

Received: 26.09.2018  
Accepted: 30.01.2019  
Published: 15.05.2019

## Patomechanizm zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez uropatogenne szczepy *E. coli*

### Pathomechanism of urinary tract infections caused by uropathogenic *E. coli* strains

Beata Zalewska-Piątek, Rafał Piątek, Beata Krawczyk, Marcin Olszewski

Katedra Biotechnologii Molekularnej i Mikrobiologii, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska, Gdańsk

#### Streszczenie

Zakażenia układu moczowego (ZUM) to jedne z najczęstszych i najbardziej powszechnych infekcji bakteryjnych, dotykających każdego roku nawet 150 milionów ludzi na świecie. Problem z tego typu infekcjami wynika z przewlekłości choroby, nawrotów i wzrastającej lekooporności powodujących je patogenów. Uropatogenne szczepy *E. coli* (UPEC) są głównym czynnikiem przyczynowym ZUM. Bakterie tej grupy zawierają wiele czynników adhezyjnych umiejscowionych na powierzchni ich komórek, które odpowiadają za wstępny etap bakteryjnej adhezji i kolonizację dróg moczowych. Spośród UPEC najbardziej rozpowszechnione są monoadhezyjne pile typu 1 i P oraz poliadhezyny rodziny Dr, których biogeneza odbywa się według zakonserwowanego systemu sekrecji typu „chaperone-usher” (CUP). Poza czynnikami urowirulencji, szczepy UPEC wykształciły wiele mechanizmów istotnych w patogenezie ZUM i umożliwiających im przetrwanie w środowisku dróg moczowych (adhezja, inwazja, formowanie wewnątrzkomórkowych agregatów i wyciszonych rezerwuarów bakteryjnych, filamentacja bakterii, oporność na antybiotyki). Powszechnie stosowana terapia antybiotykowa wydaje się bardzo skuteczna w kontrolowaniu i terapii ZUM, jednak narastająca wielolekooporność szczepów bakteryjnych, jak i bardzo częste nawroty zakażeń, są podstawą rozwoju alternatywnych form terapeutycznych i strategii prewencyjnych.

**Słowa kluczowe:** ZUM • UPEC • patomechanizm • adhezyny • chaperone-usher

#### Summary

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most often and most common bacterial infections affecting even 150 millions of people each year worldwide. The problem of these infections results from chronicity, recurrences and increasing drug resistance of uropathogens causing them. Uropathogenic *E. coli* strains (UPEC) are the dominant causative agent of UTIs. These strains have many adhesion factors located on the surface of their cells responsible for the initial stage of adherence and colonization of the urinary tract. Among UPEC, the most common virulence factors are monoadhesive pili of type 1 and P and poliadhesins of Dr family, that biogenesis is carried out via the conserved secretion pathway of chaperone-usher type (CUP). In addition to urovirulence factors, the UPEC strains developed a number of mechanisms important in pathogenesis of UTIs and enabling them to survive in the urinary tract environment (adhesion, invasion, formation of intracellular aggregates and quiescent bacterial reservoirs, filamentation of bacteria, resistance to antibiotics). Commonly used antibiotic therapy seems to be very effective in the control and treatment of UTIs. However, the increasing multidrug resistance of bacterial strains and the high frequency of recurrences and chronicity of the

<b>Keywords:</b>	infections are the basis for the development of alternative therapeutic forms and prevention strategies. <b>UTIs • UPEC • pathomechanism • adhesins • chaperone-usher</b>
<b>GICID</b>	01.3001.0013.2022
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0013.2022
<b>Word count:</b>	4817
<b>Tables:</b>	2
<b>Figures:</b>	–
<b>References:</b>	120

**Adres autorki:** dr hab. Beata Zalewska-Piątek, Wydział Chemiczny, Katedra Biotechnologii Molekularnej i Mikrobiologii, Politechnika Gdańska, ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk; e-mail: beazalew@pg.edu.pl

## WPROWADZENIE

Zakażenia układu moczowego (ZUM) to jedne z najczęściej występujących infekcji bakteryjnych u ludzi. Każdego roku na całym świecie odnotowuje się 150 mln przypadków zachorowań na ZUM [9, 102]. W Stanach Zjednoczonych z tego typu infekcjami corocznie boryka się nawet 11 mln osób (głównie kobiet, w różnych grupach wiekowych) [26, 27, 103]. W Polsce ZUM jest drugim typem zakażeń bakteryjnych występujących u ludzi, bezpośrednio po infekcjach dróg oddechowych [15]. Nawroty zakażeń i wzrastająca lekooporność uropatogenów zdecydowanie zwiększają koszty ekonomiczne, ponoszone corocznie z budżetów państwowych, zarówno na zwalczanie ZUM, jak i komplikacji im towarzyszących (odmiedniczkowe zapalenie nerek wraz z sepsą, uszkodzenie nerek u małych dzieci, przedwczesne porody, oporność na antybiotyki w efekcie ich nadużywania, czy *Clostridium difficile*-zależne zapalenie jelita grubego). ZUM to również ważna przyczyna zachorowalności niemowląt płci męskiej, starszych mężczyzn, jak również osób wykazujących wady anatomiczne (czy inne zaburzenia) układu moczowo-płciowego i tych wymagających długotrwałego cewnikowania (szczególnie u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego i osób ubezwłasnowolnionych w domach opieki) [24, 25, 26, 27, 103].

## EPIDEMIOLOGIA ZUM

Analiza danych klinicznych i naukowych wykazuje, że infekcje dróg moczowych 4-6 razy częściej dotyczą kobiet, niż mężczyzn. Wynika to z budowy anatomicznej układu moczowo-płciowego u kobiet, w postaci krótszej cewki moczowej i mniejszej odległości od jelita i odbytu, co ułatwia patogenom bezpośrednią migrację do pęcherza moczowego i jego kolonizację. Szacuje się, że jedna na dwie kobiety doświadcza ZUM przynajmniej raz w życiu, a jedna na trzy kobiety przechodzi

terapię antybiotykową z powodu ZUM przed ukończeniem 24 lat [25]. Prawie 20-30% kobiet, po inicjalnym epizodzie ZUM, narażonych jest na pojedynczy nawrót infekcji, w 4-6 miesięcy od zdiagnozowania infekcji pierwotnej, a 44% przechodzi nawrót infekcji w ciągu 1 roku (mimo stosowania właściwej terapii antybiotykowej i braku obecności bakterii w moczu) [27, 36]. Ponad 50% epizodów nawrotowych ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego jest spowodowanych przez ten sam szczep bakteryjny, który był przyczyną infekcji pierwotnej [27, 36, 91]. Dla porównania w przypadku małych dzieci, jedno na troje doświadczające ZUM przed ukończeniem pierwszego roku życia, będzie przechodzić nawrót infekcji w przeciągu 3 lat, a 18% w czasie 5 miesięcy [93]. Dodatkowe czynniki predysponujące kobiety do tego typu infekcji obejmują nieprawidłowości metaboliczne, wady anatomiczne układu moczowego, a także aktywność seksualną. W grupie wiekowej kobiet 18-40 lat obserwuje się częstszą infekcją pęcherza moczowego (75-90% zakażeń) określaną jako zapalenie pęcherza moczowego miodowego miesiąca. U starszych kobiet, w okresie około menopauzalnym, ze względu na zmianę gospodarki hormonalnej (wywołującej głównie obniżenie wytwarzania estrogenów) i redukcję naturalnej flory bakteryjnej w pochwie, również odnotowuje się zwiększoną zapadalność na ZUM. W porównaniu do kobiet, u mężczyzn częstość tego typu infekcji wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem, przejawiając się u nich najczęściej jako zapalenie gruczołu krokowego (stanowiące bardzo poważny problem zdrowotny ze względu na trudności lecznicze i możliwe powikłania) [25, 27, 78, 92].

## Klasyfikacja i czynniki etiologiczne ZUM

Pod kątem klinicznym, ZUM są rozdzielane jako infekcje niepowikłane (pierwotne) i powikłane (wtórne). Niepowikłane ZUM dotyczą ogólnie tzw. osób zdrowych, niewykazujących żadnych zaburzeń struktural-

nych (anatomicznych) neurologicznych i fizjologicznych w obrębie układu moczowo-płciowego. Tego typu infekcje obejmują zarówno dolne (zapalenie cewki moczowej, urethritis, zapalenie pęcherza moczowego, cystitis) jak i górne drogi moczowe (odmiedniczkowe zapalenie nerek, pyelonephritis) i dotyczą kobiet, małych dzieci i osób starszych. Diagnozowane są na podstawie obecności bakterii w moczu (bakteriuria) z objawami towarzyszącymi [40, 42, 75]. Natomiast powikłane ZUM, są związane z czynnikami wpływającymi zarówno na drogi moczowe, jak i mechanizmy obronne danego organizmu (przeszkody uniemożliwiające odpływ moczu i powodujące jego zatrzymywanie), których przyczyną mogą być choroby neurologiczne, wady urologiczne powodujące odpływ wsteczny pęcherza moczowego (vesicoureteral reflux), immunosupresja, długotrwała ekspozycja na antybiotyki, uszkodzenia nerek, transplantacja nerek, ciąża, obecność ciał obcych w organizmie typu kamica, cewniki stałe, urządzenia odwadniające [59, 61]. W Stanach Zjednoczonych 70-80% skomplikowanych ZUM dotyczy pacjentów poddanych stałemu cewnikowaniu. W tej grupie osób odnotowuje się średnio 1 mln przypadków zachorowań w ciągu roku [26, 62]. CAUTIs mogą występować jako zakażenia objawowe i bezobjawowe, w równym stopniu dotyczące kobiet i mężczyzn (zwłaszcza w podeszłym wieku, chorych na cukrzycę i cewnikowanych długotrwale) [14]. Czas cewnikowania wpływa na wzrost ryzyka zakażenia bakteryjnego (ryzyko rozwoju objawowego CAUTI na poziomie 3-7% w ciągu jednego dnia cewnikowania) i jest związane z detekcją bakterii w moczu (bakteriuria). Częstsza asymptomatyczna (bezobjawowa) postać CAUTI może spowodować bardzo groźne powikłania, włączając bakterie, urosepsę, a nawet zgon [14, 62].

