

**Transferência horizontal de genes mediada pelo plasmídeo pCF10 em *Enterococcus faecalis*: impacto sobre a disseminação de linhagens multirresistentes e evolução da virulência**

**Horizontal gene transfer mediated by pCF10 plasmid in *Enterococcus faecalis*: Impact on the spread of multidrug resistant strains and evolution of virulence**

DOI:10.34117/bjdv7n1-141

Recebimento dos originais: 03/12/2020

Aceitação para publicação: 08/01/2021

**Elias Ribeiro**

Departamento de Farmácia, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília, Brasil.

**Fabiana Brandão**

Departamento de Farmácia, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília, Brasil

**Tanise Vendruscolo Dalmolin**

Departamento de Farmácia, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília, Brasil

**RESUMO**

**Introdução:** *E. faecalis* é uma bactéria Gram-positiva multirresistente a antibióticos que possui uma vasta capacidade de transferir genes de resistência, em grande parte através da conjugação de plasmídeos responsivos a feromônios, sendo o pCF10 um dos mais estudados até o momento. **Objetivo:** Analisar a iniciação da conjugação mediada pelo plasmídeo pCF10, bem como os sistemas de regulação do plasmídeo e implicações fenotípicas da transferência de genes relacionados ao aumento da virulência e resistência a antibióticos em *E. faecalis*. **Conclusão:** O plasmídeo pCF10 pode carrear genes que codificam resistência a antibióticos e fatores de virulência intra e inter espécies bacterianas, particularmente, elevando o risco de infecções por *E. faecalis* e a problemática do surgimento de micro-organismos multirresistente.

**Palavras-chave:** Plasmídeo responsivo a feromônio, pCF10, *E. faecalis*, resistência, virulência, transferência horizontal.

**ABSTRACT**

**Introduction:** *E. faecalis* is a gram-positive, multidrug-resistant bacterium that has a vast capacity to transfer resistance genes, largely through the conjugation of plasmids responsive to pheromones, with pCF10 being one of the most studied so far. **Objective:** To analyze the initiation of conjugation mediated by the plasmid pCF10, as well as the plasmid

regulation and phenotypic systems of gene transfer related to increased virulence and antibiotic resistance in *E. faecalis*. Conclusion: The pCF10 plasmid carry genes that encode antibiotics resistance and virulence factors inter and intra bacterial species, particularly, increasing the risk of *E. faecalis* infections, and the emergence of multi-resistant microorganisms.

**Palavras-chave:** Pheromone plasmid responsive, pCF10, *E. faecalis*, resistance, virulence, horizontal transfer.

## 1 INTRODUÇÃO

*Enterococcus faecalis* é uma bactéria Gram-positiva que por muito tempo foi considerada um constituinte comensal da microbiota intestinal de humanos e alguns animais (A ARIAS; MURRAY, 2008). Contudo, devido a sua alta capacidade adaptativa ao meio ambiente e aquisição de genes de resistência e virulência tem-se tornado um patógeno oportunista capaz de causar diversos tipos de infecções como endocardite, infecção no trato urinário, bacteremia, infecções intra-abdominais, pélvicas e de tecidos moles (HIGUITA; HUYCKE; IKE; SHANKAR, 2014). Entretanto, para garantir a eficácia terapêutica do tratamento dessas infecções deve se levar em conta dois tipos de resistência enterocócica: a intrínseca e a adquirida (HOLLENBECK; RICE, 2012).

A resistência intrínseca, como o próprio nome denota, é constitutiva e não foi necessária nenhuma troca de material genético entre outros micro-organismos para adquiri-la. Neste tipo de resistência, configuram-se as seguintes:  $\beta$ -Lactâmicos, cefalosporinas, aminoglicosídeos (estreptomicina), lincosamidas, estreptograminas e sulfametoxazol-trimetoprima. Por outro lado, em decorrência da grande capacidade adaptativa de *Enterococcus* spp. alguns fenótipos resistentes foram adquiridos ao longo do tempo, como: aumento do nível de resistência a aminoglicosídeos e  $\beta$ -Lactâmico e até mesmo a resistência a vancomicina (CRANK; ODRISCOLL, 2015), daptomicina, linezolida e tigeciclina, considerado o antibiótico de última escolha (BENDER; CATTOIR; HEGSTAD; SADOWY; COQUE; WESTH; HAMMERUM; SCHAFFER; BURNS; MURCHAN, 2018).

