groundwater in rural areas in southern Brazil. **J Water Health**, v. 17, p. 597-608, 2019.

DALE, A. P.; WOODFORD, N. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC): Disease, carriage and clones. **J Infect**, v. 71, p. 615-626, 2015.

DATSENKO, K. A.; WANNER, B. L. One-step inactivation of chromosomal genes in *Escherichia coli* K-12 using PCR products. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 97, p. 6640-6645, 2000.

DE LUNA, M.; SCOTT-TUCKER, A.; DESVAUX, M.; FERGUSON, P.; MORIN, N. P.; DUDLEY, E. G.; TURNER, S.; NATARO, J. P.; OWEN, P.; HENDERSON, I. R. The *Escherichia coli* biofilm-promoting protein Antigen 43 does not contribute to intestinal colonization. **FEMS Microbiol Lett**, v. 284, p. 237-246, 2008.

DESROCHES, M.; CLERMONT, O.; LAFEUILLADE, B.; RODRIGUEZ, C.; DARTY, M.; ROYER, G.; BOUVET, O.; OUNNOUGHENE, N.; NOIZAT-PIRENNE, F.; DENAMUR, E.; DECOUSSER, J. W. Genotypic and phenotypic characteristics of *Escherichia coli* involved in transfusion-transmitted bacterial infections: implications for preventive strategies. **Transfusion**, v. 58, p. 1940-1950, 2018.

DIAS, R. C. B.; DOS SANTOS, B. C.; DOS SANTOS, L. F.; VIEIRA, M. A.; YAMATOOGI, R. S.; MONDELLI, A. L.; SADATSUNE, T.; SFORCIN, J. M.; GOMES, T. A.; HERNANDES, R. T. Diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes investigation revealed atypical enteropathogenic *E. coli* as putative emerging diarrheal agents in children living in Botucatu, São Paulo State, Brazil. **APMIS**, v. 124, p. 299-308, 2016.

DIAS, R. C. B.; TANABE, R. H. S.; VIEIRA, M. A.; CERGOLE-NOVELLA, M. C.; DOS SANTOS, L. F.; GOMES, T. A. T.; ELIAS, W. P.; HERNANDES, R. T. Analysis of the virulence profile and phenotypic features of typical and atypical enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) isolated from diarrheal patients in Brazil. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 22, p.144, 2020.

DOBRINDT, U.; HOCHHUT, B.; HENTSCHEL, U.; HACKER, J. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. **Nat Rev Microbiol**, v. 2, p. 414-424, 2004.

DONNENBERG, M. S.; GIRÓN, J. A.; NATARO, J. P.; KAPER, J. B. A plasmid-encoded type IV fimbrial gene of enteropathogenic *Escherichia coli* associated with localized adherence. **Mol Microbiol**, v. 6, p. 3427-3437, 1992.

DUDLEY, E. G.; THOMSON, N. R.; PARKHILL, J.; MORIN, N. P.; NATARO, J. P. Proteomic and microarray characterization of the AggR regulon identifies a *pheU* pathogenicity island in enteroaggregative *Escherichia coli*. **Mol Microbiol**, v. 61, p. 1267-1282, 2006.

DUPONT, A.; SOMMER, F.; ZHANG, K.; REPNIK, U.; BASIC, M.; BLEICH, A.; KÜHNEL, M.; BÄCKHED, F.; LITVAK, Y.; FULDE, M.; ROSENSHINE, I.; HORNEF, M. W. Age-dependent susceptibility to enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) infection in mice. **PLoS Pathog**, v. 12, p. e1005616, 2016.

DUTTA, P. R.; CAPPELLO, R.; NAVARRO-GARCÍA, F.; NATARO, J. P. Functional comparison of serine protease autotransporters of enterobacteriaceae. **Infect Immun**, v. 70, p. 7105-7113, 2002.

ELIAS, W. P.; UBER, A. P.; TOMITA, S. K.; TRABULSI, L. R.; GOMES, T. A. Combinations of putative virulence markers in typical and variant enteroaggregative *Escherichia coli* strains from children with and without diarrhoea. **Epidemiol Infect**, v. 129, p. 49-55, 2002.

ELLIOTT, S. J.; KAPER, J. B. Role of type 1 fimbriae in EPEC infections. **Microb Pathog**, v. 23, p. 113-118, 1997.

ELLIOTT, S. J.; SRINIVAS, S.; ALBERT, M. J.; ALAM, K.; ROBINS-BROWNE, R. M.; GUNZBURG, S. T.; MEE, B. J.; CHANG, B. J. Characterization of the roles of hemolysin and other toxins in enteropathy caused by alpha-hemolytic *Escherichia coli* linked to human diarrhea. **Infect Immun**, v. 66, p. 2040-2051, 1998.

ERMERT, L.; ROUSSEAU, S.; SCHÜTTE, H.; BIRKEMEYER, R. G.; GRIMMINGER, F.; BHAKDI, S.; DUNCKER, H. R.; SEEGER, W. Induction of severe vascular leakage by low doses of *Escherichia coli* hemolysin in perfused rabbit lungs. **Lab Invest**, v. 66, p. 362-369, 1992.

ESLAVA, C.; NAVARRO-GARCÍA, F.; CZECZULIN, J. R.; HENDERSON, I. R.; CRAVIOTO, A.; NATARO, J. P. Pet, an autotransporter enterotoxin from enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 66, p. 3155-3163, 1998.

ESTRADA-GARCIA, T.; NAVARRO-GARCIA, F. Enteroaggregative *Escherichia coli* pathotype: a genetically heterogeneous emerging foodborne enteropathogen. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 66, p. 281-298, 2012.

ETO, D. S.; JONES, T. A.; SUNDSBAK, J. L.; MULVEY, M. A. Integrin-mediated host cell invasion by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. **PLoS Pathog**, v. 3, p. e100, 2007.

EWING, W. H. **Edwards and Ewing's Identification of Enterobacteriaceae**. 4th ed. New York: Elsevier; 1986.

FALSETTI, I.N. **Identificação de características fenotípicas e genotípicas de *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC) em amostras de *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC)**. Dissertação (Mestrado em Microbiologia e Imunologia) - Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1998.

FARFAN, M. J.; INMAN, K. G.; NATARO, J. P. The major pilin subunit of the AAF/II fimbriae from enteroaggregative *Escherichia coli* mediates binding to extracellular matrix proteins. **Infect Immun**, v. 76, p. 4378-4384, 2008.

FLAMENT-SIMON, S. C.; NICOLAS-CHANOINE, M. H.; GARCÍA, V.; DUPRILOT, M.; MAYER, N.; ALONSO, M. P.; GARCÍA-MENIÑO, I.; BLANCO, J. E.; BLANCO, M.; BLANCO, J. Clonal structure, virulence factor-encoding genes and antibiotic resistance of antibiotics. **Antibiotics (Basel)**, v. 9, p. 161, 2020.

FLORES-MIRELES, A. L.; WALKER, J. N.; CAPARON, M.; HULTGREN, S. J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nat Rev Microbiol**, v. 13, p. 269-284, 2015.

FORSYTH, V. S.; ARMBRUSTER, C. E.; SMITH, S. N.; PIRANI, A.; SPRINGMAN, A. C.; WALTERS, M. S.; NIELUBOWICZ, G. R.; HIMPSL, S. D.; SNITKIN, E. S.; MOBLEY, H. Rapid growth of uropathogenic *Escherichia coli* during human urinary tract infection. **mBio**, v. 9, p. e00186-18, 2018.

FOXMAN, B.; BROWN, P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. **Infect Dis Clin North Am**, v. 17, p. 227-241, 2003.

FOXMAN, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. **Am J Med**, v. 113 Suppl 1A, p. 5S-13S, 2002.

FOXMAN, B. The epidemiology of urinary tract infection. **Nat Rev Urol**, v. 7, p. 653-660, 2010.

FREIRE, C. A.; SANTOS, A.; PIGNATARI, A. C.; SILVA, R. M.; ELIAS, W. P. Serine protease autotransporters of Enterobacteriaceae (SPATEs) are largely distributed among *Escherichia coli* isolated from the bloodstream. **Braz J Microbiol**, v. 51, p. 447-454, 2020.

FUJIYAMA, R.; NISHI, J.; IMUTA, N.; TOKUDA, K.; MANAGO, K.; KAWANO, Y. The *shf* gene of a *Shigella flexneri* homologue on the virulent plasmid pAA2 of enteroaggregative *Escherichia coli* 042 is required for firm biofilm formation. **Curr Microbiol**, v. 56, p. 474-480, 2008.

GARCIA, E. C.; BRUMBAUGH, A. R.; MOBLEY, H. L. Redundancy and specificity of *Escherichia coli* iron acquisition systems during urinary tract infection. **Infect Immun**, v. 79, p. 1225-1235, 2011.

GARNETT, J. A.; MARTÍNEZ-SANTOS, V. I.; SALDAÑA, Z.; PAPE, T.; HAWTHORNE, W.; CHAN, J.; SIMPSON, P. J.; COTA, E.; PUENTE, J. L.; GIRÓN, J. A.; MATTHEWS, S. Structural insights into the biogenesis and biofilm formation by the *Escherichia coli* common pilus. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 109, p. 3950-3955, 2012.

GARÉNAUX, A.; CAZA, M.; DOZOIS, C. M. The Ins and Outs of siderophore mediated iron uptake by extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli*. **Vet Microbiol**, v. 153, p. 89-98, 2011.

GERSTEL, U.; RÖMLING, U. Oxygen tension and nutrient starvation are major signals that regulate *agfD* promoter activity and expression of the multicellular morphotype in *Salmonella typhimurium*. **Environ Microbiol**, v. 3, p. 638-648, 2001.

GIRÓN, J. A.; HO, A. S.; SCHOOLNIK, G. K. An inducible bundle-forming pilus of enteropathogenic *Escherichia coli*. **Science**, v. 254, p. 710-713, 1991.

GOMES, T. A. T.; ELIAS, W. P.; SCALETSKY, I. C.; GUTH, B. E.; RODRIGUES, J. F.; PIAZZA, R. M.; FERREIRA, L. C.; MARTINEZ, M. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Braz J Microbiol**, v. 47 Suppl 1, p. 3-30, 2016.

GOMEZ, H. F.; MATHEWSON, J. J.; JOHNSON, P. C.; DUPONT, H. L. Intestinal immune response of volunteers ingesting a strain of enteroadherent (HEp-2 cell-adherent) *Escherichia coli*. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 2, p. 10-13, 1995.