ZUM są spowodowane przez różne czynniki etiologiczne – bakterie, wirusy, grzyby, pierwotniaki. Najbardziej jednak rozpowszechnioną grupą są patogeny bakte-

ryjne, zarówno Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie oraz grzyby (głównie *Candida* spp.). Uropatogenne szczepy *E. coli* (uropathogenic *E. coli*, UPEC) reprezentują dominujący czynnik etiologiczny zakażeń zewnątrzszpitalnych (80-90% zarejestrowanych przypadków) wewnątrzszpitalnych (izolowane w około 50% przypadków) i nawrotów zachorowań (70% odnotowanych przypadków). Poza UPEC, które są główną przyczyną niepowikłanych (75-85%) i powikłanych ZUM (50-65% przypadków) najbardziej powszechne w tego typu infekcjach są gatunki *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, grupa B *Streptococcus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* [24, 27, 46, 51, 59, 75, 89]. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że w 95% przypadków ZUM są skutkiem infekcji spowodowanej przez pojedynczy szczep bakteryjny, a 5% to zakażenia wielobakteryjne (związane z obecnością różnych gatunków bakterii). Większość ZUM jest związana z kolonizacją okolic cewki moczowej przez uropatogeny jelitowe, które swoim zasięgiem obejmują również pęcherz (tabela 1) [27, 89].

#### PATOGENEZA ZUM I GŁÓWNE CZYNNIKI UROWIRULENCJI

Gwałtowny postęp w dziedzinie biologii molekularnej i rozwój technologii diagnostycznej w ostatnich 15 latach umożliwił poznanie patogenyzy ZUM i identyfikację nieznanych dotąd czynników oraz mechanizmów chorobotwórczych. Obecnie wiadomo, że podstawowym, a zarazem inicjalnym etapem zakażeń moczowych jest adherencja bakterii do komórek gospodarza (interakcje ze swoistymi receptorami komórkowymi, determinujące tropizm tkankowy bakterii) napędzająca kolejne zdarzenia procesu patogenego. ZUM zwykle zaczynają się od kontaminacji okolic cewki moczowej przez uropatogeny rezydujące w jelicie. Następnym etapem jest kolonizacja cewki moczowej i migracja patogenów do pęcherza,

**Tabela 1.** Etiologia infekcji dróg moczowych wywołanych przez uropatogenne szczepy bakteryjne

Czynnik etiologiczny ZUM	Częstość występowania infekcji [%]	
	ZUM niepowikłane	ZUM powikłane
<i>Escherichia coli</i>	75-85	50-65
<i>Proteus mirabilis</i>	1-4	1-10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	8
<i>Enterobacter</i> spp.	<1	2-10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	2-19
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	6	1-4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3
<i>Enterococcus</i> spp.	5	11
Grupa B <i>Streptococcus</i>	3	2

Według [15, 24, 26, 27, 42, 46, 51, 89].

ściśle związana z obecnością na powierzchni komórek bakteryjnych układów adhezyjnych w postaci pili, fimbrii, czy struktur flagelarnych. Zachodzące w pęcherzu interakcje typu gospodarz-patogen (powierzchniowe komórki nabłonkowe – adhezyna) decydują o skutecznej kolonizacji lub eliminacji bakterii z dróg moczowych. Strumień przepływającego moczu eliminuje większość bakterii. Spłukiwanie moczem mogą przetrwać tylko te bakterie, które silnie związały się z komórkami nabłonkowymi leżącymi w kanale pęcherza [24]. Wielowarstwowa struktura nabłonka moczowego obejmuje komórki podstawowe (bazalne) związane z błoną podstawną (warstwa o średnicy 5-10 µm), pośrednie (o średnicy 20 µm) i powierzchniowe-baldaszkowate (superficial umbrella bladder epithelial cells, BECs) o grubości zależnej od stopnia rozciągnięcia pęcherza moczowego [1]. Najbardziej zewnętrzna warstwa nabłonka jest złożona z ośmiokątnych (oktagonalnych) komórek, które są razem przez szczelne połączenia i pokryte na powierzchni uroplakinowymi płytkami (uroplakiny Ia, Ib, II i III). W ten sposób powierzchniowe komórki nabłonkowe tworzą nieprzepuszczalną barierę wobec czynników toksycznych obecnych w moczu i potencjalnych oportunistycznych patogenów [1, 4]. Po etapie wstępnej adhezji, następuje inwazja, intensywne namnażanie bakterii i tworzenie biofilmu. Unikając mechanizmów obronnych gospodarza przez inwazję komórek nabłonkowych, czy zmiany morfologiczne komórek bakteryjnych (do postaci filamentarnych, które zapewniają im odporność na działanie naciekających pęcherz neutrofilii i kolonizowanie następnych komórek uroepitelialnych) bakterie poprzez moczowody penetrują miąższ nerek, co może spowodować proces zapalny, postępującą utratę funkcji nefronów, a nawet sepsę. Kolonizacja komórek nabłonka nerek odbywa się z udziałem adhezyn/pili bakteryjnych i jest związana z wydzielaniem toksyn i proteaz, prowadzących do uszkodzenia tkanek gospodarza. Przy braku leczenia lub nieodpowiedniej terapii zakażenia, uropatogeny przełamują tubularną barierę nabłonkową w nerkach, migrują do krwi i wywołują zakażenie – bakteriemie, a nawet zagrażającą życiu urosepsę [11, 17, 24, 47, 48, 49, 60].

### Główne czynniki patogenne kodowane przez UPEC – adhezyny, proteazy i toksyny

Wyróżnić można kilka grup bakteryjnych adhezyn, istotnych w rozpoznawaniu receptorów umiejscowionych na powierzchni nabłonka pęcherza (uroepitelium) i tropizmie tkankowym bakterii w obrębie dolnych i górnych dróg moczowych, inwazji tkanek gospodarza i tworzeniu biofilmu. Wiele Gram-ujemnych bakterii patogennych, włączając *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp., *Salmonella* spp. i *Yersinia* spp., może wytwarzać wysoce zakonserwowaną rodzinę adhezyn pilowych/fimbrialnych, których biogeneza zależy od systemu sekrecji typu periplazmatyczne białko opiekuńcze-białko zewnętrzne kanału (chaperone-usher pathway, CUP) [32, 83, 107, 109, 112, 114, 119]. Najbar-

dziej rozpowszechnione układy adhezyjne (występujące w postaci powierzchniowych hetero- lub homoasocjacji białkowych, odpowiednio monoadhezyn i poliadhezyn) w obrębie UPEC są reprezentowane przez CUP pile typu P (operon *pap*), typu 1 (operon *fim*), fimbrie S (operon *sfa*) i F1C (operon *foc*) oraz rodzinę adhezyn Dr/Afa (operony *dra/afa*) tworzących fimbrie Dr lub afimbrialne otoczki białkowe Afa, opłaszczające komórki bakteryjne (tabela 2) [22, 52, 79, 82, 96, 115, 116, 119].

Geny kodujące białka systemu sekrecji CU są umiejscowione w obrębie operonów bakteryjnych (na chromosomach i/lub plazmidach) o zakonserwowanej organizacji genetycznej [79, 119]. Dystrybucja operonów CUP w różnych izolatach UPEC nie jest równomierna. Oznacza to, że niektóre operony występują preferencyjnie w genomach szczepów uropatogennych, podczas gdy inne są identyfikowane tylko w niektórych szczepach. Zdarzają się jednak szczepy UPEC zawierające aż 9-17 kompletnych (pod względem zawartości genowej) CU operonów [114].