Diferentes fatores explicam a capacidade adaptativa em *E. faecalis*, dentre eles, salienta-se a transferência horizontal de genes de resistência e virulência. A transferência horizontal de genes é um dos principais fatores de diversificação genética em *Enterococcus* spp. Existem quatro formas de transferência de genes normalmente descritas na literatura:

(i) conjugação, (ii) transdução, (iii) transformação e (iv) fusão de vesículas de membrana (MCINNES; MCCALLUM; LAMBERTE; VAN SCHAİK, 2020).

Em *E. faecalis* um tipo de transferência horizontal de genes de grande importância é a conjugação mediada por plasmídeos (HUDDLESTON, 2014). Entrementes, um tipo específico de plasmídeos responsivos a feromônios, sobretudo o pCF10, tem sido estudado por estar associado à resistência a antibióticos em *E. faecalis* (DUNNY, 2007).

Devido a relevância do tema, o objetivo deste artigo é rever e discutir os principais mecanismos mediada pelo plasmídeo pCF10, sobretudo em relação ao processo de iniciação da conjugação, sistemas de regulação de prevenção a auto-indução e implicações fenotípicas da transferência horizontal e aquisição/seleção de resistência a antibióticos e virulência.

## 2 MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura. Todos os artigos consultados na elaboração da obra foram selecionados no banco de publicações científicas *PubMed*, empregando os seguintes descritores: *Pheromone plasmid responsive*, pCF10, *E. faecalis*, *resistance*, *virulence*, *Mobile genetic elements*, *Horizontal transfer*.

Para escolha dos artigos foram empregados os seguintes critérios: para seleção dos artigos essenciais à compreensão da temática em questão, não foram impostas nenhuma restrição quanto ao tempo de publicação. Contudo, para atualização, foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2015 - 2020. Os artigos datados antes de 2015, foram incluídos quando se tratavam de obras essenciais e pioneiras, que contribuem para confluir o consenso acadêmico expresso nos artigos de revisão atuais.

### 1 - pCF10: informações gerais e iniciação da conjugação

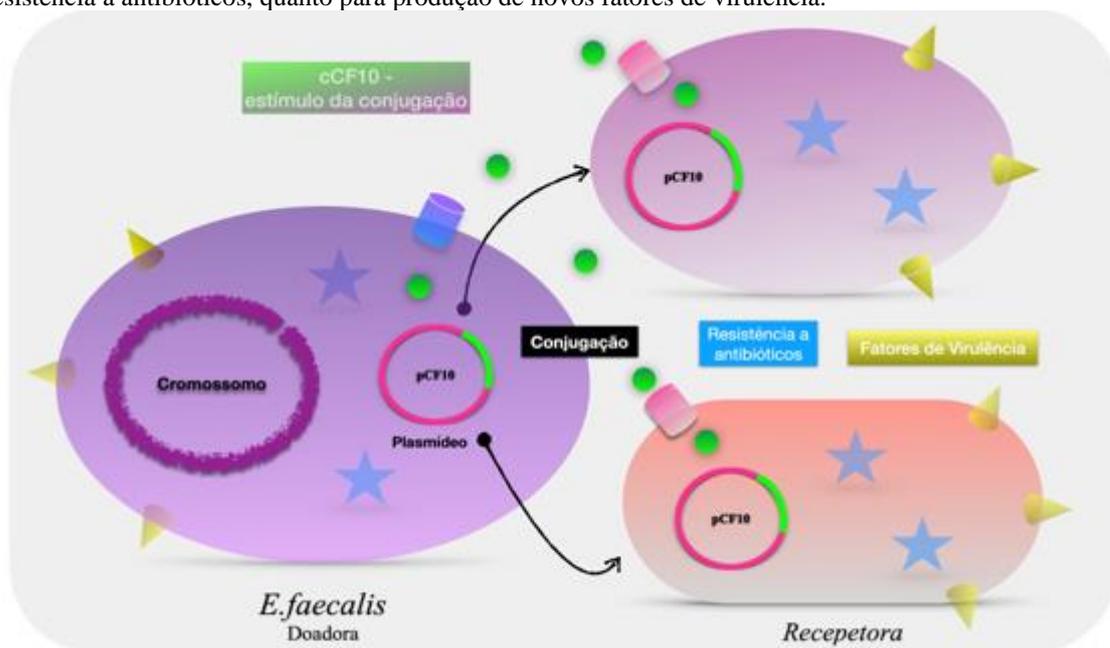
O pCF10 é um pequeno plasmídeo de aproximadamente 70 kb, naturalmente dividido em distintas regiões que por sua vez codificam diferentes proteínas de superfície (PrgA, PrgB e PrgC)-adesinas de membrana-. Entrementes, outras regiões do plasmídeo codificam toda a maquinaria de processamento da conjugação mediada por sinalização de feromônios (pcfE-pcfH).