GONÇALVES, L. F.; DE OLIVEIRA MARTINS-JÚNIOR, P.; DE MELO, A.; DA SILVA, R.; DE PAULO MARTINS, V.; PITONDO-SILVA, A.; DE CAMPOS, T. A. Multidrug resistance dissemination by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in the Central-Western Region, Brazil. **J Glob Antimicrob Resist**, v. 6, p. 1-4, 2016.

GORDON, D. M.; CLERMONT, O.; TOLLEY, H.; DENAMUR, E. Assigning *Escherichia coli* strains to phylogenetic groups: multi-locus sequence typing versus the PCR triplex method. **Environ Microbiol**, v. 10, p. 2484-2496, 2008.

GUERRANT, R. L.; ORIÁ, R. B.; MOORE, S. R.; ORIÁ, M. O.; LIMA, A. A. Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. **Nutr Rev**, v. 66, p. 487-505, 2008.

GUIRAL, E.; PONS, M. J.; VUBIL, D.; MARÍ-ALMIRALL, M.; SIGAÚQUE, B.; SOTO, S. M.; ALONSO, P. L.; RUIZ, J.; VILA, J.; MANDOMANDO, I. Epidemiology and

molecular characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates harboring blaCTX-M group 1 extended-spectrum β -lactamases causing bacteremia and urinary tract infection in Manhiça, Mozambique. **Infect Drug Resist**, v. 11, p. 927-936, 2018.

GUREVICH, A.; SAVELIEV, V.; VYAHHI, N.; TESLER, G. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. **Bioinformatics**, v. 29, p. 1072-1075, 2013.

GYGI, D.; RAHMAN, M. M.; LAI, H. C.; CARLSON, R.; GUARD-PETTER, J.; HUGHES, C. A cell-surface polysaccharide that facilitates rapid population migration by differentiated swarm cells of *Proteus mirabilis*. **Mol Microbiol**, v. 17, p. 1167-1175, 1995.

HADJIFRANGISKOU, M.; GU, A. P.; PINKNER, J. S.; KOSTAKIOTI, M.; ZHANG, E. W.; GREENE, S. E.; HULTGREN, S. J. Transposon mutagenesis identifies uropathogenic *Escherichia coli* biofilm factors. **J Bacteriol**, v. 194, p. 6195-6205, 2012.

HAGAN, E. C.; LLOYD, A. L.; RASKO, D. A.; FAERBER, G. J.; MOBLEY, H. L. *Escherichia coli* global gene expression in urine from women with urinary tract infection. **PLoS Pathog**, v. 6, p. e1001187, 2010.

HAGAN, E. C.; MOBLEY, H. L. Haem acquisition is facilitated by a novel receptor Hma and required by uropathogenic *Escherichia coli* for kidney infection. **Mol Microbiol**, v. 71, p. 79-91, 2009.

HANNAN, T. J.; TOTSIKA, M.; MANSFIELD, K. J.; MOORE, K. H.; SCHEMBRI, M. A.; HULTGREN, S. J. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. **FEMS Microbiol Rev**, v. 36, p. 616-648, 2012.

HARADA, T.; HIROI, M.; KAWAMORI, F.; FURUSAWA, A.; OHATA, K.; SUGIYAMA, K.; MASUDA, T. A food poisoning diarrhea outbreak caused by enteroaggregative *Escherichia coli* serogroup O126:H27 in Shizuoka, Japan. **Jpn J Infect Dis**, v. 60, p. 154-155, 2007.

HARRINGTON, S. M.; DUDLEY, E. G.; NATARO, J. P. Pathogenesis of enteroaggregative *Escherichia coli* infection. **FEMS Microbiol Lett**, v. 254, p. 12-18, 2006.

HARRINGTON, S. M.; SHEIKH, J.; HENDERSON, I. R.; RUIZ-PEREZ, F.; COHEN, P. S.; NATARO, J. P. The Pic protease of enteroaggregative *Escherichia coli* promotes intestinal colonization and growth in the presence of mucin. **Infect Immun**, v. 77, p. 2465-2473, 2009.

HARRINGTON, S. M.; STRAUMAN, M. C.; ABE, C. M.; NATARO, J. P. Aggregative adherence fimbriae contribute to the inflammatory response of epithelial cells infected with enteroaggregative *Escherichia coli*. **Cell Microbiol**, v. 7, p. 1565-1578, 2005.

HARSHEY, R. M. Bacterial motility on a surface: many ways to a common goal. **Annu Rev Microbiol**, v. 57, p. 249-273, 2003.

HEBBELSTRUP JENSEN, B.; OLSEN, K. E.; STRUVE, C.; KROGFELT, K. A.; PETERSEN, A. M. Epidemiology and clinical manifestations of enteroaggregative *Escherichia coli*. **Clin Microbiol Rev**, v. 27, p. 614-630, 2014.

HENDERSON, I. R.; CZECZULIN, J.; ESLAVA, C.; NORIEGA, F.; NATARO, J. P. Characterization of pic, a secreted protease of *Shigella flexneri* and enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 67, p. 5587-5596, 1999a.

HENDERSON, I. R.; HICKS, S.; NAVARRO-GARCIA, F.; ELIAS, W. P.; PHILIPS, A. D.; NATARO, J. P. Involvement of the enteroaggregative *Escherichia coli* plasmid-encoded toxin in causing human intestinal damage. **Infect Immun**, v. 67, p. 5338-5344, 1999b.

HERTZ, F. B.; NIELSEN, J. B.; SCHØNNING, K.; LITTAUER, P.; KNUDSEN, J. D.; LØBNER-OLESEN, A.; FRIMODT-MØLLER, N. Population structure of drug-susceptible,-resistant and ESBL-producing *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract. **BMC Microbiol**, v. 16, p. 63, 2016.

HERZOG, K.; ENGELER DUSEL, J.; HUGENTOBLER, M.; BEUTIN, L.; SÄGESSER, G.; STEPHAN, R.; HÄCHLER, H.; NÜESCH-INDERBINEN, M. Diarrheagenic enteroaggregative *Escherichia coli* causing urinary tract infection and bacteremia leading to sepsis. **Infection**, v. 42, p. 441-444, 2014.

HICKS, S.; CANDY, D. C.; PHILLIPS, A. D. Adhesion of enteroaggregative *Escherichia coli* to pediatric intestinal mucosa *in vitro*. **Infect Immun**, v. 64, p. 4751-4760, 1996.

HUANG, D. B.; JIANG, Z. D.; DUPONT, H. L. Association of virulence factor-positive and -negative enteroaggregative *Escherichia coli* and occurrence of clinical illness in travelers from the United States to Mexico. **Am J Trop Med Hyg**, v. 69, p. 506-508, 2003.

HUANG, D. B.; MOHAMED, J. A.; NATARO, J. P.; DUPONT, H. L.; JIANG, Z. D.; OKHUUSEN, P. C. Virulence characteristics and the molecular epidemiology of enteroaggregative *Escherichia coli* isolates from travellers to developing countries. **J Med Microbiol**, v. 56, p. 1386-1392, 2007.

HUANG, D. B.; NATARO, J. P.; DUPONT, H. L.; KAMAT, P. P.; MHATRE, A. D.; OKHUUSEN, P. C.; CHIANG, T. Enteroaggregative *Escherichia coli* is a cause of acute diarrheal illness: a meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 43, p. 556-563, 2006.

HUGHES, C.; PHILLIPS, R.; ROBERTS, A. P. Serum resistance among *Escherichia coli* strains causing urinary tract infection in relation to O type and the carriage of hemolysin, colicin, and antibiotic resistance determinants. **Infect Immun**, v. 35, p. 270-275, 1982.

HULL, R. A.; GILL, R. E.; HSU, P.; MINSHEW, B. H.; FALKOW, S. Construction and expression of recombinant plasmids encoding type 1 or D-mannose-resistant pili from

a urinary tract infection *Escherichia coli* isolate. **Infect Immun**, v. 33, p. 933-938, 1981.

HULTGREN, S. J.; LINDBERG, F.; MAGNUSSON, G.; KIHLEBERG, J.; TENNENT, J. M.; NORMARK, S. The PapG adhesin of uropathogenic *Escherichia coli* contains separate regions for receptor binding and for the incorporation into the pilus. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 86, p. 4357-4361, 1989.

HUNG, C.; MARSCHALL, J.; BURNHAM, C. A.; BYUN, A. S.; HENDERSON, J. P. The bacterial amyloid curli is associated with urinary source bloodstream infection. **PLoS One**, v. 9, p. e86009, 2014.

HUNG, C. S.; DODSON, K. W.; HULTGREN, S. J. A murine model of urinary tract infection. **Nat Protoc**, v. 4, p. 1230-1243, 2009.

HVIDBERG, H.; STRUVE, C.; KROGFELT, K. A.; CHRISTENSEN, N.; RASMUSSEN, S. N.; FRIMODT-MØLLER, N. Development of a long-term ascending urinary tract infection mouse model for antibiotic treatment studies. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 44, p. 156-163, 2000.

HØIBY, N.; CIOFU, O.; JOHANSEN, H. K.; SONG, Z. J.; MOSER, C.; JENSEN, P. Ø.; MOLIN, S.; GIVSKOV, M.; TOLKER-NIELSEN, T.; BJARNSHOLT, T. The clinical impact of bacterial biofilms. **Int J Oral Sci**, v. 3, p. 55-65, 2011.

IKUMAPAYI, U. N.; BOISEN, N.; HOSSAIN, M. J.; BETTS, M.; LAMIN, M.; SAHA, D.; KWAMBANA-ADAMS, B.; DIONE, M.; ADEGBOLA, R. A.; ROCA, A.; NATARO, J. P.; ANTONIO, M. Identification of subsets of enteroaggregative *Escherichia coli* associated with diarrheal disease among under 5 years of age children from rural Gambia. **Am J Trop Med Hyg**, v. 97, p. 997-1004, 2017.

ITOH, Y.; NAGANO, I.; KUNISHIMA, M.; EZAKI, T. Laboratory investigation of enteroaggregative *Escherichia coli* O untypeable:H10 associated with a massive outbreak of gastrointestinal illness. **J Clin Microbiol**, v. 35, p. 2546-2550, 1997.

JENKINS, C.; CHART, H.; WILLSHAW, G. A.; CHEASTY, T.; TOMPKINS, D. S. Association of putative pathogenicity genes with adherence characteristics and fimbrial genotypes in typical enteroaggregative *Escherichia coli* from patients with and without diarrhoea in the United Kingdom. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 26, p. 901-906, 2007.