W obrębie scharakteryzowanych wyżej czynników adhezyjnych, pile typu 1 i P oraz adhezyny rodziny Dr tworzą grupę trzech najbardziej dominujących determinantów urowirulentnych, charakterystycznych dla szczepów UPEC. Pile typu 1, przez oddziaływanie z resztami mannozy, w receptorach glikoproteinowych (mannozyliowanych uroplakin i  $\alpha_1\beta_3$  integrzyn) na powierzchni nabłonka (urotelium) pęcherza moczowego, są odpowiedzialne głównie za infekcje pęcherza, spowodowane przez szczepy *E. coli* [98, 101, 104]. Natomiast pile typu P, wykazujące powinowactwo do reszt Gal $\alpha$ (1,4)Gal w obrębie warstwy glikolipidowej nabłonka dróg moczowych, w 9 na 10 przypadków, umożliwiają szczepom *E. coli*, wywołanie odmiedniczkowego zapalenia nerek [21, 58, 86]. Powyższe monoadhezyny (składające się z włóknistego fibryllum i monomerycznego helikalnego rdzenia) w procesie interakcji ze swoistymi receptorami komórkowymi wykorzystują pojedyncze podjednostki adhezyjne, umiejscowione na szczycie fibryllum, odpowiednio FimH lub PapG (w przypadku pili typu 1 lub pili typu P) [43, 101, 119]. Adhezyna FimH, oprócz adhezji, indukuje również inwazję komórek nabłonkowych pęcherza przez szczepy *E. coli*. Zdolność szczepów *E. coli* wytwarzających pile typu 1 do inwazji komórek nabłonkowych pęcherza to najistotniejszy etap podczas rozwoju i utrzymywania się ZUM, w obrębie skolonizowanego organizmu. W przeciwieństwie do adhezyny FimH, pilowa adhezyna PapG nie pełni funkcji inicjatora bakteryjnej internalizacji [64]. W bakteryjnym zakażeniu nerek z udziałem szczepów UPEC, kolonizacja jest oparta o system wzajemnej komunikacji, występującej między pilami typu 1 i P (włączanie/wyłączenie ekspresji genów kodowanych przez operony *fim/pap* zależnie od presji środowiska zajmowanego przez bakterie i czasu infekcji). Działanie synergistyczne między tymi strukturami adhezyjnymi jest bardzo istotne dla bakterii inicjujących kolonizację, które są poddane działaniu stresu ścinającego (hydrodynamicznej siły ścinającej o wartości 0,17

**Tabela 2.** Dominujące czynniki patogenne szczepów *E. coli* odgrywające kluczową rolę w infekcjach dróg moczowych

Główne czynniki patogenne UPEC	Funkcja biologiczna
Pile typu 1	Adherencja, inwazja, kolonizacja, tworzenie biofilmu
Pile typu P	Adherencja i kolonizacja
Adhezyny systemu sekrecji CU	Rodzina adhezyn Dr/Afa
	Adherencja, inwazja, kolonizacja
	Fimbrie S
	Adherencja, penetracja tkanek (stymulacja uwalniania enzymów litycznych) kolonizacja
	Fimbrie F1C
	Adherencja, kolonizacja, tworzenie biofilmu
Adhezyny autotransportujące	Ag43
	Autoagregacja bakterii, tworzenie biofilmu
	HlyA
	Liza komórek nabłonkowych, ułatwienie kolonizacji
Toksyny	CNF1
	Rearanżacja włókien aktynowych cytoszkieletu, stymulacja zmian morfologicznych błony komórkowej, zapobieganie apoptozie
	Aerobaktyna
	Yersiniabaktyna
System sideroforów	Eneterobaktyna
	Salmochelina
	Wiązanie jonów żelaza niezbędnych do wzrostu bakterii

Według [12, 21, 31, 64, 65, 73, 96]

dyne/cm<sup>2</sup>, co odpowiada 0,017 pN/μm<sup>2</sup>) generowanego przez przepływ filtratu w kanalikach proksymalnych nerki. Badania na żywym modelu zwierzęcym wskazują, że pile typu P pośredniczą w adherencji między bakteriami, a komórkami nabłonkowymi wyściełającymi kanaliki nerkowe, na wczesnym etapie bakteryjnej kolonizacji. Natomiast pile typu 1 odgrywają istotną rolę w indukowaniu powstawania wiązania między sąsiednimi komórkami bakteryjnymi i tworzeniu biofilmu, w środkowej części kanalika, na późniejszym etapie infekcji. Utworzone w ten sposób zagregowane społeczności bakteryjne kolonizujące kanalik nerkowy wpływają na filtrację nefronową i prowadzą do całkowitej utraty funkcji nefronu (w ciągu zaledwie 8 godzin od rozpoczęcia się zakażenia) [65]. Jak dotąd nie udało się precyzyjnie zdefiniować molekularnego mechanizmu umożliwiającego inwazję komórek nabłonkowych nerki przez szczepy UPEC. Wykonane badania potwierdzają istotną rolę pili typu 1, które przez współdziałanie ze składnikiem C3 układu dopełniacza i receptorem CD46 (swoistym dla składnika C3) mogą indukować inwazję bakteryjną do nerkowych komórek nabłonkowych. Ważne jest również to, że zinternalizowane komórki bakteryjne nie podlegają proliferacji w komórkach nabłonkowych i szybko rozprzestrzeniają się do śródmiaższu nerki, a następnie krwiobiegu. W procesie bakteryjnej translokacji przez komórki nabłonka nerek poza czynnikami komórkowymi (zależnie od gospodarza) biorą również udział różne czynniki adhezyjne, spośród których dominującą rolę odgrywają pile typu P współdziałające z pilami typu 1, rodzina adhezyn Dr/Afa i fimbrie S [60, 65].

Do trzeciej grupy czynników adhezyjnych kodowanych przez szczepy UPEC (*E. coli* Dr/Afa<sup>+</sup>) zaliczane są adhezyny rodziny Dr. Szczepy *E. coli* Dr/Afa<sup>+</sup> wywołują infekcje dróg moczowych, głównie u kobiet i dzieci, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek (30% zachorowań), zapalenie pęcherza moczowego (30-50% przypadków), przewlekłe biegunki u dzieci i nawracające zakażenia u młodych kobiet (odpowiednio 10-15% i 50% przypadków) [33, 34, 35]. Szczepy te są szczególnym problemem kobiet ciężarnych; stwierdza się 40% przypadków występowania odmiedniczkowego zapalenia nerek w III trymestrze ciąży [34, 113]. Głównym czynnikiem przyczynowym zwiększającym jego występowanie u ciężarnych jest nieleczona bezobjawowa bakteriuria (30% przypadków, w porównaniu do 3% prawidłowo leczonych ciężarnych) [97].

Rodzina Dr obejmuje adhezyny Dr/DraE, Dr-II, F1845/DaaE, Afa-I, -II, -III, -IV, -V, -VII i -VIII, Nfa-I, Aaf-I i Aaf-II (pochodzenia ludzkiego i zwierzęcego) [57, 77, 96]. Powyższe struktury adhezyjne jako główny receptor komórkowy wykorzystują glikoproteinę DAF (CD55) (decay-accelerating factor) chroniącą komórki gospodarza przed lizą, wywołaną przez kompleks białkowy układu dopełniacza [8, 37, 54, 76]. Niektóre adhezyny rodziny Dr (DraE, AfaE-III i F1845, kodowane odpowiednio przez operony *dra*, *afa-3* i *daa*) wiążą glikoproteiny CEA, CEACAM1 i CEACAM6 (carcinoembryonic antygen related cellular adhesion molecules) należące do rodziny karcynoembrionalnych molekuł adhezyjnych, które stymulują proces kolonizacji błon śluzowych przewodu



moczowo-płciowego przez bakterie [2, 37, 53, 54, 68]. W obrębie adhezyny rodziny Dr, tylko fimbrie Dr (złożone z setek podjednostek adhezyny DraE i szczytowej podjednostki inwazyjności DraD) wykazują powinowactwo do kolagenu typu IV (miejsce wiązania w obrębie domeny 7S) w błonie podstawnej nabłonka dróg moczowych [8, 95]. Ta właściwość adhezyny DraE jest czynnikiem przyczynowym nawracających i przewlekłych infekcji dróg moczowych, wywołanych przez uropatogenne szczepy *E. coli* Dr\*. Fimbrie Dr (podobnie jak amorficzne układy adhezyjne typu Afa-III) oprócz adhezji determinującej tropizm tkankowy, umożliwiają również bakteriom szczepów *E. coli* Dr\* inwazję komórek nabłonka moczowego (z wykorzystaniem mechanizmu zamka błyskawicznego). Proces internalizacji jest oparty na interakcjach bakterii z receptorem DAF i indukcji akumulacji tej glikoproteiny (tzw. efekt klasteringu) w miejscach występowania adhezji bakteryjnej, która również odpowiada za występowanie nawrotów i chroniczność ZUM [30, 34]. Akumulacji glikoproteiny DAF towarzyszy także przegrupowanie cytoszkieletu, polimeryzacja  $\alpha$ -aktyniny i aktyny oraz agregacja erazyny, umożliwiająca łączenie filamentów aktyny z receptorami błonowymi [34]. Wiązanie glikoprotein CEACAM przez komórki bakteryjne szczepów *E. coli* Dr\* i *E. coli* Afa-III\* powoduje zahamowanie procesu złuszczenia (eksfoliacji *in vivo*) komórek nabłonkowych wyściełających pęcherz moczowy (którego zasadniczym celem jest usunięcie zadherowanych bakterii przez mikcję). Powoduje to długoterminowe utrzymywanie się bakterii w układzie moczowo-płciowym, bez powodowania patologii układowej. Proponowany mechanizm jest zgodny z obserwacjami klinicznymi infekcji moczowych, wywołanych przez szczepy *E. coli* Dr\* i *E. coli* Afa-III\*, które często charakteryzują się brakiem występowania ostrych objawów ze strony zakażonego organizmu i rozwojem bezobjawowej asymptomatycznej bakteriurii (asymptomatycznej bakteriuria, ABU). W bardzo podobny sposób zachowują się ABU szczepy *E. coli* (niektóre spośród przebadanych izolatów kodują również operony *dra/afa*), które kolonizują drogi moczowe przez tygodnie lub nawet miesiące, bez indukowania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej ze strony zakażonego gospodarza [68]. Wykonane badania wskazują również, że szczepy *E. coli* Dr\*, oprócz fimbrii Dr i inwazyjności DraD (stanowiących główne czynniki urowirulencji tych bakterii), wytwarzają także autoagregującą adhezynę Ag43, która istotnie wpływa na żywotność i aktywność metaboliczną komórek bakteryjnych tworzących biofilm oraz wewnątrzkomórkową przeżywalność zinternalizowanych bakterii w obrębie podlegających kolonizacji komórek nabłonkowych pęcherza [117, 118].