Embora diferentes estudos tenham buscado elucidar o modo de operação desses feromônios, ainda há bastante controvérsias. Inicialmente, levantou-se a hipótese de que a sinalização se dava pelo contato célula-célula, onde existia o doador contendo o plasmídeo

pCF10 e um hospedeiro que receberia o plasmídeo a partir da sinalização com feromônios do doador. Contudo, este modelo demonstrou-se insuficiente, tendo em vista que os feromônios podem ser codificados cromossomicamente mesmo sem a presença do plasmídeo em *E. faecalis* (ANTIPORTA; DUNNY, 2002).

Acredita-se que a metaloprotease *eep* esteja relacionada com o processamento pós-traducional do peptídeo sinal em feromônios, fazendo a clivagem proteolítica de segmentos hidrofóbicos dos precursores de lipoproteínas liberando hepta ou octapeptídeos, que são os feromônios (PALMER; KOS; GILMORE, 2010). A partir de então, viu-se que, na verdade a inserção do plasmídeo na célula hospedeira induz expressão constitutiva de genes de conjugação na presença de feromônio e, portanto, notou-se que a função básica do plasmídeo na célula hospedeira era torná-la responsiva a feromônios que, por sua vez, são codificados e expressos a partir de sequencias presentes nos cromossomos. Portanto, foi proposto que a iniciação do processo ocorre com o contato célula-célula, logo após a formação do par doador-receptor, onde a célula sem plasmídeo irá excretar o feromônio cognato (cCF10) relativo ao plasmídeo em questão (pCF10), induzindo assim a conjugação (PALMER; KOS; GILMORE, 2010) (**Figura 1**).

Figura 1 - Esquema representativo ilustrando o papel do feromônio cCF10 na indução do processo de conjugação e transferência horizontal de genes. A espécie *E. faecalis* é a doadora do plasmídeo pCF10 para outras bactérias receptoras intra e inter espécies. O processo de disseminação de genes resistência e virulência ocorre quando uma célula receptora sem plasmídeo, secreta o feromônio, sinalizando para que a célula doadora inicie o processo de conjugação, acarretando, assim, em diversificação fenotípica, tanto na resistência a antibióticos, quanto para produção de novos fatores de virulência.



## 2 - Sistemas regulatórios de prevenção a auto-indução

Uma vez que naturalmente as células de *E. faecalis* produzem feromônios cCF10, o plasmídeo pCF10 é munido de um sistema regulatório que impede a auto-indução. Algumas regiões específicas do plasmídeo codificam proteínas associadas à redução da liberação do feromônio na célula doadora: PrgY e PrgQ. Uma vez que o transporte do feromônio se dá por meio da proteína PrgZ juntamente com o sistema oligopeptídeo permease cromossômico, acredita-se que a PrgY atua inibindo ambos impedindo assim o transporte do feromônio para o interior da célula. Tal afirmação decorre de dados experimentais que evidenciam que a inibição da proteína PrgY induz a expressão de genes associados à conjugação (CHANDLER; FLYNN; BRYAN; DUNNY, 2005).

Apesar de PrgY ser capaz de reduzir a quantidade de cCF10, ainda assim resta uma quantidade residual que é neutralizada pelo heptapeptídeo codificado pelo plasmídeo, o iCF10 da região plasmidial *prgQ* (NAKAYAMA; RUHFEL; DUNNY; A ISOGAI; A SUZUKI, 1994). O processo de produção do iCF10 se dá por meio da liberação residual de feromônios que por sua vez induz uma modesta transcrição do promotor *prgQ* fazendo ativar a expressão de algumas funções da maquinaria de conjugação e com isso a sequência que codifica iCF10 maduro que, concomitantemente ao processamento, é exportada para o ambiente extracelular e re-importada para dentro operando suas funções regulatórias.