JOENSEN, K. G.; TETZSCHNER, A. M.; IGUCHI, A.; AARESTRUP, F. M.; SCHEUTZ, F. Rapid and easy *in silico* serotyping of *Escherichia coli* isolates by use of whole-genome sequencing data. **J Clin Microbiol**, v. 53, p. 2410-2426, 2015.

JOHNSEN, N.; HAMILTON, A.; GREVE, A. S.; CHRISTENSEN, M. G.; THERKILDSSEN, J. R.; WEHMÖLLER, J.; SKALS, M.; PRAETORIUS, H. A. α -Haemolysin production, as a single factor, causes fulminant sepsis in a model of *Escherichia coli*-induced bacteraemia. **Cell Microbiol**, v. 21, p. e13017, 2019.

- JOHNSON, J. R.; KUSKOWSKI, M. A.; GAJEWSKI, A.; SOTO, S.; HORCAJADA, J. P.; JIMENEZ DE ANTA, M. T.; VILA, J. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. **J Infect Dis**, v. 191, p. 46-50, 2005.
- JOHNSON, J. R.; KUSKOWSKI, M. A.; OWENS, K.; GAJEWSKI, A.; WINOKUR, P. L. Phylogenetic origin and virulence genotype in relation to resistance to fluoroquinolones and/or extended-spectrum cephalosporins and cephamycins among *Escherichia coli* isolates from animals and humans. **J Infect Dis**, v. 188, p. 759-768, 2003.
- JOHNSON, J. R.; RUSSO, T. A. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: "the other bad *E. coli*". **J Lab Clin Med**, v. 139, p. 155-162, 2002.
- JOHNSON, J. R.; STELL, A. L. Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. **J Infect Dis**, v. 181, p. 261-272, 2000.
- JOHNSON, J. R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. **Clin Microbiol Rev**, v. 4, p. 80-128, 1991.
- JUSTICE, S. S.; HUNG, C.; THERIOT, J. A.; FLETCHER, D. A.; ANDERSON, G. G.; FOOTER, M. J.; HULTGREN, S. J. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, p. 1333-1338, 2004.
- JØNSSON, R.; STRUVE, C.; BOISEN, N.; MATEIU, R. V.; SANTIAGO, A. E.; JENSSEN, H.; NATARO, J. P.; KROGFELT, K. A. Novel aggregative adherence fimbria variant of enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 83, p. 1396-1405, 2015.
- KAI-LARSEN, Y.; LÜTHJE, P.; CHROMEK, M.; PETERS, V.; WANG, X.; HOLM, A.; KÁDAS, L.; HEDLUND, K. O.; JOHANSSON, J.; CHAPMAN, M. R.; JACOBSON, S. H.; RÖMLING, U.; AGERBERTH, B.; BRAUNER, A. Uropathogenic *Escherichia coli* modulates immune responses and its curli fimbriae interact with the antimicrobial peptide LL-37. **PLoS Pathog**, v. 6, p. e1001010, 2010.
- KAPER, J. B.; NATARO, J. P.; MOBLEY, H. L. Pathogenic *Escherichia coli*. **Nat Rev Microbiol**, v. 2, p. 123-140, 2004.
- KHAIRY, R. M.; MOHAMED, E. S.; ABDEL GHANY, H. M.; ABDELRAHIM, S. S. Phylogenetic classification and virulence genes profiles of uropathogenic *E. coli* and diarrhegenic *E. coli* strains isolated from community acquired infections. **PLoS One**, v. 14, p. e0222441, 2019.
- KHAN, A. S.; KNIEP, B.; OELSCHLAEGER, T. A.; VAN DIE, I.; KORHONEN, T.; HACKER, J. Receptor structure for F1C fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 68, p. 3541-3547, 2000.

KONIGSBERG, W. H.; HENDERSON, L. Amino acid sequence of the catalytic subunit of aspartate transcarbamoylase from *Escherichia coli*. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 80, p. 2467-2471, 1983.

KORHONEN, T. K.; PARKKINEN, J.; HACKER, J.; FINNE, J.; PERE, A.; RHEN, M.; HOLTHÖFER, H. Binding of *Escherichia coli* S fimbriae to human kidney epithelium. **Infect Immun**, v. 54, p. 322-327, 1986.

KOT, B. Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. **Pol J Microbiol**, v. 68, p. 403-415, 2019.

KOTLOFF, K. L.; NATARO, J. P.; BLACKWELDER, W. C.; NASRIN, D.; FARAG, T. H.; PANCHALINGAM, S.; WU, Y.; SOW, S. O.; SUR, D.; BREIMAN, R. F.; FARUQUE, A. S.; ZAIDI, A. K.; SAHA, D.; ALONSO, P. L.; TAMBOURA, B.; SANOGO, D.; ONWUCHEKWA, U.; MANNA, B.; RAMAMURTHY, T.; KANUNGO, S.; OCHIENG, J. B.; OMORE, R.; OUNDO, J. O.; HOSSAIN, A.; DAS, S. K.; AHMED, S.; QURESHI, S.; QUADRI, F.; ADEGBOLA, R. A.; ANTONIO, M.; HOSSAIN, M. J.; AKINSOLA, A.; MANDOMANDO, I.; NHAMPOSSA, T.; ACÁCIO, S.; BISWAS, K.; O'REILLY, C. E.; MINTZ, E. D.; BERKELEY, L. Y.; MUHSEN, K.; SOMMERFELT, H.; ROBINS-BROWNE, R. M.; LEVINE, M. M. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. **Lancet**, v. 382, p. 209-222, 2013.

KREFT, B.; PLACZEK, M.; DOEHN, C.; HACKER, J.; SCHMIDT, G.; WASENAUER, G.; DAHA, M. R.; VAN DER WOUDE, F. J.; SACK, K. S fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli* bind to primary human renal proximal tubular epithelial cells but do not induce expression of intercellular adhesion molecule 1. **Infect Immun**, v. 63, p. 3235-3238, 1995.

KROGFELT, K. A.; BERGMANS, H.; KLEMM, P. Direct evidence that the *FimH* protein is the mannose-specific adhesin of *Escherichia coli* type 1 fimbriae. **Infect Immun**, v. 58, p. 1995-1998, 1990.

KUDINHA, T.; JOHNSON, J. R.; ANDREW, S. D.; KONG, F.; ANDERSON, P.; GILBERT, G. L. Genotypic and phenotypic characterization of *Escherichia coli* isolates from children with urinary tract infection and from healthy carriers. **Pediatr Infect Dis J**, v. 32, p. 543-548, 2013.

KÄLLENIUS, G.; MÖLLBY, R.; SVENSON, S. B.; WINBERG, J.; HULTBERG, H. Identification of a carbohydrate receptor recognized by uropathogenic *Escherichia coli*. **Infection**, v. 8 Suppl 3, p. 288-293, 1980.

KÖHLER, C. D.; DOBRINDT, U. What defines extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*? **Int J Med Microbiol**, v. 301, p. 642-647, 2011.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, p. 680-685, 1970.

LANG, C.; FRUTH, A.; HOLLAND, G.; LAUE, M.; MÜHLEN, S.; DERSCH, P.; FLIEGER, A. Novel type of pilus associated with a Shiga-toxigenic *E. coli* hybrid pathovar conveys aggregative adherence and bacterial virulence. **Emerg Microbes Infect**, v. 7, p. 203, 2018.

LARA, F. B.; NERY, D. R.; DE OLIVEIRA, P. M.; ARAUJO, M. L.; CARVALHO, F. R.; MESSIAS-SILVA, L. C.; FERREIRA, L. B.; FARIA-JUNIOR, C.; PEREIRA, A. L. Virulence markers and phylogenetic analysis of *Escherichia coli* strains with hybrid EAEC/UPEC genotypes recovered from sporadic cases of extraintestinal infections. **Front Microbiol**, v. 8, p. 146, 2017.

LARSEN, M. V.; COSENTINO, S.; RASMUSSEN, S.; FRIIS, C.; HASMAN, H.; MARVIG, R. L.; JELSBAK, L.; SICHERITZ-PONTÉN, T.; USSERY, D. W.; AARESTRUP, F. M.; LUND, O. Multilocus sequence typing of total-genome-sequenced bacteria. **J Clin Microbiol**, v. 50, p. 1355-1361, 2012.

LASCOWSKI, K. M.; GUTH, B. E.; MARTINS, F. H.; ROCHA, S. P.; IRINO, K.; PELAYO, J. S. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in drinking water supplies of north Paraná State, Brazil. **J Appl Microbiol**, v. 114, p. 1230-1239, 2013.

LE BOUGUÉNEC, C. Adhesins and invasins of pathogenic *Escherichia coli*. **Int J Med Microbiol**, v. 295, p. 471-478, 2005.

LEIMBACH, A. **Bac-genomics-scripts: bovine *E. coli* mastitis comparative genomics edition**. In: Zenodo. CERN Data Centre and Invenio. 2016a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.215824>. Acesso em: 15 de jan. 2020.

LEIMBACH, A. **ecoli_VF_Collection**. In: Zenodo. CERN Data Centre and Invenio. 2016b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.56686>. Acesso em: 16 de jan. 2020.

LEIMBACH, A.; POEHLEIN, A.; VOLLMERS, J.; GÖRLICH, D.; DANIEL, R.; DOBRINDT, U. No evidence for a bovine mastitis *Escherichia coli* pathotype. **BMC Genomics**, v. 18, p. 359, 2017.

LETUNIC, I.; BORK, P. Interactive Tree Of Life (iTOL) v4: recent updates and new developments. **Nucleic Acids Res**, v. 47, p. W256-W259, 2019.

LEVINE, M. M.; BERGQUIST, E. J.; NALIN, D. R.; WATERMAN, D. H.; HORNICK, R. B.; YOUNG, C. R.; SOTMAN, S. *Escherichia coli* strains that cause diarrhoea but do not produce heat-labile or heat-stable enterotoxins and are non-invasive. **Lancet**, v. 1, p. 1119-1122, 1978.

LEWIS, A. J.; RICHARDS, A. C.; MULVEY, M. A. Invasion of host cells and tissues by uropathogenic bacteria. **Microbiol Spectr**, v. 4, 2016.

LI, J.; WANG, N. Genome-wide mutagenesis of *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* reveals novel genetic determinants and regulation mechanisms of biofilm formation. **PLoS One**, v. 6, p. e21804, 2011.