W związku z kolonizacją środowiska ubogiego w składniki odżywcze, jakim jest pęcherz moczowy, uropatogeny są również zdolne do wytwarzania proteaz i toksyn ( $\alpha$ -hemolizyna, HlyA, cytotoksyczny czynnik nekrotyzujący typu 1, CNF1), które umożliwiają im uwalnianie składników odżywczych z zajętych komórek, dalsze namnażanie i rozprzestrzenianie [24].

Hemolizyna HlyA, charakterystyczna dla szczepów UPEC *fim+* i *pap+*, tworzy oligomeryczny kanał w błonie powierzchniowych komórek nabłonkowych pęcherza, stymulując ich lizę (uwalnianie żelaza i składników odżywczych wykorzystywanych przez bakterie), wzmacnia proces złuszczenia komórek nabłonkowych, przez co umożliwia ekspozycję głębszych warstw uroepitelium, niezbędnych do dalszej kolonizacji i rozprzestrzeniania bakterii w układzie moczowym gospodarza, jak również ich uwalniania podczas mikcji [20, 49, 73]. Zaobserwowano także istotną rolę hemolizyny w procesie uszkodzenia i bliznowacenia nerki, przez oscylację i zaburzenie prawidłowego przepływu moczu w kanałkach krętych, co ostatecznie ułatwia patogenom kolonizację moczowodów i zajęcie miąższu nerki [73].

Czynnik CNF1, identyfikowany u ~30% szczepów UPEC, odpowiedzialnych za odmiedniczkowe zapalenie nerek, bierze udział w reorganizacji włókien aktywnych cytoszkieletu i stymulacji zmian morfologicznych błony komórkowej z udziałem trzech RHO GTP-az (RAC1, RHOA i czynnika kontroli podziałów komórkowych, CDC42), co wzmacnia proces inwazyjności bakteryjnej. CNF1 jest wprowadzane do komórek gospodarza w postaci pęcherzyków endocytarnych, przez wiązanie do adhezyjnego receptora BCAM (basal cell adhesion molekule) i późniejszą aktywację RAC1 GTP-azy. Cała kaskada zapobiega apoptozie komórek uroepitelium, które uległy kolonizacji bakteryjnej (mechanizm zwiększający przeżywalność bakterii uropatogennych w obrębie dróg moczowych) [31, 56].

Pęcherz moczowy tworzy także środowisko ubogie w żelazo ( $Fe^{3+}$ ) niezbędne do wzrostu bakterii. Nie sprzyjające warunki rozwoju uropatogenów wymuszają na nich wykształcenie systemu sideroforów, stanowiących maszynię do jego pozyskiwania (siderofor chelatuje jony żelaza, a receptor błonowy transportuje związane żelazo do wnętrza komórek bakteryjnych), spośród których aerobaktyjni i yersiniabaktyjni są uważane za podstawowe w środowisku dróg moczowych [10, 29]. Aerobaktyjni wykazują stabilność w warunkach niskiego pH i zdecydowanie większą zdolność wiązania żelaza, w porównaniu do enterobaktyjni [106, 111]. Natomiast yersiniabaktyjni są ważni podczas formowania przez bakterie biofilmu w pęcherzu moczowym, wykazują także funkcję ochronną przed wewnątrzkomórkowym zabijaniem bakterii przez stres związany z obecnością miedzi w komórkach [12].

### Mechanizmy patogenne szczepów UPEC

Adhezja, jako podstawowy etap w patogenezie ZUM, jest ściśle skorelowana z procesem inwazyjności bakteryjnej. Szczepy UPEC wykazują zdolność do inwazyjności powierzchniowych baldaszkowatych komórek nabłonkowych pęcherzowego uroepitelium, BECs (w postaci pęcherzyków wakuolarnych) i intensywnej replikacji w cytoplazmie tych

komórek, co pozwala w czasie 12-16 godzin na uzyskanie 10000-100000 potomnych komórek bakteryjnych w oparciu o jedną komórkę ulegającą efektywnej inwazji [47, 69, 78]. Sam mechanizm uwalniania części zinternalizowanych bakterii z pęcherzyków endocytarnych do cytoplazmy nie został do tej pory zdefiniowany. Jednak dostępne dane wskazują, że znaczna część bakterii, która „ominęła” mechanizmy obronne organizmu, po 2 godzinach od infekcji, jest obecna w cytozolu komórek BECs [24, 40, 44, 90].

Po inwazji, obecność bakterii stwierdza się w obrębie opłaszczających je endocytarnych Rab27b<sup>+</sup>-pęcherzyków fuzyjnych (podobnych do lizosomów sekrecyjnych), których tworzenie zależy od białka Rab27b (GTP-azy związanej z pęcherzykami regulującymi ich przemieszczanie się) i obecności cytozoluowego cAMP [5, 63, 110]. Najnowsze badania wskazują, że tylko nieliczne komórki UPEC podlegają degradacji lizosomalnej, po inwazji powierzchniowych komórek nabłonkowych [67, 105]. Wiąże się to z tym, że bakterie są zamknięte w odrębnych przedziałach komórkowych, uniemożliwiających ich fuzję z lizosomami, a nawet gdy bakterie zostaną włączone do lizosomów unikają zabicia przez wykorzystanie ich naturalnych zdolności do neutralizowania lizosomalnego pH (blokowanie aktywności v-ATPazy wbudowanych w błonę lizosomu, które są odpowiedzialne za pompowanie protonów do wnętrza lizosomów, zapewniając tym samym kwaśne pH niezbędne do aktywności enzymów lizosomalnych) [5, 66, 100]. Mimo generacji ważnych mechanizmów zabezpieczających, tylko kilka bakterii może przetrwać w komórkach BECs, ze względu na ich zdolność do identyfikacji wewnątrzkomórkowych bakterii i inicjacji mechanizmu egzocytarnego wydalania zinternalizowanych bakterii [66, 67, 100]. Powyższy system jest częścią wrodzonej obrony organizmu w odpowiedzi na ostrą bakteryjną infekcję pęcherza, wywołwaną przede wszystkim przez szczepy *E. coli fim+* (wytwarzające pile typu 1). Mechanizm ten jest regulowany głównie przez receptor Toll-podobny typu 4, TLR4 (Toll-like receptor; aktywowany przez lipopolisacharyd, LPS uwalniany przez UPEC) obecny w dużej ilości w pęcherzykach Rab27b<sup>+</sup> (na powierzchni komórek nabłonkowych dróg moczowych), a także wzrost poziomu cAMP (wytwarzanego przez aktywowaną cyklazę adenylogową 3, AC3) [5, 19, 70, 99]. W ciągu 24 godzin od inwazji więcej niż 90% zinternalizowanych bakterii zostaje usuniętych poprzez szlak oparty na białku MyRIP [5, 67, 100]. Mechanizm usuwania zinternalizowanych bakterii przez BECs, jest skutecznym narzędziem kontroli liczby wewnątrzkomórkowych bakterii. TLR4-zależne usuwanie bakterii może także stanowić bardzo dobry cel molekularny przy projektowaniu leków, użytecznych w terapii ZUM [100]. Po aktywacji receptora TLR4 można zaobserwować wzrost wytwarzania bakteriobójczych peptydów (głównie  $\beta$ -defensyny-1 i katelicydyny) przez komórki BECs. Działanie tych peptydów polega na interkalacji i niszczeniu bakteryjnych błon komórkowych, co jest bardzo skutecznym mechanizmem obrony na wczesnym etapie infekcji, jak i jedną z najwcześniejszych zewnątrzkomórkowych antibakteryjnych odpowiedzi, mediowanej przez komórki nabłonkowe [16, 74, 108].

W procesie inwazji bakterie UPEC wykorzystują fizjologiczny mechanizm regulacji objętości pęcherza moczowego, rozciągania podczas gromadzenia w nim moczu i zmniejszania objętości podczas jego opróżniania (mikcji). Działanie powyższego mechanizmu oparte jest na powierzchniowych komórkach nabłonkowych oraz procesie zlokalizowanej egzocytozy pęcherzyków fuzyjnych, w miejscach występowania bakteryjnej adhezji. Każda z powierzchniowych komórek nabłonkowych wyścielająca błonę śluzową pęcherza zawiera wiele wyżej wspomnianych wewnątrzkomórkowych pęcherzyków fuzyjnych związanych z białkiem Rab27b. Tego typu pęcherzyki są wykorzystywane do „przechowywania” fragmentów (fałdów) błony śluzowej, niezbędnej do zwiększenia objętości pęcherza, w wyniku akumulacji w nim moczu. Podczas wydalania moczu, powstający stres oddziałuje na powierzchnię komórek nabłonkowych zwiększając uwalnianie cAMP, co stymuluje egzocytozę Rab27b<sup>+</sup>-pęcherzyków fuzyjnych (fuzja od wewnątrz pęcherzyków z błoną komórkową) powodując ich zwinięcie na powierzchni komórek i zwiększenie objętości pęcherza. Gdy mocz jest wydalany, a pęcherz się kurczy, zwinięte fałdy błony są po raz kolejny internalizowane jako wewnątrzkomórkowe pęcherzyki w obrębie powierzchniowych komórek nabłonkowych (powodując tym samym zamknięcie ujścia moczowodów przez fałdy błonowe) [5, 110].