A inibição da produção de cCF10 se dá por competitividade de forma que iCF10 só é capaz de inibir cCF10 estando em quantidades proporcionalmente maiores. Neste contexto, iCF10 irá interagir com PrgX induzindo uma mudança conformacional em PrX que por sua vez irá reprimir a expressão do promotor *prgQ* aumentando assim as concentrações de iCF10 (SHI; BROWN; GU; KOZLOWICZ; DUNNY; OHLENDORF; EARHART, 2005). Entretanto, o fato de iCF10 carecer ser excretado para fora da célula após sua síntese para depois ser re-importado para surtir efeito repressor sobre PrgQ, estimulou o levantamento de hipóteses de que talvez ele seja um sinalizador de *quorum-sensing*. A partir de então começou-se o desenvolvimento de estudos experimentais e computacionais que sugerem um mecanismo de regulação de *prgQ* via *quorum-sensing* consistindo em um sistema biestável onde é induzido mediante aumento de concentração de cCF10 (CHATTERJEE; JOHNSON; SHU; KAZNESSIS; RAMKRISHNA; DUNNY; HU, 2011), fazendo com que PrgX adquira uma conformação não-reprimida e, portanto, “ligada”. Contudo, nestes mesmos experimentos, viu-se que em um dado momento, mesmo

com o aumento da concentração de cCF10 (cerca de 100x a concentração normal), houve um súbito momento de “desligamento” do sistema.

Em outros experimentos pôde-se constatar que o aumento da densidade de doadores faz com que as concentrações de iCF10 aumente, sugerindo então que tal desligamento do sistema se dá por meio de sinalização *quorum-sensing* sensível a densidade populacional de doadores (CHATTERJEE; COOK; SHU; CHEN; MANIAS; RAMKRISHNA; DUNNY; HU, 2013, BANDYOPADHYAY; OBRIEN; FRANK; DUNNY; HU, 2016).

### **3 - Implicações fenotípicas da transferência de genes mediada por plasmídeos responsivos a feromônios.**

Os plasmídeos são veículos que carregam diversos tipos de genes que por sua vez poderão ser expressos na forma de proteína gerando um fenótipo adaptado à condição. O plasmídeo pode ser classificado como um elemento genético móvel (*MGE- Mobile genetic element*) (HEGSTAD; MIKALSEN; COQUE; WERNER; SUNDSFJORD, 2010). No caso de *E. faecalis* isto pode ser visto em dois aspectos: (i) resistência a antibióticos e (ii) evolução dos fatores de virulência (HIRT; SCHLIEVERT; DUNNY, 2002).

#### **3.1 - Plasmídeos Responsivos A Feromônios Como Um Fator Importante Na Disseminação De Cepas Multirresistentes**

O sistema de transferência horizontal de genes por conjugação sinalizada por feromônios apresenta-se altamente eficiente na transferência de genes de resistência a antibióticos (STERLING; SNELLING; NAUGHTON; TERNAN; DOOLEY, 2020). Classicamente, associa-se a resistência a tetraciclina em *E. faecalis* ao plasmídeo pCF10 e tal fenótipo pode ser gerado através da transferência horizontal do *transposon* conjugativo Tn925 (gene *tet(M)*), que por sua vez codifica a resistência a tetraciclina (CHOI; WOO, 2014, KIM; SEO; JEON; LIM; SUNG; LEE, 2019). Contudo, em *E. faecalis* existem outros plasmídeos responsivos a feromônios que também são responsáveis pela resistência frente a outros antibióticos, como o pSL1 e pSL2, cujo estudos demonstram estar associados à transferência de genes de resistência a vancomicina, gentamicina, canamicina, eritromicina e a bacitracina (TREMBLAY; ARCHAMBAULT, 2013, LIM; TANIMOTO; TOMITA; IKE, 2006).

Outros plasmídeos, como pMG2200, também podem codificar resistência a vancomicina do tipo VanB, demonstrando assim a possibilidade de plasmídeos diferentes

codificarem fenótipos de resistência semelhantes entre si (ZHENG; TOMITA; INOUE; IKE, 2008).