LIM, J. Y.; PINKNER, J. S.; CEGELSKI, L. Community behavior and amyloid-associated phenotypes among a panel of uropathogenic *E. coli*. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 443, p. 345-350, 2014.

LIMA, A. A.; FANG, G.; SCHORLING, J. B.; DE ALBUQUERQUE, L.; MCAULIFFE, J. F.; MOTA, S.; LEITE, R.; GUERRANT, R. L. Persistent diarrhea in northeast Brazil: etiologies and interactions with malnutrition. **Acta Paediatr Suppl**, v. 381, p. 39-44, 1992.

LIMA, A. A. M.; SOARES, A. M.; FILHO, J.; HAVT, A.; LIMA, I.; LIMA, N. L.; ABREU, C. B.; JUNIOR, F. S.; MOTA, R.; PAN, W. K.; TROEGER, C.; MEDEIROS, P.; VERAS, H. N.; PRATA, M. A.; MCCORMICK, B.; MCGRATH, M.; ROGAWSKI, E. T.; HOUP, E. R.; PLATTS-MILLS, J. A.; GRATZ, J.; SAMIE, A.; BESSONG, P.; BABJI, S.; KANG, G.; QURESHI, S.; SHAKOOR, S.; BHUTTA, Z. A.; HAQUE, R.; AHMED, T.; MDUMA, E. R.; SVENSEN, E.; KOSEK, M.; YORI, P. P.; BODHIDATTA, L.; JASMIN, S.; MASON, C. J.; LANG, D.; GOTTLIEB, M.; GUERRANT, R. L. Enteroaggregative *Escherichia coli* subclinical infection and coinfections and impaired child growth in the MAL-ED cohort study. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 66, p. 325-333, 2018.

LIMA, I. F. N.; BOISEN, N.; SILVA, J.; HAVT, A.; DE CARVALHO, E. B.; SOARES, A. M.; LIMA, N. L.; MOTA, R.; NATARO, J. P.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. A. M. Prevalence of enteroaggregative *Escherichia coli* and its virulence-related genes in a case-control study among children from north-eastern Brazil. **J Med Microbiol**, v. 62, p. 683-693, 2013.

LIU, X.; LIU, H.; WANG, L.; PENG, Q.; LI, Y.; ZHOU, H.; LI, Q. Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing multidrug resistant *Escherichia coli* from swine in Northwest China. **Front Microbiol**, v. 9, p. 1756, 2018.

LOPES, A. M. **Prevalência de *Escherichia coli* diarreio gênica em crianças com diarreia no norte do estado do Paraná**. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Departamento de Microbiologia, Centro de Ciências Biológicas - Universidade Estadual de Londrina, Paraná, 2015.

LOZER, D. M.; SOUZA, T. B.; MONFARDINI, M. V.; VICENTINI, F.; KITAGAWA, S. S.; SCALETSKY, I. C.; SPANO, L. C. Genotypic and phenotypic analysis of diarrheagenic *Escherichia coli* strains isolated from Brazilian children living in low socioeconomic level communities. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 418, 2013.

LUCK, S. N.; BENNETT-WOOD, V.; POON, R.; ROBINS-BROWNE, R. M.; HARTLAND, E. L. Invasion of epithelial cells by locus of enterocyte effacement-negative enterohemorrhagic *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 73, p. 3063-3071, 2005.

LUDWIG, A.; BAUER, S.; BENZ, R.; BERGMANN, B.; GOEBEL, W. Analysis of the SlyA-controlled expression, subcellular localization and pore-forming activity of a 34 kDa haemolysin (ClyA) from *Escherichia coli* K-12. **Mol Microbiol**, v. 31, p. 557-567, 1999.

LÓPEZ-BANDA, D. A.; CARRILLO-CASAS, E. M.; LEYVA-LEYVA, M.; OROZCO-HOYUELA, G.; MANJARREZ-HERNÁNDEZ, Á. H.; ARROYO-ESCALANTE, S.; MONCADA-BARRÓN, D.; VILLANUEVA-RECILLAS, S.; XICOHTENCATL-CORTES, J.; HERNÁNDEZ-CASTRO, R. Identification of virulence factors genes in *Escherichia coli* isolates from women with urinary tract infection in Mexico. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 959206, 2014.

LÜTHJE, P.; BRAUNER, A. Virulence factors of uropathogenic *E. coli* and their interaction with the host. **Adv Microb Physiol**, v. 65, p. 337-372, 2014.

MANDOMANDO, I.; VUBIL, D.; BOISEN, N.; QUINTÓ, L.; RUIZ, J.; SIGAÚQUE, B.; NHAMPOSSA, T.; GARRINE, M.; MASSORA, S.; AIDE, P.; NHACOLO, A.; PONS, M. J.; BASSAT, Q.; VILA, J.; MACETE, E.; SCHEUTZ, F.; LEVINE, M. M.; RUIZ-PEREZ, F.; NATARO, J. P.; ALONSO, P. L. *Escherichia coli* ST131 clones harbouring AggR and AAF/V fimbriae causing bacteremia in Mozambican children: Emergence of new variant of fimH27 subclone. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, p. e0008274, 2020.

MANGES, A. R.; GEUM, H. M.; GUO, A.; EDENS, T. J.; FIBKE, C. D.; PITOUT, J. Global Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) lineages. **Clin Microbiol Rev**, v. 32, 2019.

MARTINEZ, J. J.; MULVEY, M. A.; SCHILLING, J. D.; PINKNER, J. S.; HULTGREN, S. J. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. **EMBO J**, v. 19, p. 2803-2812, 2000.

MARTINS, F. H.; GUTH, B. E.; PIAZZA, R. M.; ELIAS, W. P.; LEÃO, S. C.; MARZOA, J.; DAHBI, G.; MORA, A.; BLANCO, M.; BLANCO, J.; PELAYO, J. S. Lambs are an important source of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* in southern Brazil. **Vet Microbiol**, v. 196, p. 72-77, 2016.

MARTINS, F. H.; GUTH, B. E.; PIAZZA, R. M.; LEÃO, S. C.; LUDOVICO, A.; LUDOVICO, M. S.; DAHBI, G.; MARZOA, J.; MORA, A.; BLANCO, J.; PELAYO, J. S. Diversity of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in sheep flocks of Paraná State, southern Brazil. **Vet Microbiol**, v. 175, p. 150-156, 2015.

MATHEWSON, J. J.; JOHNSON, P. C.; DUPONT, H. L.; SATTERWHITE, T. K.; WINSOR, D. K. Pathogenicity of enteroadherent *Escherichia coli* in adult volunteers. **J Infect Dis**, v. 154, p. 524-527, 1986.

MCCORMICK, B. A.; FRANKLIN, D. P.; LAUX, D. C.; COHEN, P. S. Type 1 pili are not necessary for colonization of the streptomycin-treated mouse large intestine by type 1-piliated *Escherichia coli* F-18 and *E. coli* K-12. **Infect Immun**, v. 57, p. 3022-3029, 1989.

MEADOR, J. P.; CALDWELL, M. E.; COHEN, P. S.; CONWAY, T. *Escherichia coli* pathotypes occupy distinct niches in the mouse intestine. **Infect Immun**, v. 82, p. 1931-1938, 2014.

MEDINA, A. M.; RIVERA, F. P.; ROMERO, L. M.; KOLEVIC, L. A.; CASTILLO, M. E.; VERNE, E.; HERNANDEZ, R.; MAYOR, Y. E.; BARLETTA, F.; MERCADO, E.; OCHOA, T. J. Diarrheagenic *Escherichia coli* in human immunodeficiency virus (HIV) pediatric patients in Lima, Peru. **Am J Trop Med Hyg**, v. 83, p. 158-163, 2010.

MELICAN, K.; SANDOVAL, R. M.; KADER, A.; JOSEFSSON, L.; TANNER, G. A.; MOLITORIS, B. A.; RICHTER-DAHLFORS, A. Uropathogenic *Escherichia coli* P and Type 1 fimbriae act in synergy in a living host to facilitate renal colonization leading to nephron obstruction. **PLoS Pathog**, v. 7, p. e1001298, 2011.

MÉNARD, L. P.; DUBREUIL, J. D. Enteroaggregative *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin 1 (EAST1): a new toxin with an old twist. **Crit Rev Microbiol**, v. 28, p. 43-60, 2002.

MICENKOVÁ, L.; ŠTAUDOVÁ, B.; BOSÁK, J.; MIKALOVÁ, L.; LITTNEROVÁ, S.; VRBA, M.; ŠEVČÍKOVÁ, A.; WOZNICOVÁ, V.; ŠMAJS, D. Bacteriocin-encoding genes and ExPEC virulence determinants are associated in human fecal *Escherichia coli* strains. **BMC Microbiol**, v. 14, p. 109, 2014.

MIRELES, J. R.; TOGUCHI, A.; HARSHEY, R. M. *Salmonella* enterica serovar typhimurium swarming mutants with altered biofilm-forming abilities: surfactin inhibits biofilm formation. **J Bacteriol**, v. 183, p. 5848-5854, 2001.

MOHAMMADZADEH, M.; TAVAKOLI, M.; YASLIANIFARD, S.; ASADI, E.; GOLMOHAMMADI, R.; MIRNEJAD, R. Genetic diversity and antibiotic susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* isolates from kidney transplant recipients. **Infect Drug Resist**, v. 12, p. 1795-1803, 2019.

MOHSIN, J.; PÁL, T.; PETERSEN, J. E.; DARWISH, D.; GHAZAWI, A.; ASHRAF, T.; SONNEVEND, A. Plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* in an *Escherichia coli* ST10 bloodstream isolate in the sultanate of Oman. **Microb Drug Resist**, v. 24, p. 278-282, 2018.

MONFARDINI, M. V. **Estudo da adesão de *Escherichia coli* enteroagregativa atípica a superfícies biótica e abiótica.** Tese (Doutorado em Microbiologia e Imunologia) - Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2018.

MONTEIRO, B. T.; CAMPOS, L. C.; SIRCILI, M. P.; FRANZOLIN, M. R.; BEVILACQUA, L. F.; NATARO, J. P.; ELIAS, W. P. The dispersin-encoding gene (*aap*) is not restricted to enteroaggregative *Escherichia coli*. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 65, p. 81-84, 2009.

MOON, J. Y.; PARK, J. H.; KIM, Y. B. Molecular epidemiological characteristics of virulence factors on enteroaggregative *E. coli*. **FEMS Microbiol Lett**, v. 253, p. 215-220, 2005.