Następny mechanizm obronny organizmu podczas ostrej infekcji pęcherza przed bakteriami dokonującymi inwazji, to eksfoliacja komórek BECs i ich wydalanie z moczem. Mechanizm ten przyczynia się do intensywnej redukcji liczby bakterii obecnych na powierzchniach błon śluzowych. Mimo że rozsiewanie podlegających eksfoliacji powierzchniowych komórek nabłonkowych powoduje ekspozycję tkanek bazowych i wystawienie ich na działanie składników toksycznych obecnych w moczu, złuszczeniu towarzyszy także szybka odnowa powierzchniowych komórek BECs przez aktywną proliferację macierzystych komórek podstawowych. W ten sposób zregenerowane uroepitelium ponownie zaczyna pełnić ochronną barierę pęcherza, nie tylko przed toksyczną zawartością moczu, ale także przed patogennymi bakteriami. Podstawowy mechanizm obronny indukowany przez organizm gospodarza i prowadzący do śmierci komórek, a w konsekwencji także do ich złuszczenia, został ściśle zdefiniowany [45, 71]. Do najważniejszych czynników szczepów UPEC promujących proces eksfoliacji należy  $\alpha$ -hemolizyna, indukująca kaskadę sygnałową, zależną od kaspaz-1 i -4 (prowadzącą do śmierci komórkowej). Eksfoliacja komórek BECs ma znaczenie podwójne:

- złuszczenie komórek jest uważane za mechanizm obrony gospodarza,
- za mechanizm umożliwiający rozprzestrzenienie bakterii w głąb tkanki i utrzymywanie zakażenia [20, 49, 73].

W rzeczywistości znane są szczepy UPEC, które indukują

śmierć powierzchniowych komórek nabłonka moczowego, tym samym odsłaniając warstwę głębiej położonych komórek pośrednich w obrębie infekowanej tkanki, gdzie tworzą „uśpione” (wyciszone) wewnątrzkomórkowe rezerwuary bakteryjne (quiescent intracellular reservoirs, QIRs), warunkujące im przeżycie przez dłuższy okres. W związku z tym główna przyczyna nawrotów infekcji pęcherza (powyżej 30%) jest związana z obecnością tego typu form bakteryjnych zlokalizowanych w obrębie uroepitelium [6, 41, 71].

### Przeżywalność uropatogenów i nawroty infekcji

Możliwość przeżycia bakterii uropatogennych w środowisku dróg moczowych przez unikanie strategii obronnych komórek nabłonkowych jest najbardziej istotna w procesie patogenezy ZUM i pojawiania się nawrotów tego typu infekcji. W oparciu o model myszy zakażeń moczowych, istnieje możliwość wprowadzenia  $10^7$  bakterii przez cewkę moczową (wytworzących adhezynę FimH, szczytową podjednostkę pili typu 1) bezpośrednio do pęcherza [94]. Z tej populacji bakterii, 1000-10000 może dokonać inwazji, a 1% zinternalizowanych bakterii przeżywa w obrębie baldaszkowatych komórek nabłonkowych, uwalnia się do cytoplazmy komórek urotelialnych (jednocześnie unikając i przeciwstawiając się mechanizmom obronnym gospodarza - egzocytarnemu wydaleni lub śmierci fagolizosomalnej) i zapoczątkowuje kaskadę formowania wewnątrzkomórkowych, zagregowanych społeczności bakteryjnych, podobnych do tworzonego poza-komórkowego biofilmu, określanego jako struktury IBCs (intracellular bacterial communities) [18, 44, 94]. Formowanie IBCs nie obserwuje się w obrębie nieróżnicowanych komórek urotelialnych z wyjątkiem sytuacji, w których komórki te są traktowane czynnikami destabilizującymi błonę komórkową lub sieć aktynową [3, 23]. Podstawą w zrozumieniu tego zjawiska może być struktura sieci aktynowej, która jest gęstsza w nieróżnicowanych komórkach urotelialnych, w stosunku do komórek baldaszkowatych, co może ograniczać uwalnianie bakterii z pęcherzyków endocytarnych i ich proliferację w cytoplazmie. Nie bez znaczenia pozostaje również zróżnicowanie dystrybucji receptorów (wykorzystywanych przez bakterie) na dwóch powyższych typach komórek [85]. Użyteczność analizowanego modelu mysiego została potwierdzona przez identyfikację struktur IBCs w próbkach moczu, pochodzących od kobiet cierpiących z powodu nawracających ZUM. Obecność struktur IBCs i długich filamentarnych form bakterii nie stwierdzono zarówno w moczu kobiet zainfekowanych przez bakterie Gram-dodatnie, jak i w moczu kobiet z asymptomatycznym ZUM oraz kontrolnej grupie kobiet zdrowych. Dodatkową wartością prowadzonych prac jest badanie cytologiczne moczu, pochodzącego z próbek ludzkich i mysich, pobieranych podczas ZUM, które daje taki sam obraz złuszczonej komórki pochodzących z dróg moczowych obu organizmów (co wskazuje na występowanie podobnego patomechanizmu ZUM u ludzi i myszy) [87, 90].

IBCs są przejściowym rezerwuarem bakteryjnym. Podczas dojrzewania tych wewnątrzkomórkowych agregatów bakteryjnych, część populacji podlega odmiennemu programowi rozwojowemu, podczas którego dochodzi do zahamowania podziału komórkowego, zmieniającego morfologię komórek bakteryjnych. Bakteryjny inhibitor podziału komórek SulA jest uważany za istotny czynnik mediujący bakteryjną filamentację i determinujący patogenność szczepów UPEC. Powstające filamentarne postaci bakterii osiągają długość nawet do 70  $\mu\text{m}$ . Wykonane analizy mikroskopowe (badania oparte na modelowych pęcherzach mysich) wykazują, że filamentarne formy UPEC są dla bakterii doskonałym mechanizmem obronnym przed komórkami efektorowymi wrodzonej odporności immunologicznej gospodarza, zwłaszcza fagocytującymi neutrofilami. Obserwowany fizyczny wzrost długości komórek bakteryjnych, któremu prawdopodobnie towarzyszą także zmiany molekularnych właściwości bakterii, może być istotny dla ich przeżycia podczas przejściowego opuszczenia komórek nabłonkowych i podczas inwazji, a także do podtrzymywania samej infekcji [47, 49].

Szczepy UPEC wykazują także zdolność do tworzenia wewnątrzkomórkowych rezerwuarów bakteryjnych, QIRs w obrębie głębiej położonych komórek przejściowych uroepitelium (w izolowanych, związanych z błoną, aktywnych przedziałach komórkowych). W ten sposób układ immunologiczny może ich nie identyfikować nawet do kilku miesięcy. W odróżnieniu od metabolicznie aktywnych struktur IBCs, rezerwuary QIRs są złożone z 4-10 nie-replikujących się komórek bakteryjnych, które zachowują żywotność nawet przez kilka miesięcy i mogą podlegać aktywacji jako źródło inicjacji nawrotu ZUM. Redystrybucja aktywny podczas różnicowania uroepitelium (w ramach, którego głębiej położone niedojrzałe komórki ostatecznie różnicują się do baldaszkowatych komórek nabłonkowych) w połączeniu z innymi czynnikami sygnałowymi (włączając terapię antybiotykową) może prowadzić do „pobudzenia” komórek bakteryjnych i ich ponownego uwolnienia do światła pęcherza (powodując powtórzenie cyklu infekcyjnego) [6, 24, 41].

## TERAPIA ZUM

### Leczenie ZUM i rozwój lekooporności pośród szczepów UPEC

Stosowana powszechnie terapia antybiotykowa (trimetoprym, ampicylina, sulfametoksazol, cyprofloksacyna, cefalosporiny 2 i 3 generacji z grupy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych) jest skuteczna w leczeniu niepowikłanych i powikłanych ZUM. Mimo to wiele osób jest narażonych na chroniczne i nawracające zapalenie pęcherza moczowego, wymagające długotrwałej kuracji antybiotykowej [84, 103]. Profilaktyczne wykorzystywanie antybiotyków i ich nadużywanie wywołuje rozwój oporności na antybiotyki i szerzenie się uropatogenów wielolekoopornych (multidrug-resistant, MDR) [39, 88]. W przypadku szczepów UPEC stwierdza się plazmidową lub chromosomalną aktywność genów ESBLs, kodujących wiele  $\beta$ -laktamaz. Enzymy