Em suma, vários estudos têm demonstrado que o plasmídeo pCF10 entre outros, são eficientes na transferência de genes de resistência em populações bacterianas, sugerindo assim, que tal sistema de transferência horizontal de genes mediada por plasmídeos responsivos a feromônio é um fator importante na disseminação de linhagens multirresistentes a antibióticos.

### 3.2- Plasmídeos responsivos a feromônios na evolução da virulência em *E. Faecalis*.

Juntamente com resistência a tetraciclina, pCF10 possui genes que codificam a proteína PrgB, a qual é uma substância de agregação (STERLING; SNELLING; NAUGHTON; TERNAN; DOOLEY, 2020), denominada adesina de membrana que tem papel na formação de agregados celulares, formação de biofilmes, auxilia a célula na adesão no trato intestinal do hospedeiro, e aumenta a virulência em casos de endocardites enterocócicas (ZHENG; TOMITA; INOUE; IKE, 2008, BREUER; HIRT; DUNNY, 2018, MADSEN; SKOV; GILL; KEMP, 2017).

Estudos de interferência de conjugação mostraram que ao inibir a síntese da substância de agregação, o número de conjugações diminui, sugerindo papel da proteína PrgB no processo da conjugação (TREMBLAY; ARCHAMBAULT, 2013).

Outra proteína de superfície sintetizada pela célula doadora de pCF10 é a PrgU cujo estudos recentes demonstram ser um tipo de regulador das adesinas PrgA, PrgB (substância de agregação) e PrgC. Tais estudos demonstraram que em cepas onde PrgU está inibida e, portanto, PrgB está em níveis elevados, o feromônio cCF10 apresentava-se tóxico para a célula. Por outro lado, percebeu-se também que em cepas onde existia produção exacerbada de PrgU, as adesinas PrgA, PrgB e PrgC estavam inibidas tornando a célula insensível a feromônios (BHATTY; CAMACHO; GONZALEZ-RIVERA; FRANK; DALE; MANIAS; DUNNY; CHRISTIE, 2016).

## 3 CONCLUSÃO

O plasmídeo pCF10, juntamente com outros plasmídeos sensíveis a feromônios, são importantes fatores relacionados com a transferência horizontal de genes de resistência a diferentes antibióticos. Ainda, esse processo também está relacionado ao aumento da virulência em *E. faecalis*, permitindo com que este patógeno se adapte, sobretudo, ao

ambiente hospitalar que, por sua vez, resulta em significativas implicações sobre o tratamento de infecções enterocócicas.

Cada vez mais estudos corroboram com o alerta da Organização Mundial de Saúde sobre o fato de que, em futuro próximo, a resistência aos antimicrobianos será o maior problema de saúde pública mundial.

Por fim, essa revisão salienta a necessidade de avanço em pesquisas que permitam elucidar os mecanismos de resistências com os quais o *E. faecalis* adapta-se ao ambiente nosocomial, na tentativa de ampliar as abordagens terapêuticas e possíveis alvos farmacológicos mais efetivos. A identificação dos plasmídeos, bem como seus mecanismos de transferência horizontal de genes que carregam fatores de virulência e resistência, poderão contribuir com um diagnóstico assertivo e nortear a um tratamento mais eficiente das infecções enterocócicas, contribuindo ainda com o controle da disseminação de genes de resistência a antibióticos no ambiente hospitalar.

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem a Universidade de Brasília e ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Saúde.

### **CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES**

Elias Ribeiro contribuiu para a aquisição de dados, redação e discussão. Fabiana Brandão e Tanise Dalmolin Vendruscolo contribuíram com a concepção, aquisição e interpretação dos dados, discussão e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores deram sua aprovação final e concordam com todos os aspectos do trabalho.

## REFERÊNCIAS

A ARIAS, Cesar; MURRAY, Barbara e. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 637-655, out. 2008. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.6.5.63>

HIGUITA, Nelson I. Agudelo; HUYCKE, Mark M; IKE, Yasuyoshi; SHANKAR, Nathan. Enterococcal Disease, Epidemiology, and Implications for Treatment: enterococcal disease. In: GILMORE, Michael s *et al.* **Enterococci**: from commensals to leading causes of drug resistant infection. Boston: Massachusetts Eye And Ear Infirmary Boston, 2014. Cap. 2. p. 65-68. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24649510/>. Acesso em: 30 de Novembro 2020.