MORAES, C. T. P.; LONGO, J.; SILVA, L. B.; PIMENTA, D. C.; CARVALHO, E.; MORONE, M.; DA RÓS, N.; SERRANO, S.; SANTOS, A.; PIAZZA, R.; BARBOSA, A. S.; ELIAS, W. P. Surface protein dispersin of enteroaggregative *Escherichia coli*

binds plasminogen that is converted into active plasmin. **Front Microbiol**, v. 11, p. 1222, 2020.

MOREIRA, C. G.; CARNEIRO, S. M.; NATARO, J. P.; TRABULSI, L. R.; ELIAS, W. P. Role of type I fimbriae in the aggregative adhesion pattern of enteroaggregative *Escherichia coli*. **FEMS Microbiol Lett**, v. 226, p. 79-85, 2003.

MORIN, N.; SANTIAGO, A. E.; ERNST, R. K.; GUILLOT, S. J.; NATARO, J. P. Characterization of the AggR regulon in enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 81, p. 122-132, 2013.

MOUCHLI, M.; SHAKHATREH, M.; YEATON, P. Unexpected Cause of Abdominal Pain and Genitourinary Symptoms. **Gastroenterology**, v. 157, p. e10-e12, 2019.

MUNERA, D.; RITCHIE, J. M.; HATZIOS, S. K.; BRONSON, R.; FANG, G.; SCHADT, E. E.; DAVIS, B. M.; WALDOR, M. K. Autotransporters but not pAA are critical for rabbit colonization by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4. **Nat Commun**, v. 5, p. 3080, 2014.

MURASE, K.; OOKA, T.; IGUCHI, A.; OGURA, Y.; NAKAYAMA, K.; ASADULGHANI, M.; ISLAM, M. R.; HIYOSHI, H.; KODAMA, T.; BEUTIN, L.; HAYASHI, T. Haemolysin E- and enterohaemolysin-derived haemolytic activity of O55/O157 strains and other *Escherichia coli* lineages. **Microbiology (Reading)**, v. 158, p. 746-758, 2012.

MYSOREKAR, I. U.; HULTGREN, S. J. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 103, p. 14170-14175, 2006.

NASCIMENTO, J. A. S.; SANTOS, F. F.; VALIATTI, T. B.; SANTOS-NETO, J. F.; M SANTOS, A. C.; CAYÔ, R.; GALES, A. C.; GOMES, T. A. T. Frequency and diversity of hybrid *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections. **Microorganisms**, v. 9, p. 693, 2021.

NATARO, J. P.; DENG, Y.; COOKSON, S.; CRAVIOTO, A.; SAVARINO, S. J.; GUERS, L. D.; LEVINE, M. M.; TACKET, C. O. Heterogeneity of enteroaggregative *Escherichia coli* virulence demonstrated in volunteers. **J Infect Dis**, v. 171, p. 465-468, 1995.

NATARO, J. P.; DENG, Y.; MANEVAL, D. R.; GERMAN, A. L.; MARTIN, W. C.; LEVINE, M. M. Aggregative adherence fimbriae I of enteroaggregative *Escherichia coli* mediate adherence to HEp-2 cells and hemagglutination of human erythrocytes. **Infect Immun**, v. 60, p. 2297-2304, 1992.

NATARO, J. P.; KAPER, J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Clin Microbiol Rev**, v. 11, p. 142-201, 1998.

NATARO, J. P.; KAPER, J. B.; ROBINS-BROWNE, R.; PRADO, V.; VIAL, P.; LEVINE, M. M. Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells. **Pediatr Infect Dis J**, v. 6, p. 829-831, 1987.

NATARO, J. P.; STEINER, T.; GUERRANT, R. L. Enteroaggregative *Escherichia coli*. **Emerg Infect Dis**, v. 4, p. 251-261, 1998.

NAVARRO-GARCÍA, F.; CANIZALEZ-ROMAN, A.; BURLINGAME, K. E.; TETER, K.; VIDAL, J. E. Pet, a non-AB toxin, is transported and translocated into epithelial cells by a retrograde trafficking pathway. **Infect Immun**, v. 75, p. 2101-2109, 2007a.

NAVARRO-GARCÍA, F.; CANIZALEZ-ROMAN, A.; LUNA, J.; SEARS, C.; NATARO, J. P. Plasmid-encoded toxin of enteroaggregative *Escherichia coli* is internalized by epithelial cells. **Infect Immun**, v. 69, p. 1053-1060, 2001.

NAVARRO-GARCÍA, F.; CANIZALEZ-ROMAN, A.; VIDAL, J. E.; SALAZAR, M. I. Intoxication of epithelial cells by plasmid-encoded toxin requires clathrin-mediated endocytosis. **Microbiology (Reading)**, v. 153, p. 2828-2838, 2007b.

NAVARRO-GARCÍA, F.; ELIAS, W. P. Autotransporters and virulence of enteroaggregative *E. coli*. **Gut Microbes**, v. 2, p. 13-24, 2011.

NAVARRO-GARCÍA, F. Enteroaggregative *Escherichia coli* plasmid-encoded toxin. **Future Microbiol**, v. 5, p. 1005-1013, 2010.

NAVARRO-GARCÍA, F. *Escherichia coli* O104:H4 pathogenesis: an enteroaggregative *E. coli*/Shiga toxin-producing *E. coli* explosive cocktail of high virulence. **Microbiol Spectr**, v. 2, 2014.

NAVARRO-GARCÍA, F.; ESLAVA, C.; VILLASECA, J. M.; LÓPEZ-REVILLA, R.; CZECZULIN, J. R.; SRINIVAS, S.; NATARO, J. P.; CRAVIOTO, A. *In vitro* effects of a high-molecular-weight heat-labile enterotoxin from enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 66, p. 3149-3154, 1998.

NAVARRO-GARCÍA, F.; GUTIERREZ-JIMENEZ, J.; GARCIA-TOVAR, C.; CASTRO, L. A.; SALAZAR-GONZALEZ, H.; CORDOVA, V. Pic, an autotransporter protein secreted by different pathogens in the Enterobacteriaceae family, is a potent mucus secretagogue. **Infect Immun**, v. 78, p. 4101-4109, 2010.

NAVARRO-GARCÍA, F.; SEARS, C.; ESLAVA, C.; CRAVIOTO, A.; NATARO, J. P. Cytoskeletal effects induced by pet, the serine protease enterotoxin of enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 67, p. 2184-2192, 1999.

NAZEMI, A.; MIRINARGASI, M.; MERIKHI, N.; SHARIFI, S. H. Distribution of pathogenic genes *aatA*, *aap*, *aggR*, among uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and their linkage with StbA gene. **Indian J Microbiol**, v. 51, p. 355-358, 2011.

NISHI, J.; SHEIKH, J.; MIZUGUCHI, K.; LUISI, B.; BURLAND, V.; BOUTIN, A.; ROSE, D. J.; BLATTNER, F. R.; NATARO, J. P. The export of coat protein from enteroaggregative *Escherichia coli* by a specific ATP-binding cassette transporter system. **J Biol Chem**, v. 278, p. 45680-45689, 2003.

NORINDER, B. S.; KÖVES, B.; YADAV, M.; BRAUNER, A.; SVANBORG, C. Do *Escherichia coli* strains causing acute cystitis have a distinct virulence repertoire? **Microb Pathog**, v. 52, p. 10-16, 2012.

NOWICKI, B.; HART, A.; COYNE, K. E.; LUBLIN, D. M.; NOWICKI, S. Short consensus repeat-3 domain of recombinant decay-accelerating factor is recognized by *Escherichia coli* recombinant Dr adhesin in a model of a cell-cell interaction. **J Exp Med**, v. 178, p. 2115-2121, 1993.

NOWICKI, B.; LABIGNE, A.; MOSELEY, S.; HULL, R.; HULL, S.; MOULDS, J. The Dr hemagglutinin, afimbrial adhesins AFA-I and AFA-III, and F1845 fimbriae of uropathogenic and diarrhea-associated *Escherichia coli* belong to a family of hemagglutinins with Dr receptor recognition. **Infect Immun**, v. 58, p. 279-281, 1990.

NUNES, K. O.; SANTOS, A.; BANDO, S. Y.; SILVA, R. M.; GOMES, T.; ELIAS, W. P. Enteroaggregative *Escherichia coli* with uropathogenic characteristics are present in feces of diarrheic and healthy children. **Pathog Dis**, v. 75, 2017.

O'BRIEN, C. L.; BRINGER, M. A.; HOLT, K. E.; GORDON, D. M.; DUBOIS, A. L.; BARNICH, N.; DARFEUILLE-MICHAUD, A.; PAVLI, P. Comparative genomics of Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli*. **Gut**, v. 66, p. 1382-1389, 2017.

OCHMAN, H.; SELANDER, R. K. Evidence for clonal population structure in *Escherichia coli*. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 81, p. 198-201, 1984.

OKHUUSEN, P. C.; DUPONT, H. L. Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC): a cause of acute and persistent diarrhea of worldwide importance. **J Infect Dis**, v. 202, p. 503-505, 2010.

OKHUUSEN, P. C.; JIANG, Z. D.; CARLIN, L.; FORBES, C.; DUPONT, H. L. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. **Am J Gastroenterol**, v. 99, p. 1774-1778, 2004.

OLD, D. C. Inhibition of the interaction between fimbrial haemagglutinins and erythrocytes by D-mannose and other carbohydrates. **J Gen Microbiol**, v. 71, p. 149-157, 1972.

OLESEN, B.; KOLMOS, H. J.; ORSKOV, F.; ORSKOV, I. Cluster of multiresistant *Escherichia coli* O78:H10 in greater Copenhagen. **Scand J Infect Dis**, v. 26, p. 406-410, 1994.

OLESEN, B.; SCHEUTZ, F.; ANDERSEN, R. L.; MENARD, M.; BOISEN, N.; JOHNSTON, B.; HANSEN, D. S.; KROGFELT, K. A.; NATARO, J. P.; JOHNSON, J. R. Enteroaggregative *Escherichia coli* O78:H10, the cause of an outbreak of urinary tract infection. **J Clin Microbiol**, v. 50, p. 3703-3711, 2012.

OLSÉN, A.; ARNQVIST, A.; HAMMAR, M.; SUKUPOLVI, S.; NORMARK, S. The RpoS sigma factor relieves H-NS-mediated transcriptional repression of *csgA*, the

subunit gene of fibronectin-binding curli in *Escherichia coli*. **Mol Microbiol**, v. 7, p. 523-536, 1993.