te warunkują szybko rozwijającą się oporność bakterii na trzecią generację cefalosporyn, penicylin, a także innych antybiotyków [7, 13, 28, 38, 80, 81]. Szczególnym przykładem są fluorochinolony stanowiące dla niektórych osób cierpiących na infekcje dróg moczowych tzw. leki „ostatniej szansy”, na które oporność nabyło około 70% szczepów UPEC, zwłaszcza w krajach takich jak Indie, Wietnam, czy Chiny. W Europie na tę grupę związków oporność nabyło już około 50% uropatogennych szczepów *E. coli* [120]. W Polsce, największym problemem jest brak aktualnych danych dotyczących wrażliwości i oporności szczepów bakteryjnych (izolowanych z dróg moczowych) na stosowane antybiotyki i środki przeciwdrobnoustrojowe. W Europie, w latach 1999/2000 i 2007/2008, wykonano badania, dotyczące analizy lekowrażliwości szczepów *E. coli* (stanowiących izolaty niepowikłanych ZUM), w grupie wiekowej kobiet 18-65 lat. Stwierdzono wówczas narastanie bakteryjnej oporności na cyprofloksacynę, kwas nalidyksowy, trimetoprym i kotrimoksazol [50]. W latach 2003-2006 przeprowadzono podobne badania (antimicrobial resistance epidemiological survey on cystitis, ARSEC) w Europie i Brazylii, do których dołączono również 212 pacjentek z Polski, cierpiących na zapalenie pęcherza moczowego. Badania oporności szczepów *E. coli* (niepowikłane ZUM) na stosowane antybiotyki w Polsce wykazały obecność szczepów opornych, odpowiednio na fosfomicynę (1,2%), cefuroksym (2%), nitrofurantoinę (4,4%), amoksycylinę z kwasem klawulanowym (3,3%), cyprofloksacynę (6,7%), kwas nalidyksowy (15%), kotrimoksazol (20%) i ampicylinę (40%) [15, 72]. Dalsze badania wykonane w Polsce, w latach 2007-2008, pozwoliły na identyfikację wysokiego odsetka szczepów *E. coli*, pochodzących z zakażeń szpitalnych opornych na cyprofloksacynę (19,4%), trimetoprym i sulfatoksazol (23,1%), tetracyklinę (35%), ampicylinę (56,8%) oraz gentamycynę i nitrofurantoinę (3,75%). W przypadku 4,4% badanych szczepów stwierdzono generację oporności na penicyliny i cefalosporyny, ściśle związaną z obecnością enzymów ESBL [55].

Wiąże się z tym konieczność wykorzystywania coraz to nowszych, bardziej złożonych strukturalnie związków chemicznych i alternatywnych terapii (typu szczepionki czy tzw. antyurowirulentne terapeutyki) użytecznych w prewencji i leczeniu tego rodzaju infekcji. Pierwzoplanowa rola antyurowirulentnych czynników terapeutycznych powinna osłabiać i ograniczać właściwości chorobotwórcze uropatogenów (przez blokowanie rozwoju procesu chorobowego) bez wpływania na naturalną florę bakteryjną

w organizmie człowieka. Związane jest to z ukierunkowaniem funkcji antyurowirulentnych terapeutyków na procesy istotne w patogenezie ZUM, ale niewpływające na wzrost i podziały komórkowe bakterii, jak to się dzieje w przypadku konwencjonalnych antybiotyków. Działania te wymagają jednak gruntownej analizy czynników urowirulentnych, którymi dysponują szczepy UPEC oraz poznania mechanizmów patogennych wykorzystywanych przez uropatogeny do przeżycia w środowisku dróg moczowych [24, 78].

## PODSUMOWANIE

Ostre, chroniczne lub nawrotowe ZUM są bardzo rozpowszechnionym problemem zdrowotnym, dotyczącym każdego roku miliony osób na świecie [9, 36, 102]. Szacuje się, że 50% kobiet przynajmniej raz w życiu doświadcza objawowej infekcji dróg moczowych, która wymaga terapii antybiotykowej [27]. Natomiast 30% kobiet po inicjalnym epizodzie ZUM, cierpi z powodu chronicznych lub nawrotowych zakażeń, co często wiąże się ze wznowieniem terapii antybiotykami, mogącej wywołać rozwój lekooporności uropatogenów. Tylko w Stanach Zjednoczonych każdego roku zakażenia układu moczowego odpowiadają za 11 milionów wizyt lekarskich i 100000 przyjęć do szpitali [25, 27].

Powszechnie wykorzystywane środki farmakologiczne są skuteczne w leczeniu niepowikłanych i powikłanych ZUM. Jednak objawowe, nawracające ZUM (często przechodzące w postać chroniczną) z towarzyszącym im długotrwałym postępowaniem leczniczym może spowodować rozwój bakteryjnej oporności na antybiotyki i szerzenie się uropatogenów wielolekoopornych (selekcja lekoopornych wariantów), a także zniszczenie naturalnej flory bakteryjnej pacjenta, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz rozwój reakcji alergicznych [36, 38, 88, 103].

Dominującym czynnikiem etiologicznym powikłanych i niepowikłanych ZUM są uropatogenne szczepy *E. coli*. Obecnie ZUM spowodowane przez szczepy *E. coli* to jedne z najczęstszych infekcji szpitalnych, związanych z rozwojem lekoopornych uropatogenów [24]. Rozwijająca się bakteryjna wielolekooporność stanowi poważny problem dla współczesnej medycyny i stwarza konieczność wykorzystywania nowych czynników farmakologicznych i innowacyjnych terapii [38, 78]. Jednak rozwój tych metod i strategii leczniczych wymaga ciągłych badań dotyczących patogeny ZUM związanych z obecnością szczepów UPEC.

## PIŚMIENNICTWO

[1] Apodaca G.: The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic*, 2004; 5: 117-128

[2] Berger C.N., Billker O., Meyer T.F., Servin A.L., Kansau I.: Differential recognition of members of the carcinoembryonic antigen family by Afa/Dr adhesins of diffusely adhering *Escherichia coli* (Afa/Dr DAEC). *Mol. Microbiol.*, 2004; 52: 963-983

[3] Berry R.E., Klumpp D.J., Schaeffer A.J.: Urothelial cultures support intracellular bacterial community formation by uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 2009; 77: 2762-2772

[4] Birder L.A.: More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2005; 289: F489-F495

[5] Bishop B.L., Duncan M.J., Song J., Li G., Zaas D., Abraham S.N.: Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat. Med.*, 2007; 13: 625-630

[6] Blango M.G., Ott E.M., Erman A., Veranic P., Mulvey M.A.: Forced resurgence and targeting of intracellular uropathogenic *Escherichia coli* reservoirs. *PLoS One*, 2014; 9: e93327

- [7] Bradford P.A.: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001; 14: 933-951
- [8] Carnoy C., Moseley S.L.: Mutational analysis of receptor binding mediated by the Dr family of *Escherichia coli* adhesins. *Mol. Microbiol.*, 1997; 23: 365-379
- [9] Cassini A., Plachouras D., Eckmanns T., Abu Sin M., Blank H.P., Ducomble T., Haller S., Harder T., Klingeberg A., Sixtensson M., Velasco E., Weiß B., Kramarz P., Monnet D.L., Kretzschmar M.E., Suetens C.: Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modeling study. *PLoS Med.*, 2016; 13: e1002150
- [10] Caza M., Kronstad J.W.: Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2013; 3: 80
- [11] Chassin C., Vimont S., Cluzeaud F., Bens M., Goujon J.M., Fernandez B., Hertig A., Rondeau E., Arlet G., Hornef M.W., Vandewalle A.: TLR4 facilitates translocation of bacteria across renal collecting duct cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 2364-2374
- [12] Chaturvedi K.S., Hung C.S., Crowley J.R., Stapleton A.E., Henderson J.P.: The siderophore yersiniabactin binds copper to protect pathogens during infection. *Nat. Chem. Biol.*, 2012; 8: 731-736
- [13] Chen Y.H., Ko W.C., Hsueh P.R.: Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2013; 14: 587-596
- [14] Chenoweth C.E., Gould C.V., Saint S.: Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2014; 28: 105-119
- [15] Chlabicz S., Leszczynska K., Lukas W., Gualco L., Schito G., Naber K.G.: Uncomplicated lower urinary tract infections in females - clinical aspects, aetiology and antimicrobial resistance epidemiology. Results of the ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) study in Poland and their implications for empiric therapy. *Przegl. Epidemiol.*, 2011; 65: 345-51
- [16] Chromek M., Slamová Z., Bergman P., Kovács L., Podracká L., Ehren I., Hökfelt T., Gudmundsson G.H., Gallo R.L., Agerberth B., Brauner A.: The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat. Med.*, 2006; 12: 636-641
- [17] Chue-Gonçalves M., Custódio C.C., Pelayo J.S., Nakazato G., Kobayashi R.K.: New approach for detection of *Escherichia coli* invasion to HeLa cells. *J. Microbiol. Methods*, 2018; 152: 31-35
- [18] Conover M.S., Flores-Mireles A.L., Hibbing M.E., Dodson K., Hultgren S.J.: Establishment and characterization of UTI and CAUTI in a mouse model. *J. Vis. Exp.*, 2015; 100: e52892
- [19] Cunningham P.N., Wang Y., Guo R., He G., Quigg R.J.: Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure. *J. Immunol.*, 2004; 172: 2629-2635
- [20] Dhakal B.K., Mulvey M.A.: The UPEC pore-forming toxin  $\alpha$ -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host Microbe*, 2012; 11: 58-69
- [21] Dodson K.W., Pinkner J.S., Rose T., Magnusson G., Hultgren S.J., Waksman G.: Structural basis of the interaction of the pyelonephritic *E. coli* adhesin to its human kidney receptor. *Cell*, 2001; 105: 733-743
- [22] Emödy L., Kerényi M., Nagy G.: Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2003; 2: 29-33
- [23] Eto D.S., Sundsbak J.L., Mulvey M.A.: Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell. Microbiol.*, 2006; 8: 704-717
- [24] 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.*, 2015; 13: 269-284
- [25] Foxman B.: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.*, 2002; 113 (Suppl. 1A): 5S-13S
- [26] Foxman B.: The epidemiology of urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.*, 2010; 7: 653-660
- [27] Foxman B.: Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2014; 28: 1-13
- [28] Garau J.: Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2008; 14 (Suppl 1): 198-202
- [29] Garcia E.C., Brumbaugh A.R., Mobley H.L.: Redundancy and specificity of *Escherichia coli* iron acquisition systems during urinary tract infection. *Infect. Immun.*, 2011; 79: 1225-1235
- [30] Garcia M.I., Jouve M., Nataro J.P., Gounon P., Le Bouguéne C.: Characterization of the AfaD-like family of invasins encoded by pathogenic *Escherichia coli* associated with intestinal and extra-intestinal infections. *FEBS Lett.*, 2000; 479: 111-117
- [31] Garcia T.A., Ventura C.L., Smith M.A., Merrell D.S., O'Brien A.D.: Cytotoxic necrotizing factor 1 and hemolysin from uropathogenic *Escherichia coli* elicit different host responses in the murine bladder. *Infect. Immun.*, 2013; 81: 99-109
- [32] Geibel S., Waksman G.: The molecular dissection of the chaperone-usher pathway. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014; 1843: 1559-1567
- [33] Goluszko P., Moseley S.L., Truong L.D., Kaul A., Williford J.R., Selvarangan R., Nowicki S., Nowicki B.: Development of experimental model of chronic pyelonephritis with *Escherichia coli* O75:K5:H-bearing Dr fimbriae: mutation in the dra region prevented tubulointerstitial nephritis. *J. Clin. Investig.*, 1997; 99: 1662-1672
- [34] Goluszko P., Niesel D., Nowicki B., Selvarangan R., Nowicki S., Hart A., Pawelczyk E., Das M., Urvil P., Hasan R.: Dr operon-associated invasiveness of *Escherichia coli* from pregnant patients with pyelonephritis. *Infect. Immun.*, 2001; 69: 4678-4680
- [35] Goluszko P., Popov V., Selvarangan R., Nowicki S., Pham T., Nowicki B.J.: Dr fimbriae operon of uropathogenic *Escherichia coli* mediate microtubule-dependent invasion to the HeLa epithelial cell line. *J. Infect. Dis.*, 1997; 176: 158-167
- [36] Guglietta A.: Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol.*, 2017; 12: 239-246
- [37] Guignot J., Hudault S., Kansau I., Chau I., Servin A.L.: Human decay-accelerating factor and CEACAM receptor-mediated internalization and intracellular lifestyle of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli* in epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2009; 77: 517-531
- [38] Gupta K., Bhadelia N.: Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2014; 28: 49-59
- [39] Gupta K., Sahm D.F., Mayfield D., Stamm W.E.: Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: A nationwide analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2001; 33: 89-94
- [40] Hannan T.J., Mysorekar I.U., Hung C.S., Isaacson-Schmid M.L., Hultgren S.J.: Early severe inflammatory responses to uropathogenic *E. coli* predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. *PLoS Pathog.*, 2010; 6: e1001042
- [41] 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.*, 2012; 36: 616-648
- [42] Hooton T.M.: Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N. Engl. J. Med.*, 2012; 366: 1028-1037