HOLLENBECK, Brian L.; RICE, Louis B.. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. **Virulence**, [S.L.], v. 3, n. 5, p. 421-569, 15 ago. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.4161/viru.21282>

CRANK, Christopher; O'DRISCOLL, Tristan. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. **Infection And Drug Resistance**, [S.L.], p. 217-230, jul. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s54125>

BENDER, Jennifer K.; CATTOIR, Vincent; HEGSTAD, Kristin; SADOWY, Ewa; COQUE, Teresa M.; WESTH, Henrik; HAMMERUM, Anette M.; SCHAFFER, Kirsten; BURNS, Karen; MURCHAN, Stephen. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: towards a common nomenclature. **Drug Resistance Updates**, [S.L.], v. 40, p. 25-39, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2018.10.002>.

MCINNES, Ross s; MCCALLUM, Gregory e; LAMBERTE, Lisa e; VAN SCHAIK, Willem. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. **Current Opinion In Microbiology**, [S.L.], v. 53, p. 35-43, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.002>

HUDDLESTON, Jennifer R. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes. **Infection And Drug Resistance**, [S.L.], p. 167-176, jun. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s48820>

DUNNY, Gary M. The peptide pheromone-inducible conjugation system of *Enterococcus faecalis* plasmid pCF10: cell-cell signalling, gene transfer, complexity and evolution. **Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences**, [S.L.], v. 362, n. 1483, p. 1185-1193, 13 mar. 2007. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2007.2043>

ANTIPORTA, Michelle H.; DUNNY, Gary M.. CcfA, the Genetic Determinant for the cCF10 Peptide Pheromone in *Enterococcus faecalis* OG1RF. **Journal Of Bacteriology**, [S.L.], v. 184, n. 4, p. 1155-1162, 15 fev. 2002. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jb.184.4.1155-1162.2002>

PALMER, Kelli L; KOS, Veronica N; GILMORE, Michael s. Horizontal gene transfer and the genomics of enterococcal antibiotic resistance. **Current Opinion In Microbiology**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 632-639, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2010.08.004>

CHANDLER, Josephine R.; FLYNN, Aron R.; BRYAN, Edward M.; DUNNY, Gary M.. Specific Control of Endogenous cCF10 Pheromone by a Conserved Domain of the pCF10-Encoded Regulatory Protein PrgY in *Enterococcus faecalis*. **Journal Of Bacteriology**, [S.L.], v. 187, n. 14, p. 4830-4843, jul. 2005. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jb.187.14.4830-4843.2005>

NAKAYAMA, J; RUHFEL, R e; DUNNY, G M; A ISOGAI,; A SUZUKI,. The prgQ gene of the *Enterococcus faecalis* tetracycline resistance plasmid pCF10 encodes a peptide inhibitor, iCF10. **Journal Of Bacteriology**, [S.L.], v. 176, n. 23, p. 7405-7408, 1994. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jb.176.23.7405-7408.1994>

SHI, K.; BROWN, C. K.; GU, Z.-Y.; KOZLOWICZ, B. K.; DUNNY, G. M.; OHLENDORF, D. H.; EARHART, C. A.. Structure of peptide sex pheromone receptor PrgX and PrgX/pheromone complexes and regulation of conjugation in *Enterococcus faecalis*. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 102, n. 51, p. 18596-18601, 8 dez. 2005. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0506163102>

CHATTERJEE, A.; JOHNSON, C. M.; SHU, C.-C.; KAZNESSIS, Y. N.; RAMKRISHNA, D.; DUNNY, G. M.; HU, W.-S.. Convergent transcription confers a bistable switch in *Enterococcus faecalis* conjugation. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 108, n. 23, p. 9721-9726, 23 maio 2011. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1101569108>

CHATTERJEE, A.; COOK, L. C. C.; SHU, C.-C.; CHEN, Y.; MANIAS, D. A.; RAMKRISHNA, D.; DUNNY, G. M.; HU, W.-S.. Antagonistic self-sensing and mate-sensing signaling controls antibiotic-resistance transfer. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 110, n. 17, p. 7086-7090, 8 abr. 2013. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1212256110>

