



MODULINAS SOLUBLES EN FENOL: ¿ACTORES PRINCIPALES EN LA PATOGÉNESIS DEL *Staphylococcus Aureus*?

PHENOL-SOLUBLE MODULINS: ARE THEY MAIN ACTORS IN THE PATHOGENESIS OF THE *Staphylococcus Aureus*?

Correa-Jiménez Oscar¹
Reyes Niradiz²

Correspondencia: nreyesr@unicartagena.edu.co

Recibido para evaluación: mayo – 21 – 2013. Aceptado para publicación: junio – 17 - 2014

RESUMEN

Introducción: las infecciones por *S. aureus* amenazan con convertirse en un problema de salud pública. La capacidad de la bacteria como agente colonizador e infectante en humanos, se debe a la amplia gama de factores que posee, tanto de colonización como de virulencia. Entre ellos, las *Modulinas Solubles en Fenol* (PSMs) han cobrado interés, al identificarse que tienen actividad lítica contra leucocitos y eritrocitos, propiedades proinflamatorias y ser capaces de causar interferencia antimicrobiana contra especies comensales y participes en la formación de biopelículas.

Objetivo: describir los adelantos en torno a la importancia de las PSMs en la patogénesis de las infecciones por *S. aureus*.

Metodología: se llevó a cabo búsqueda bibliográfica en PubMed, incluyendo artículos de estudios experimentales, de epidemiología molecular y artículos de revisión relacionados con las PSMs de *S. aureus*, empleando las palabras clave: *bacterial toxins, phenol-soluble modulin, Staphylococcus aureus, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, Colombia, Cartagena*.

Resultados: un total de 53 artículos fueron incluidos en la presente revisión. Las PSMs fueron descritas en *S. aureus* por primera vez en 2007, desde entonces, se ha realizado la clasificación de los mismos en la bacteria y se ha identificado la participación de estas moléculas en distintos procesos biológicos de la bacteria como el quorum sensing, y su potencial proinflamatorio. Dentro de los aspectos más significativos de estas moléculas, se encuentra su posible utilidad clínica dada la interferencia inter especie que ha sido observada.

Conclusión: existe información creciente que soporta el papel de las PSMs en la patogénesis del *S. aureus*. No obstante, el poder patogénico de la bacteria se puede deber a la sumatoria de varios factores, dependientes tanto del microorganismo como del hospedero humano. **Rev.cienc.biomed. 2014;5(1):107-115**

PALABRAS CLAVE

Factores de virulencia; Patogenicidad; Toxinas bacterianas; Citotoxinas; *Staphylococcus aureus*.

¹ Médico. Magíster en inmunología. Integrante de grupo de investigación Genética y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Química Farmacéutica. Magíster en microbiología e inmunología. Doctora en Ciencias Biomédicas. Líder del grupo de Investigación Genética y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

SUMMARY

Introduction: The infections by *S. aureus* threaten to turn into a serious problem of public health. The capacity of the bacteria as colonizing and infected agent in humans is due to the wide spectrum of factors that it possesses, so much of colonization as of virulence. Between them, the phenol-soluble modulins (PSMs) have reached a height because it has been identified that they have lytic activity against leukocytes and erythrocytes, inflammatory properties and capacity of causing antimicrobial interference against commensal species and participants in the biofilm formation.

Objective: to describe the advances around the importance of the PSMs in the pathogenesis of the infections by *S. aureus*.

Methods: a bibliographic search was carried out in PubMed, including clinical trials, molecular epidemiology studies and review articles related with the PSMs of *S. aureus*. The keywords used were: *bacterial toxins, phenol-soluble modulin, Staphylococcus aureus, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, Colombia, Cartagena*.

Results: a total of 53 articles were included in this review. The PSMs were described in *S. aureus* by the first time in 2007, since then, their classification in the bacteria has been carried out and there has been identified the participation of these molecules in different biological processes of the bacteria as the quorum sensing, and its proinflammatory potential. Between the most significant aspects of these molecules is the possible clinical utility due to the interference inter-specie that has been observed.

Conclusion: there exists increasing information that supports the role of the PSMs in the pathogenesis of the *S. aureus*. Nevertheless, the pathogenic power of the bacteria could be attribute to the sum of several factor dependent of the microorganism and of the human host. **Rev.cienc.biomed. 2014;5(1):107-115**

KEYWORDS

Virulence factors; Pathogenicity; Bacterial toxins; Cytotoxins; *Staphylococcus aureus*

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es un patógeno humano de gran importancia, causa frecuente de infecciones de piel y tejidos blandos, que con menos frecuencia también puede causar neumonía, infecciones osteoarticulares, e infecciones por cuerpo extraño, entre otras (1).