- [43] Hung C.S., Bouckaert J., Hung D., Pinkner J., Widberg C., DeFusco A., Augustine C.G., Strouse R., Langermann S., Waksman G., Hultgren S.J.: Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Mol. Microbiol.*, 2002; 44: 903-915
- [44] Hung C.S., Dodson K.W., Hultgren S.J.: A murine model of urinary tract infection. *Nat. Protoc.*, 2009; 4: 1230-1243
- [45] Hunstad D.A., Justice S.S.: Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic *Escherichia coli*. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2010; 64: 203-221
- [46] Jacobsen S.M., Stickler D.J., Mobley H.L., Shirliff M.E.: Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2008; 21: 26-59
- [47] 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. USA*, 2004; 101: 1333-1338
- [48] Justice S.S., Hunstad D.A.: UPEC hemolysin: more than just for making holes. *Cell Host Microbe*, 2012; 11: 4-5
- [49] Justice S.S., Hunstad D.A., Seed P.C., Hultgren S.J.: Filamentation by *Escherichia coli* subverts innate defenses during urinary tract infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 19884-19889
- [50] Kahlmeter G., Poulsen H.O.: Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2012; 39: 45-51
- [51] Kline K.A., Schwartz D.J., Lewis W.G., Hultgren S.J., Lewis A.L.: Immune activation and suppression by group B streptococcus in a murine model of urinary tract infection. *Infect. Immun.*, 2011; 79: 3588-3595
- [52] 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.*, 1986; 54: 322-327
- [53] Korotkova N., Yang Y., Le Trong I., Cota E., Demeler B., Marchant J., Thomas W.E., Stenkamp R.E., Moseley S.L., Matthews S.: Binding of Dr adhesins of *Escherichia coli* to carcinoembryonic antigen triggers receptor dissociation. *Mol. Microbiol.*, 2008; 67: 420-434
- [54] Korotkova N., Yarova-Yarova Y., Tchesnokova V., Yazvenko N., Carl M.A., Stapleton A.E., Moseley S.L.: *Escherichia coli* DraE adhesin-associated bacterial internalization by epithelial cells is promoted independently by decay-accelerating factor and carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule binding and does not require the DraD invasin. *Infect. Immun.*, 2008; 76: 3869-3880
- [55] Kot B., Wicha J., Żak-Puławska Z.: Susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from persons with urinary tract infections in 2007-2008 to antimicrobial agents. *Przegl. Epidemiol.*, 2010; 64: 307-312
- [56] Landraud L., Pulcini C., Gounon P., Flatau G., Boquet P., Lemichez E.: *E. coli* CNF1 toxin: a two-in-one system for host-cell invasion. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2004; 293: 513-518
- [57] Le Bouguéneq C., Servin, A.L.: Diffusely adherent *Escherichia coli* strains expressing Afa/Dr adhesins (Afa/Dr DAEC): hitherto unrecognized pathogens. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2006; 256: 185-194
- [58] Leffler H., Svanborg-Edén C.: Glycolipid receptors for uropathogenic *Escherichia coli* on human erythrocytes and uroepithelial cells. *Infect. Immun.*, 1981; 34: 920-929
- [59] Levison M.E., Kaye D.: Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant gram-negative uropathogens. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2013; 15: 109-115
- [60] Lewis A.J., Richards A.C., Mulvey M.A.: Invasion of host cells and tissues by uropathogenic bacteria. *Microbiol. Spectr.*, 2016; 4: 1-29
- [61] Lichtenberger P., Hooton T.M.: Complicated urinary tract infections. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2008; 10: 499-504
- [62] Lo E., Nicolle L.E., Coffin S.E., Gould C., Maragakis L.L., Meddings J., Pegues D.A., Pettis A.M., Saint S., Yokoe D.S.: Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2014; 35 (Suppl 2): S32-S47
- [63] Martinez J.J., Hultgren S.J.: Requirement of Rho-family GTPases in the invasion of Type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell. Microbiol.*, 2002; 4: 19-28
- [64] 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.*, 2000; 19: 2803-2812
- [65] 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.*, 2011; 7: e1001298
- [66] Miao Y., Li G., Zhang X., Xu H., Abraham S.N.: A TRP channel senses lysosome neutralization by pathogens to trigger their expulsion. *Cell*, 2015; 161: 1306-1319
- [67] Miao Y., Wu J., Abraham S.N.: Ubiquitination of innate immune regulator TRAF3 orchestrates expulsion of intracellular bacteria by exocyst complex. *Immunity*, 2016; 45: 94-105
- [68] Muenzner P., Kengmo Tchoupa A., Klausner B., Brunner T., Putze J., Dobrindt U., Hauck C.R.: Uropathogenic *E. coli* exploit CEA to promote colonization of the urogenital tract mucosa. *PLoS Pathog.*, 2016; 12: e1005608
- [69] Mulvey M.A., Lopez-Boado Y.S., Wilson C.L., Roth R., Parks W.C., Heuser J., Hultgren S.J.: Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science*, 1998; 282: 1494-1497
- [70] Mulvey M.A., Schilling J.D., Hultgren S.J.: Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect. Immun.*, 2001; 69: 4572-4579
- [71] Mysorekar I.U., Hultgren S.J.: Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 14170-14175
- [72] Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J., Mazzei T.: Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur. Urol.*, 2008; 54: 1164-1175
- [73] Nagamatsu K., Hannan T.J., Guest R.L., Kostakioti M., Hadjifrangiskou M., Binkley J., Dodson K., Raivio T.L., Hultgren S.J.: Dysregulation of *Escherichia coli*  $\alpha$ -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015; 112: E871-E880
- [74] Nielsen K.L., Dynesen P., Larsen P., Jakobsen L., Andersen P.S., Frimodt-Møller N.: Role of urinary cathelicidin LL-37 and human  $\beta$ -defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections. *Infect. Immun.*, 2014; 82: 1572-1578
- [75] Nielubowicz G.R., Mobley H.L.: Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.*, 2010; 7: 430-441
- [76] Nowicki B., Moulds J., Hull R., Hull S.: A hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli* recognizes the Dr blood group antigen. *Infect. Immun.*, 1988; 56: 1057-1060
- [77] Nowicki B., Selvarangan R., Nowicki S.: Family of *Escherichia coli* Dr adhesins: decay-accelerating factor receptor recognition and invasiveness. *J. Infect. Dis.*, 2001; 183 (Suppl. 1): S24-S27
- [78] O'Brien V.P., Hannan T.J., Nielsen H.V., Hultgren S.J.: Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections. *Microbiol. Spectr.*, 2016; 4: 1-62
- [79] Oelschlaeger T.A., Dobrindt U., Hacker J.: Pathogenicity islands of uropathogenic *E. coli* and the evolution of virulence. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2002; 19: 517-521