BANDYOPADHYAY, Arpan; O'BRIEN, Sofie; FRANK, Kristi L.; DUNNY, Gary M.; HU, Wei-Shou. Antagonistic Donor Density Effect Conserved in Multiple Enterococcal Conjugative Plasmids. **Applied And Environmental Microbiology**, [S.L.], v. 82, n. 15, p. 4537-4545, 20 maio 2016. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aem.00363-16>

HEGSTAD, K.; MIKALSEN, T.; COQUE, T.M.; WERNER, G.; SUNDSFJORD, A.. Mobile genetic elements and their contribution to the emergence of antimicrobial resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 541-554, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03226.x>

HIRT, Helmut; SCHLIEVERT, Patrick M.; DUNNY, Gary M.. In Vivo Induction of Virulence and Antibiotic Resistance Transfer in *Enterococcus faecalis* Mediated by the Sex Pheromone-Sensing System of pCF10. **Infection And Immunity**, [S.L.], v. 70, n. 2, p. 716-723, fev. 2002. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/iai.70.2.716-723.2002>

STERLING, Amy J.; SNELLING, William J.; NAUGHTON, Patrick J.; TERNAN, Nigel G.; DOOLEY, James S. G.. Competent but complex communication: the phenomena of pheromone-responsive plasmids. **Plos Pathogens**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 1-19, 2 abr. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008310>

CHOI, Jong-Mi; WOO, Gun-Jo. Transfer of Tetracycline Resistance Genes with Aggregation Substance in Food-Borne *Enterococcus faecalis*. **Current Microbiology**, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 476-484, 7 dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-014-0742-1>

KIM, Yeong Bin; SEO, Kwang Won; JEON, Hye Young; LIM, Suk-Kyung; SUNG, Haan Woo; LEE, Young Ju. Molecular characterization of erythromycin and tetracycline-resistant *Enterococcus faecalis* isolated from retail chicken meats. **Poultry Science**, [S.L.], v. 98, n. 2, p. 977-983, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.3382/ps/pey477>

TREMBLAY, Cindy-Love; ARCHAMBAULT, Marie. Interference in Pheromone-Responsive Conjugation of a High-Level Bacitracin Resistant *Enterococcus faecalis* Plasmid of Poultry Origin. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 4245-4260, 11 set. 2013. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10094245>

LIM, Suk-Kyung; TANIMOTO, Koichi; TOMITA, Haruyoshi; IKE, Yasuyoshi. Pheromone-Responsive Conjugative Vancomycin Resistance Plasmids in *Enterococcus faecalis* Isolates from Humans and Chicken Feces. **Applied And Environmental Microbiology**, [S.L.], v. 72, n. 10, p. 6544-6553, out. 2006. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aem.00749-06>

ZHENG, Bo; TOMITA, Haruyoshi; INOUE, Takako; IKE, Yasuyoshi. Isolation of VanB-Type *Enterococcus faecalis* Strains from Nosocomial Infections: first report of the isolation and identification of the pheromone-responsive plasmids pmg2200, encoding vanb-type vancomycin resistance and a bac41-type bacteriocin, and pmg2201, encoding erythromycin resistance and cytolysin (hly/bac). **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 735-747, 24 nov. 2008. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00754-08>

BREUER, Rebecca J.; HIRT, Helmut; DUNNY, Gary M.. Mechanistic Features of the Enterococcal pCF10 Sex Pheromone Response and the Biology of *Enterococcus faecalis* in Its Natural Habitat. **Journal Of Bacteriology**, [S.L.], v. 200, n. 14, p. 1-9, 5 fev. 2018. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jb.00733-17>

MADSEN, Kristian T.; SKOV, Marianne N.; GILL, Sabine; KEMP, Michael. Virulence Factors Associated with Enterococcus Faecalis Infective Endocarditis: a mini review. **The Open Microbiology Journal**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-11, 31 mar. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1874285801711010001>

BHATTY, Minny; CAMACHO, Martha I.; GONZALEZ-RIVERA, Christian; FRANK, Kristi L.; DALE, Jennifer L.; MANIAS, Dawn A.; DUNNY, Gary M.; CHRISTIE, Peter J.. PrgU: a suppressor of sex pheromone toxicity in enterococcus faecalis. **Molecular Microbiology**, [S.L.], v. 103, n. 3, p. 398-412, 16 dez. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/mmi.13563>