OPINTAN, J. A.; NEWMAN, M. J.; AYEK-KUMI, P. F.; AFFRIM, R.; GEPI-ATTEE, R.; SEVILLEJA, J. E.; ROCHE, J. K.; NATARO, J. P.; WARREN, C. A.; GUERRANT, R. L. Pediatric diarrhea in southern Ghana: etiology and association with intestinal inflammation and malnutrition. **Am J Trop Med Hyg**, v. 83, p. 936-943, 2010.

ORNDORFF, P. E.; BLOCH, C. A. The role of type 1 pili in the pathogenesis of *Escherichia coli* infections: a short review and some new ideas. **Microb Pathog**, v. 9, p. 75-79, 1990.

OTT, M.; HOSCHÜTZKY, H.; JANN, K.; VAN DIE, I.; HACKER, J. Gene clusters for S fimbrial adhesin (*sfa*) and F1C fimbriae (*foc*) of *Escherichia coli*: comparative aspects of structure and function. **J Bacteriol**, v. 170, p. 3983-3990, 1988.

OWRANGI, B.; MASTERS, N.; KUBALLA, A.; O'DEA, C.; VOLLMERHAUSEN, T. L.; KATOULI, M. Invasion and translocation of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from urosepsis and patients with community-acquired urinary tract infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 37, p. 833-839, 2018.

PAIXÃO, A. C.; FERREIRA, A. C.; FONTES, M.; THEMUDO, P.; ALBUQUERQUE, T.; SOARES, M. C.; FEVEREIRO, M.; MARTINS, L.; DE SÁ, M. Detection of virulence-associated genes in pathogenic and commensal avian *Escherichia coli* isolates. **Poult Sci**, v. 95, p. 1646-1652, 2016.

PARDUCCI, R. E.; CABRERA, R.; BAEZ, M.; GUIXÉ, V. Evidence for a catalytic Mg²⁺ ion and effect of phosphate on the activity of *Escherichia coli* phosphofructokinase-2: regulatory properties of a ribokinase family member. **Biochemistry**, v. 45, p. 9291-9299, 2006.

PARK, H. K.; JUNG, Y. J.; CHAE, H. C.; SHIN, Y. J.; WOO, S. Y.; PARK, H. S.; LEE, S. J. Comparison of *Escherichia coli* uropathogenic genes (*kps*, *usp* and *ireA*) and enteroaggregative genes (*aggR* and *aap*) via multiplex polymerase chain reaction from suprapubic urine specimens of young children with fever. **Scand J Urol Nephrol**, v. 43, p. 51-57, 2009.

PARKKINEN, J.; ROGERS, G. N.; KORHONEN, T.; DAHR, W.; FINNE, J. Identification of the O-linked sialyloligosaccharides of glycophorin A as the erythrocyte receptors for S-fimbriated *Escherichia coli*. **Infect Immun**, v. 54, p. 37-42, 1986.

PASCHKE, C.; APELT, N.; FLEISCHMANN, E.; PERONA, P.; VALENTINY, C.; LÖSCHER, T.; HERBINGER, K. H. Controlled study on enteropathogens in travellers returning from the tropics with and without diarrhoea. **Clin Microbiol Infect**, v. 17, p. 1194-1200, 2011.

PENFOLD, R. J.; PEMBERTON, J. M. An improved suicide vector for construction of chromosomal insertion mutations in bacteria. **Gene**, v. 118, p. 145-146, 1992.

PICK, A.; RÜHMANN, B.; SCHMID, J.; SIEBER, V. Novel CAD-like enzymes from *Escherichia coli* K-12 as additional tools in chemical production. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 97, p. 5815-5824, 2013.

PUGSLEY, A. P.; OUDEGA, B. Methods for studying colicins and their plasmids. In: HARDY K. G. **Plasmids: A Practical Approach**. Hardy, K. G.; Oxford: IRL Press. 1987. pp. 105–161.

RAETZ, C. R.; WHITFIELD, C. Lipopolysaccharide endotoxins. **Annu Rev Biochem**, v. 71, p. 635-700, 2002.

RAMOS, N. L.; DZUNG, D. T.; STOPSACK, K.; JANKÓ, V.; POURSHAFIE, M. R.; KATOULI, M.; BRAUNER, A. Characterisation of uropathogenic *Escherichia coli* from children with urinary tract infection in different countries. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 30, p. 1587-1593, 2011.

RASKO, D. A.; ROSOVITZ, M. J.; MYERS, G. S.; MONGODIN, E. F.; FRICKE, W. F.; GAJER, P.; CRABTREE, J.; SEBAIHIA, M.; THOMSON, N. R.; CHAUDHURI, R.; HENDERSON, I. R.; SPERANDIO, V.; RAVEL, J. The pangenome structure of *Escherichia coli*: comparative genomic analysis of *E. coli* commensal and pathogenic isolates. **J Bacteriol**, v. 190, p. 6881-6893, 2008.

RICHTER, A. M.; POVOLOTSKY, T. L.; WIELER, L. H.; HENGGE, R. Cyclic-di-GMP signalling and biofilm-related properties of the Shiga toxin-producing 2011 German outbreak *Escherichia coli* O104:H4. **EMBO Mol Med**, v. 6, p. 1622-1637, 2014.

RILEY, M. A.; GORDON, D. M. A survey of Col plasmids in natural isolates of *Escherichia coli* and an investigation into the stability of Col-plasmid lineages. **J Gen Microbiol**, v. 138, p. 1345-1352, 1992.

RIVEROS, M.; GARCÍA, W.; GARCÍA, C.; DURAND, D.; MERCADO, E.; RUIZ, J.; OCHOA, T. J. Molecular and phenotypic characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* strains isolated from bacteremic children. **Am J Trop Med Hyg**, v. 97, p. 1329-1336, 2017.

ROBINSON, A. E.; HEFFERNAN, J. R.; HENDERSON, J. P. The iron hand of uropathogenic *Escherichia coli*: the role of transition metal control in virulence. **Future Microbiol**, v. 13, p. 745-756, 2018.

ROYAN, S. V.; JONES, R. M.; KOUTSOURIS, A.; ROXAS, J. L.; FALZARI, K.; WEFLEN, A. W.; KIM, A.; BELLMEYER, A.; TURNER, J. R.; NEISH, A. S.; RHEE, K. J.; VISWANATHAN, V. K.; HECHT, G. A. Enteropathogenic *E. coli* non-LEE encoded effectors NleH1 and NleH2 attenuate NF- κ B activation. **Mol Microbiol**, v. 78, p. 1232-1245, 2010.

RUIZ, R. C.; MELO, K. C.; ROSSATO, S. S.; BARBOSA, C. M.; CORRÊA, L. M.; ELIAS, W. P.; PIAZZA, R. M. Atypical enteropathogenic *Escherichia coli* secretes plasmid encoded toxin. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 896235, 2014.

RUIZ-PEREZ, F.; WAHID, R.; FAHERTY, C. S.; KOLAPPASWAMY, K.; RODRIGUEZ, L.; SANTIAGO, A.; MURPHY, E.; CROSS, A.; SZTEIN, M. B.; NATARO, J. P. Serine protease autotransporters from *Shigella flexneri* and pathogenic *Escherichia coli* target a broad range of leukocyte glycoproteins. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 108, p. 12881-12886, 2011.

RUSSO, T. A.; JOHNSON, J. R. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. **J Infect Dis**, v. 181, p. 1753-1754, 2000.

RÖMLING, U. Characterization of the rdar morphotype, a multicellular behaviour in Enterobacteriaceae. **Cell Mol Life Sci**, v. 62, p. 1234-1246, 2005.

RÖMLING, U.; BOKRANZ, W.; RABSCH, W.; ZOGAJ, X.; NIMTZ, M.; TSCHÄPE, H. Occurrence and regulation of the multicellular morphotype in *Salmonella* serovars important in human disease. **Int J Med Microbiol**, v. 293, p. 273-285, 2003.

RÖMLING, U.; SIERRALTA, W. D.; ERIKSSON, K.; NORMARK, S. Multicellular and aggregative behaviour of *Salmonella typhimurium* strains is controlled by mutations in the *agfD* promoter. **Mol Microbiol**, v. 28, p. 249-264, 1998.

RÜTTLER, M. E.; YANZÓN, C. S.; CUITIÑO, M. J.; RENNA, N. F.; PIZARRO, M. A.; ORTIZ, A. M. Evaluation of a multiplex PCR method to detect enteroaggregative *Escherichia coli*. **Biocell**, v. 30, p. 301-308, 2006.

SALDAÑA, Z.; DE LA CRUZ, M. A.; CARRILLO-CASAS, E. M.; DURÁN, L.; ZHANG, Y.; HERNÁNDEZ-CASTRO, R.; PUENTE, J. L.; DAAKA, Y.; GIRÓN, J. A. Production of the *Escherichia coli* common pilus by uropathogenic *E. coli* is associated with adherence to HeLa and HTB-4 cells and invasion of mouse bladder urothelium. **PLoS One**, v. 9, p. e101200, 2014.

SALVADOR, F. A. **Identificação de novos genes potencialmente envolvidos em aderência em amostras de *Escherichia coli* uropatogênica**. Tese (Doutorado em Microbiologia e Imunologia) - Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.

SAMBROCK, J.; FRITSCH, E. F.; MANIATIS, T. Molecular Cloning. **A Laboratory Manual**. New York: Cold Spring Harbor, 1989.

SAMPAIO, S. C.; GOMES, T. A. T.; PICHON, C.; DU MERLE, L.; GUADAGNINI, S.; ABE, C. M.; SAMPAIO, J. L.; LE BOUGUÉNEC, C. The flagella of an atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strain are required for efficient interaction with and stimulation of interleukin-8 production by enterocytes *in vitro*. **Infect Immun**, v. 77, p. 4406-4413, 2009.

SANCHEZ-VILLAMIL, J.; NAVARRO-GARCIA, F. Role of virulence factors on host inflammatory response induced by diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes. **Future Microbiol**, v. 10, p. 1009-1033, 2015.

SANTOS, A. C.; ZIDKO, A. C.; PIGNATARI, A. C.; SILVA, R. M. Assessing the diversity of the virulence potential of *Escherichia coli* isolated from bacteremia in São Paulo, Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 46, p. 968-973, 2013.