- [80] Paterson D.L.: Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*. Am. J. Infect. Control, 2006; 34 (5 Suppl 1): S20-S28
- [81] Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F.: Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2013; 11: 297-308
- [82] Pere A., Leinonen M., Väisänen-Rhen V., Rhen M., Korhonen T.K.: Occurrence of type-1C fimbriae on *Escherichia coli* strains isolated from human extraintestinal infections. J. Gen. Microbiol., 1985; 131: 1705-1711
- [83] Piątek R., Zalewska B., Kolaj O., Ferens M., Nowicki B., Kur J.: Molecular aspects of biogenesis of *Escherichia coli* Dr fimbriae: characterization of DraB-DraE complexes. Infect. Immun., 2005; 73: 135-145
- [84] Raz R., Gennesin Y., Wasser J., Stoler Z., Rosenfeld S., Rottensterich E., Stamm W.E.: Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Clin. Infect. Dis., 2000; 30: 152-156
- [85] Reigstad C.S., Hultgren S.J., Gordon J.I.: Functional genomic studies of uropathogenic *Escherichia coli* and host urothelial cells when intracellular bacterial communities are assembled. J. Biol. Chem., 2007; 282: 21259-21267
- [86] Roberts J.A., Marklund B.I., Ilver D., Haslam D., Kaack M.B., Baskin G., Louis M., Möllby R., Winberg J., Normark S.: The Gal(alpha 1-4)Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994; 91: 11889-11893
- [87] Robino L., Scavone P., Araujo L., Algorta G., Zunino P., Pérez M.C., Vignoli R.: Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. Clin. Infect. Dis., 2014; 59: e158-e164
- [88] Rogers B.A., Sidjabat H.E., Paterson D.L.: *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. J. Antimicrob. Chemother., 2011; 66: 1-14
- [89] Ronald A.: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Dis. Mon., 2003; 49: 71-82
- [90] Rosen D.A., Hooton T.M., Stamm W.E., Humphrey P.A., Hultgren S.J.: Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. PLoS Med., 2007; 4: e329
- [91] Russo T.A., Stapleton A., Wenderoth S., Hooton T.M., Stamm W.E.: Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. J. Infect. Dis., 1995; 172: 440-445
- [92] Salvatore S., Salvatore S., Cattoni E., Siesto G., Serati M., Sorice P., Torella M.: Urinary tract infections in women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2011; 156: 131-136
- [93] Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E., Gupta K., Stamm W.E.: Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J. Infect. Dis., 2000; 182: 1177-1182
- [94] Schwartz D.J., Chen S.L., Hultgren S.J., Seed P.C.: Population dynamics and niche distribution of uropathogenic *Escherichia coli* during acute and chronic urinary tract infection. Infect. Immun., 2011; 79: 4250-4259
- [95] Selvarangan R., Goluszko P., Singhal J., Carnoy C., Moseley S., Hudson B., Nowicki S., Nowicki B.: Interaction of Dr adhesin with collagen type IV is a critical step in *Escherichia coli* renal persistence. Infect. Immun., 2004; 72: 4827-4835
- [96] Servin A.L.: Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli*. Clin. Microbiol. Rev., 2005; 18: 264-292
- [97] Smaill F., Vazquez J.C.: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev., 2007; 2: CD000490
- [98] Sokurenko E.V., Chesnokova V., Doyle R.J., Hasty D.L.: Diversity of the *Escherichia coli* type 1 fimbrial lectin. Differential binding to mannosides and uroepithelial cells. J. Biol. Chem., 1997; 272: 17880-17886
- [99] Song J., Bishop B.L., Li G., Duncan M.J., Abraham S.N.: TLR4-initiated and cAMP-mediated abrogation of bacterial invasion of the bladder. Cell Host Microbe, 2007; 1: 287-298
- [100] Song J., Bishop B.L., Li G., Grady R., Stapleton A., Abraham S.N.: TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009; 106: 14966-14971
- [101] Spaulding C.N., Schreiber H.L., 4th, Zheng W., Dodson K.W., Hazen J.E., Conover M.S., Wang F., Svenmarker P., Luna-Rico A., Franceschi O., Andersson M., Hultgren S., Egelman E.H.: Functional role of the type 1 pilus rod structure in mediating host-pathogen interactions. eLife, 2018; 7: e31662
- [102] Stamm W.E., Norrby S.R.: Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J. Infect. Dis., 2001; 183 (Suppl 1): S1-S4
- [103] 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., 2017; 8: 1566
- [104] Thankavel K., Madison B., Ikeda T., Malaviya R., Shah A.H., Arumugam P.M., Abraham S.N.: Localization of a domain in the FimH adhesin of *Escherichia coli* type 1 fimbriae capable of receptor recognition and use of a domain-specific antibody to confer protection against experimental urinary tract infection. Clin. Invest., 1997; 100: 1123-1136
- [105] Thurston T.L., Wandel M.P., von Muhlinen N., Foeglein A., Randow F.: Galectin 8 targets damaged vesicles for autophagy to defend cells against bacterial invasion. Nature, 2012; 482: 414-418
- [106] Valdebenito M., Crumbliss A.L., Winkelmann G., Hantke K.: Environmental factors influence the production of enterobactin, salmochelin, aerobactin, and yersiniabactin in *Escherichia coli* strain Nissle 1917. Int. J. Med. Microbiol., 2006; 296: 513-520
- [107] Vallet I., Olson J.W., Lory S., Lazdunski A., Filloux A.: The chaperone/usher pathways of *Pseudomonas aeruginosa*: identification of fimbrial gene clusters (cup) and their involvement in biofilm formation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001; 98: 6911-6916
- [108] Valore E.V., Park C.H., Quayle A.J., Wiles K.R., McCray P.B. Jr, Ganz T.: Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. J. Clin. Invest., 1998; 101: 1633-1642
- [109] Waksman G., Hultgren S.J.: Structural biology of the chaperone-usher pathway of pilus biogenesis. Nat. Rev. Microbiol., 2009; 7: 765-774
- [110] Wankel B., Ouyang J., Guo X., Hadjiolova K., Miller J., Liao Y., Tham D.K., Romih R., Andrade L.R., Gumper I., Simon J.P., Sachdeva R., Tolmachova T., Seabra M.C., Fukuda M. i wsp.: Sequential and compartmentalized action of Fabs, SNARES, and MAL in the apical delivery of fusiform vesicles in urothelial umbrella cells. Mol. Biol. Cell, 2016; 27: 1621-1634
- [111] Watts R.E., Totsika M., Challinor V.L., Mabbett A.N., Ulett G.C., De Voss J.J., Schembri M.A.: Contribution of siderophore systems to growth and urinary tract colonization of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli*. Infect. Immun., 2012; 80: 333-344
- [112] Werneburg G.T., Thanassi D.G.: Pili assembled by the chaperone/usher pathway in *Escherichia coli* and *Salmonella*. EcoSal Plus, 2018; 8: 1-37
- [113] Wróblewska-Seniuk K., Selvarangan R., Hart A., Pladzyk R., Goluszko P., Jafari A., du Merle L., Nowicki S., Yallampalli C., Le Bouguéne C., Nowicki B.: Dra/AfaE adhesin of uropathogenic Dr/AfaE *Escherichia coli* mediates mortality in pregnant rats. Infect. Immun., 2005; 73: 7597-7601
- [114] Wurpel D.J., Beatson S.A., Totsika M., Petty N.K., Schembri M.A.: Chaperone-usher fimbriae of *Escherichia coli*. PLoS One, 2013; 8: e52835
- [115] Yamamoto S.: Molecular epidemiology of uropathogenic *Escherichia coli*. J. Infect. Chemother., 2007; 13: 68-73



[116] Zalewska-Piątek B., Bury K., Piątek R., Bruździak P., Kur J.: Type II secretory pathway for surface secretion of DraD invasin from the uropathogenic *Escherichia coli* Dr<sup>+</sup> strain. *J. Bacteriol.*, 2008; 190: 5044-5056

[117] Zalewska-Piątek B., Piątek R., Olszewski M., Kur J.: Identification of antigen Ag43 in uropathogenic *Escherichia coli* Dr<sup>+</sup> strains and defining its role in the pathogenesis of urinary tract infections. *Microbiology*, 2015; 161:1034-1049

[118] Zalewska Piątek B.M., Wilkanowicz S.I., Piątek R.J., Kur J.W.: Biofilm formation as a virulence determinant of uropathogenic *Escherichia coli* Dr<sup>+</sup> strains. *Pol. J. Microbiol.*, 2009; 58: 223-229

[119] Zavialov A., Zav'yalova G., Korpela T., Zav'yalov V.: FGL chaperone-assembled fimbrial polyadhesins: anti-immune armament of Gram-negative bacterial pathogens. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2007; 31: 478-514

[120] Zowawi H.M., Harris P.N., Roberts M.J., Tambyah P.A., Schembri M.A., Pezzani M.D., Williamson D.A., Paterson D.L.: The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat. Rev. Urol.*, 2015; 12: 570-584

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.