SANTOS, A. C. M.; SANTOS, F. F.; SILVA, R. M.; GOMES, T. A. T. Diversity of hybrid- and hetero-pathogenic *Escherichia coli* and their potential implication in more severe diseases. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 10, p. 339, 2020.

SARABI ASIABAR, A.; ASADZADEH AGHDAEI, H.; SABOKBAR, A.; ZALI, M. R.; FEIZABADI, M. M. Investigation of adherent-invasive *E. coli* in patients with Crohn's disease. **Med J Islam Repub Iran**, v. 32, p. 11, 2018.

SARANTUYA, J.; NISHI, J.; WAKIMOTO, N.; ERDENE, S.; NATARO, J. P.; SHEIKH, J.; IWASHITA, M.; MANAGO, K.; TOKUDA, K.; YOSHINAGA, M.; MIYATA, K.; KAWANO, Y. Typical enteroaggregative *Escherichia coli* is the most prevalent pathotype among *E. coli* strains causing diarrhea in Mongolian children. **J Clin Microbiol**, v. 42, p. 133-139, 2004.

SARKAR, S.; HUTTON, M. L.; VAGENAS, D.; RUTER, R.; SCHÜLLER, S.; LYRAS, D.; SCHEMBRI, M. A.; TOTSIKA, M. Intestinal colonization traits of pandemic multidrug-resistant *Escherichia coli* ST131. **J Infect Dis**, v. 218, p. 979-990, 2018.

SAROWSKA, J.; FUTOMA-KOLOCH, B.; JAMA-KMIECIK, A.; FREJ-MADRZAK, M.; KSIAZCZYK, M.; BUGLA-PLOSKONSKA, G.; CHOROSZY-KROL, I. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. **Gut Pathog**, v. 11, p. 10, 2019.

SAVARINO, S. J.; FASANO, A.; ROBERTSON, D. C.; LEVINE, M. M. Enteroaggregative *Escherichia coli* elaborate a heat-stable enterotoxin demonstrable in an *in vitro* rabbit intestinal model. **J Clin Invest**, v. 87, p. 1450-1455, 1991.

SAVARINO, S. J.; MCVEIGH, A.; WATSON, J.; CRAVIOTO, A.; MOLINA, J.; ECHEVERRIA, P.; BHAN, M. K.; LEVINE, M. M.; FASANO, A. Enteroaggregative *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin is not restricted to enteroaggregative *E. coli*. **J Infect Dis**, v. 173, p. 1019-1022, 1996.

SCALETSKY, I. C.; SILVA, M. L.; TRABULSI, L. R. Distinctive patterns of adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to HeLa cells. **Infect Immun**, v. 45, p. 534-536, 1984.

SCAVIA, G.; STAFFOLANI, M.; FISICHELLA, S.; STRIANO, G.; COLLETTA, S.; FERRI, G.; ESCHER, M.; MINELLI, F.; CAPRIOLI, A. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with a foodborne outbreak of gastroenteritis. **J Med Microbiol**, v. 57, p. 1141-1146, 2008.

SCHEMBRI, M. A.; BLOM, J.; KROGFELT, K. A.; KLEMM, P. Capsule and fimbria interaction in *Klebsiella pneumoniae*. **Infect Immun**, v. 73, p. 4626-4633, 2005.

SCHEUTZ, F.; NIELSEN, E. M.; FRIMODT-MØLLER, J.; BOISEN, N.; MORABITO, S.; TOZZOLI, R.; NATARO, J. P.; CAPRIOLI, A. Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011. **Euro Surveill**, v. 16, 2011.

SCHIEBEL, J.; BÖHM, A.; NITSCHKE, J.; BURDUKIEWICZ, M.; WEINREICH, J.; ALI, A.; ROGGENBUCK, D.; RÖDIGER, S.; SCHIERACK, P. Genotypic and phenotypic characteristics associated with biofilm formation by human clinical *Escherichia coli* isolates of different pathotypes. **Appl Environ Microbiol**, v. 83, 2017.

SCHILLING, J. D.; MULVEY, M. A.; HULTGREN, S. J. Structure and function of *Escherichia coli* type 1 pili: new insight into the pathogenesis of urinary tract infections. **J Infect Dis**, v. 183 Suppl 1, p. S36-40, 2001.

SCHMOLL, T.; MORSCHHÄUSER, J.; OTT, M.; LUDWIG, B.; VAN DIE, I.; HACKER, J. Complete genetic organization and functional aspects of the *Escherichia coli* S fimbrial adhesion determinant: nucleotide sequence of the genes *sfa* B, C, D, E, F. **Microb Pathog**, v. 9, p. 331-343, 1990.

SCHUROFF, P. A.; BUGOS, T. N.; LIMA, N. R.; LOPES, A. M.; PELAYO, J. S. Caracterização fenotípica e genotípica de *Escherichia coli*, potencialmente patogênicas oriundas de estação de tratamento de água. **Arq Ciênc Saúde**, v. 21, p. 93-98, 2014.

SCHUROFF, P. A. **Identificação e caracterização de *Escherichia coli* enteroagregativa em amostras de água destinadas ao consumo humano na região Norte do estado do Paraná.** Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Departamento de Microbiologia, Centro de Ciências Biológicas - Universidade Estadual de Londrina, Paraná, 2016.

SEEMANN, T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. **Bioinformatics**, v. 30, p. 2068-2069, 2014.

SELANDER, R. K.; LEVIN, B. R. Genetic diversity and structure in *Escherichia coli* populations. **Science**, v. 210, p. 545-547, 1980.

SHAH, C.; BARAL, R.; BARTAULA, B.; SHRESTHA, L. B. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. **BMC Microbiol**, v. 19, p. 204, 2019.

SHAMIR, E. R.; WARTHAN, M.; BROWN, S. P.; NATARO, J. P.; GUERRANT, R. L.; HOFFMAN, P. S. Nitazoxanide inhibits biofilm production and hemagglutination by enteroaggregative *Escherichia coli* strains by blocking assembly of AafA fimbriae. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 54, p. 1526-1533, 2010.

SHEIKH, J.; CZECZULIN, J. R.; HARRINGTON, S.; HICKS, S.; HENDERSON, I. R.; LE BOUGUÉNEC, C.; GOUNON, P.; PHILLIPS, A.; NATARO, J. P. A novel dispersin

protein in enteroaggregative *Escherichia coli*. **J Clin Invest**, v. 110, p. 1329-1337, 2002.

SHEIKH, J.; HICKS, S.; DALL'AGNOL, M.; PHILLIPS, A. D.; NATARO, J. P. Roles for Fis and YafK in biofilm formation by enteroaggregative *Escherichia coli*. **Mol Microbiol**, v. 41, p. 983-997, 2001.

SHELDON, I. M.; RYCROFT, A. N.; DOGAN, B.; CRAVEN, M.; BROMFIELD, J. J.; CHANDLER, A.; ROBERTS, M. H.; PRICE, S. B.; GILBERT, R. O.; SIMPSON, K. W. Specific strains of *Escherichia coli* are pathogenic for the endometrium of cattle and cause pelvic inflammatory disease in cattle and mice. **PLoS One**, v. 5, p. e9192, 2010.

SHPIGEL, N. Y.; ELAZAR, S.; ROSENSHINE, I. Mammary pathogenic *Escherichia coli*. **Curr Opin Microbiol**, v. 11, p. 60-65, 2008.

SILVA, J. W. **Análise do potencial uropatogênico de *Escherichia coli* enteroagregativa** Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

SIMON, R.; PRIEFER, U.; PÜHLER, A. A broad host range mobilization system for *in vivo* genetic engineering: transposon mutagenesis in Gram Negative bacteria. **Nat Biotechnol**, v. 1, p. 784-791, 1983.

SMAJS, D.; MICENKOVÁ, L.; SMARDA, J.; VRBA, M.; SEVČÍKOVÁ, A.; VALIŠOVÁ, Z.; WOZNICOVÁ, V. Bacteriocin synthesis in uropathogenic and commensal *Escherichia coli*: colicin E1 is a potential virulence factor. **BMC Microbiol**, v. 10, p. 288, 2010.

SMARDA, J.; OBDRZÁLEK, V. Incidence of colicinogenic strains among human *Escherichia coli*. **J Basic Microbiol**, v. 41, p. 367-374, 2001.

SMITH, J. L.; FRATAMICO, P. M.; GUNTHER, N. W. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. **Foodborne Pathog Dis**, v. 4, p. 134-163, 2007.

SNYDER, J. A.; HAUGEN, B. J.; BUCKLES, E. L.; LOCKATELL, C. V.; JOHNSON, D. E.; DONNENBERG, M. S.; WELCH, R. A.; MOBLEY, H. L. Transcriptome of uropathogenic *Escherichia coli* during urinary tract infection. **Infect Immun**, v. 72, p. 6373-6381, 2004.

SPANO, L. C.; DA CUNHA, K. F.; MONFARDINI, M. V.; DE CÁSSIA BERGAMASCHI FONSECA, R.; SCALETSKY, I. C. High prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* carrying toxin-encoding genes isolated from children and adults in southeastern Brazil. **BMC Infect Dis**, v. 17, p. 773, 2017.

SPAULDING, C. N.; KLEIN, R. D.; RUER, S.; KAU, A. L.; SCHREIBER, H. L.; CUSUMANO, Z. T.; DODSON, K. W.; PINKNER, J. S.; FREMONT, D. H.; JANETKA, J. W.; REMAUT, H.; GORDON, J. I.; HULTGREN, S. J. Selective depletion of

uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist. **Nature**, v. 546, p. 528-532, 2017.

SPURBECK, R. R.; DINH, P. C.; JR, WALK, S. T.; STAPLETON, A. E.; HOOTON, T. M.; NOLAN, L. K.; KIM, K. S.; JOHNSON, J. R.; MOBLEY, H. L. *Escherichia coli* isolates that carry *vat*, *fyuA*, *chuA*, and *yfcV* efficiently colonize the urinary tract. **Infect Immun**, v. 80, p. 4115-4122, 2012.

STAHLHUT, S. G.; CHATTOPADHYAY, S.; STRUVE, C.; WEISSMAN, S. J.; APRIKIAN, P.; LIBBY, S. J.; FANG, F. C.; KROGFELT, K. A.; SOKURENKO, E. V. Population variability of the FimH type 1 fimbrial adhesin in *Klebsiella pneumoniae*. **J Bacteriol**, v. 191, p. 1941-1950, 2009.

STAMATAKIS, A. RAxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies. **Bioinformatics**, v. 30, p. 1312-1313, 2014.

STEINER, T. S.; NATARO, J. P.; POTEET-SMITH, C. E.; SMITH, J. A.; GUERRANT, R. L. Enteroaggregative *Escherichia coli* expresses a novel flagellin that causes IL-8 release from intestinal epithelial cells. **J Clin Invest**, v. 105, p. 1769-1777, 2000.

STEINER, T. S.; LIMA, A. A.; NATARO, J. P.; GUERRANT, R. L. Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. **J Infect Dis**, v. 177, p. 88-96, 1998.

STEPANOVIĆ, S.; VUKOVIĆ, D.; HOLA, V.; DI BONAVENTURA, G.; DJUKIĆ, S.; CIRKOVIĆ, I.; RUZICKA, F. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. **APMIS**, v. 115, p. 891-899, 2007.

STORK, C.; KOVÁCS, B.; RÓZSAI, B.; PUTZE, J.; KIEL, M.; DORN, Á.; KOVÁCS, J.; MELEGH, S.; LEIMBACH, A.; KOVÁCS, T.; SCHNEIDER, G.; KERÉNYI, M.; EMÖDY, L.; DOBRINDT, U. Characterization of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates in search of alternative strains for efficient bacterial interference against uropathogens. **Front Microbiol**, v. 9, p. 214, 2018.

STÆRK, K.; KHANDIGE, S.; KOLMOS, H. J.; MØLLER-JENSEN, J.; ANDERSEN, T. E. Uropathogenic *Escherichia coli* express type 1 fimbriae only in surface adherent populations under physiological growth conditions. **J Infect Dis**, v. 213, p. 386-394, 2016.

SUTRINA, S. L.; DANIEL, K.; LEWIS, M.; CHARLES, N. T.; ANSELM, C. K.; THOMAS, N.; HOLDER, N. Biofilm growth of *Escherichia coli* is subject to cAMP-dependent and cAMP-independent inhibition. **J Mol Microbiol Biotechnol**, v. 25, p. 209-225, 2015.

SWANSON, T. N.; BILGE, S. S.; NOWICKI, B.; MOSELEY, S. L. Molecular structure of the Dr adhesin: nucleotide sequence and mapping of receptor-binding domain by use of fusion constructs. **Infect Immun**, v. 59, p. 261-268, 1991.

TAGLICHT, D.; PADAN, E.; SCHULDINER, S. Overproduction and purification of a functional Na⁺/H⁺ antiporter coded by *nhaA* (ant) from *Escherichia coli*. **J Biol Chem**, v. 266, p. 11289-11294, 1991.

TERLIZZI, M. E.; GRIBAUDO, G.; MAFFEI, M. E. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. **Front Microbiol**, v. 8, p. 1566, 2017.

TOBE, T.; HAYASHI, T.; HAN, C. G.; SCHOOLNIK, G. K.; OHTSUBO, E.; SASAKAWA, C. Complete DNA sequence and structural analysis of the enteropathogenic *Escherichia coli* adherence factor plasmid. **Infect Immun**, v. 67, p. 5455-5462, 1999.

TOKUDA, K.; NISHI, J.; IMUTA, N.; FUJIYAMA, R.; KAMENOSONO, A.; MANAGO, K.; KAWANO, Y. Characterization of typical and atypical enteroaggregative *Escherichia coli* in Kagoshima, Japan: biofilm formation and acid resistance. **Microbiol Immunol**, v. 54, p. 320-329, 2010.

TOVAL, F.; KÖHLER, C. D.; VOGEL, U.; WAGENLEHNER, F.; MELLMANN, A.; FRUTH, A.; SCHMIDT, M. A.; KARCH, H.; BIELASZEWSKA, M.; DOBRINDT, U. Characterization of *Escherichia coli* isolates from hospital inpatients or outpatients with urinary tract infection. **J Clin Microbiol**, v. 52, p. 407-418, 2014.

TOWBIN, H.; STAEBELIN, T.; GORDON, J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 76, p. 4350-4354, 1979.

TRAUTNER, B. W.; HULL, R. A.; DAROUICHE, R. O. Colicins prevent colonization of urinary catheters. **J Antimicrob Chemother**, v. 56, p. 413-415, 2005.

TSENG, C. C.; LIN, W. H.; WU, A. B.; WANG, M. C.; TENG, C. H.; WU, J. J. *Escherichia coli* FimH adhesins act synergistically with PapGII adhesins for enhancing establishment and maintenance of kidney infection. **J Microbiol Immunol Infect**, 2020. *Ahead of print*.

VALENSKI, M. L.; HARRIS, S. L.; SPEARS, P. A.; HORTON, J. R.; ORNDORFF, P. E. The Product of the *fimI* gene is necessary for *Escherichia coli* type 1 pilus biosynthesis. **J Bacteriol**, v. 185, p. 5007-5011, 2003.

VALIATTI, T. B.; SANTOS, F. F.; SANTOS, A.; NASCIMENTO, J.; SILVA, R. M.; CARVALHO, E.; SINIGAGLIA, R.; GOMES, T. A. T. Genetic and virulence characteristics of a hybrid atypical enteropathogenic and uropathogenic *Escherichia coli* (aEPEC/UPEC) strain. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 10, p. 492, 2020.

VIEIRA, M. A.; DIAS, R.; DOS SANTOS, L. F.; RALL, V.; GOMES, T. A. T.; HERNANDES, R. T. Diversity of strategies used by atypical enteropathogenic *Escherichia coli* to induce attaching and effacing lesion in epithelial cells. **J Med Microbiol**, v. 68, p. 940-951, 2019.

VILA, J.; SÁEZ-LÓPEZ, E.; JOHNSON, J. R.; RÖMLING, U.; DOBRINDT, U.; CANTÓN, R.; GISKE, C. G.; NAAS, T.; CARATTOLI, A.; MARTÍNEZ-MEDINA, M.; BOSCH, J.; RETAMAR, P.; RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; BAQUERO, F.; SOTO, S. M. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. **FEMS Microbiol Rev**, v. 40, p. 437-463, 2016.

VILA, J.; VARGAS, M.; HENDERSON, I. R.; GASCÓN, J.; NATARO, J. P. Enteroaggregative *Escherichia coli* virulence factors in traveler's diarrhea strains. **J Infect Dis**, v. 182, p. 1780-1783, 2000.

VILHENA-COSTA, A. B.; PIAZZA, R. M.; NARA, J. M.; TRABULSI, L. R.; MARTINEZ, M. B. Slot blot immunoassay as a tool for plasmid-encoded toxin detection in enteroaggregative *Escherichia coli* culture supernatants. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 55, p. 101-106, 2006.

VIMONT, S.; BOYD, A.; BLEIBTREU, A.; BENS, M.; GOUJON, J. M.; GARRY, L.; CLERMONT, O.; DENAMUR, E.; ARLET, G.; VANDEWALLE, A. The CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clone O25b: H4-ST131 has high intestine colonization and urinary tract infection abilities. **PLoS One**, v. 7, p. e46547, 2012.

WAKIMOTO, N.; NISHI, J.; SHEIKH, J.; NATARO, J. P.; SARANTUYA, J.; IWASHITA, M.; MANAGI, K.; TOKUDA, K.; YOSHINAGA, M.; KAWANO, Y. Quantitative biofilm assay using a microtiter plate to screen for enteroaggregative *Escherichia coli*. **Am J Trop Med Hyg**, v. 71, p. 687-690, 2004.

WALLACE, A. J.; STILLMAN, T. J.; ATKINS, A.; JAMIESON, S. J.; BULLOUGH, P. A.; GREEN, J.; ARTYMIUK, P. J. *E. coli* hemolysin E (HlyE, ClyA, SheA): X-ray crystal structure of the toxin and observation of membrane pores by electron microscopy. **Cell**, v. 100, p. 265-276, 2000.

WEINTRAUB, A. Enteroaggregative *Escherichia coli*: epidemiology, virulence and detection. **J Med Microbiol**, v. 56, p. 4-8, 2007.

WESTERMARK, M.; OSCARSSON, J.; MIZUNOE, Y.; URBONAVICIENE, J.; UHLIN, B. E. Silencing and activation of ClyA cytotoxin expression in *Escherichia coli*. **J Bacteriol**, v. 182, p. 6347-6357, 2000.

WICK, R. R.; JUDD, L. M.; GORRIE, C. L.; HOLT, K. E. Unicycler: Resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. **PLoS Comput Biol**, v. 13, p. e1005595, 2017.

WRIGHT, K. J.; SEED, P. C.; HULTGREN, S. J. Development of intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* depends on type 1 pili. **Cell Microbiol**, v. 9, p. 2230-2241, 2007.

WYBORN, N. R.; STAPLETON, M. R.; NORTE, V. A.; ROBERTS, R. E.; GRAFTON, J.; GREEN, J. Regulation of *Escherichia coli* hemolysin E expression by H-NS and Salmonella SlyA. **J Bacteriol**, v. 186, p. 1620-1628, 2004.

YAMAJI, R.; FRIEDMAN, C. R.; RUBIN, J.; SUH, J.; THYS, E.; MCDERMOTT, P.; HUNG-FAN, M.; RILEY, L. W. A population-based surveillance study of shared genotypes of *Escherichia coli* isolates from retail meat and suspected cases of urinary tract infections. **mSphere**, v. 3, 2018.

ZAMANI, H.; SALEHZADEH, A. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli*: association with adhesion factor genes. **Turk J Med Sci**, v. 48, p. 162-167, 2018.

ZANKARI, E.; HASMAN, H.; COSENTINO, S.; VESTERGAARD, M.; RASMUSSEN, S., LUND, O.; AARESTRUP, F. M.; LARSEN, M. V. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. **J Antimicrob Chemother**, v. 67, p. 2640-2644, 2012.

ZHAO, F.; YANG, H.; BI, D.; KHALEDI, A.; QIAO, M. A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic *E. coli* isolated from urinary tract infections. **Microb Pathog**, v. 144, p. 104196, 2020.

ZHOU, G.; MO, W. J.; SEBBEL, P.; MIN, G.; NEUBERT, T. A.; GLOCKSHUBER, R.; WU, X. R.; SUN, T. T.; KONG, X. P. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. **J Cell Sci**, v. 114, p. 4095-4103, 2001.

ZUDE, I.; LEIMBACH, A.; DOBRINDT, U. Prevalence of autotransporters in *Escherichia coli*: what is the impact of phylogeny and pathotype? **Int J Med Microbiol**, v. 304, p. 243-256, 2014.