La resistencia a meticilina en los aislamientos de *S. aureus* llevó al surgimiento e identificación de las cepas MRSA (*Methicillin Resistant S. aureus*) que son un serio problema de salud pública (2). Inicialmente, los aislamientos MRSA se asociaron con el ambiente hospitalario, designándose como cepas HA-MRSA (*healthcare-associated MRSA*) (3); sin embargo, pronto se observaron cepas MRSA en la comunidad, las cuales tenían características fenotípicas y genotípicas diferentes a las que circulaban en los hospitales, designándose como cepas CA-MRSA (*community-associated MRSA*) (4).

Las infecciones causadas por uno u otro tipo de aislamiento MRSA se diferencian entre sí principalmente por la presencia o ausencia

de factores de riesgo hospitalarios y por los perfiles de resistencia a los antibióticos (5). Pese a que el perfil de resistencia a antibióticos de las cepas CA-MRSA es menos complejo, estas cepas pueden desencadenar infecciones de mayor severidad (6,7). En efecto, se ha indicado que las diferencias entre los espectros clínicos ocasionados por cepas CA-MRSA y HA-MRSA, pueden deberse a diferencias en los genes codificantes de factores de virulencia en estos dos tipos de cepas (5).

El panorama de las infecciones asociadas a esta bacteria se hace complejo, dado que hasta el 60% de la población sana puede portar la bacteria a nivel de sus fosas nasales, convirtiéndose en reservorios para diseminación a población susceptible (8). Las tasas de colonización nasal por *S. aureus* son diferentes según la población estudiada, encontrándose frecuencias de colonización inferiores a las previamente descritas en adultos mayores residentes en hogares de asilo (15.9%) (9). Se ha reportado 31% en mujeres embarazadas (10), 38.5% en niños preescolares (11) y el 27.1% en estudiantes de medicina (12). Cuando se estiman frecuencias específicas para cepas MRSA, se encuentra colonización

del 4.8% en población preescolar y 9% en embarazadas (10,11), lo cual es preocupante ya que a mayor frecuencia de colonización por cepas MRSA puede esperarse aumento en la frecuencia de infecciones por esas cepas (8,13).

La capacidad del *S. aureus* como agente colonizador de hospederos humanos se atribuye a la amplia gama de factores de virulencia que la bacteria posee (14). Los estudios se han dirigido a identificar los factores de virulencia más importantes que influyen en la colonización, así como aquellos que favorecen la diseminación y aumentan la severidad de las infecciones estafilocócicas, principalmente las de cepas CA-MRSA, las cuales son más virulentas. Inicialmente, el interés se centró en la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), debido a la fuerte asociación epidemiológica entre infecciones por CA-MRSA y la presencia en estas cepas de genes que codifican los componentes de esta toxina, la cual se encuentra con muy poca frecuencia en los aislamientos HA-MRSA(15-17). Sin embargo, la importancia de esta toxina en la patogénesis de las infecciones por CA-MRSA es controversial. Experimentos han desmentido el papel como principal factor de virulencia, en tanto que otros le otorgan un papel menor (18,19).

Recientemente se ha descrito un nuevo grupo de toxinas conocidas como *modulinas solubles en fenol* [PSMs: *phenol soluble modulins*] (20), las cuales son péptidos pequeños similares a los anteriormente descritos en el *Staphylococcus epidermidis* (21) y que actualmente se cree que están presentes en todas las especies del género *Staphylococcus* (22).

La importancia de estos péptidos en la patogénesis de la infección por *S. aureus*, se puso de manifiesto cuando se encontró que la clona USA-300 de CA-MRSA expresa niveles significativamente más altos de PSM de tipo α que cepas del tipo HA-MRSA (19,20). Teniendo en cuenta la relación clonal existente entre los aislamientos CA-MRSA circulantes en Colombia y el clon USA-300 (23), la presente revisión temática tiene como objetivo describir los adelantos en torno al papel de las PSMs en la patogénesis de las infecciones por *S. aureus*.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: revisión de tipo descriptiva, en la cual se incluyeron artículos de estudios experimentales, de epidemiología molecular y artículos de revisión relacionados con factores de virulencia estafilocócicos, con especial énfasis en las modulinas solubles en fenol (PSMs).

Estrategia de búsqueda: fue diseñada para recuperar la mayor cantidad posible de artículos relacionados con el panorama local de infecciones y colonización estafilocócicas, los factores de virulencia de *Staphylococcus aureus* enfocados principalmente en las modulinas solubles en fenol. Para tal fin, fueron empleados los encabezados médicos temáticos: *bacterial toxins, phenol-soluble modulin, Staphylococcus aureus, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, Colombia, Cartagena*, para llevar a cabo una búsqueda en PubMed, realizada entre enero y abril de 2013, sin límite cronológico y tomando en consideración los artículos publicados en inglés y español.

Selección de artículos: se revisaron resúmenes y artículos completos originales de estudios de genómica comparativa, modelos animales de infección, estudios experimentales de la interacción entre moléculas, epidemiología molecular bacteriana y artículos de revisión sobre patogénesis de las infecciones y colonización por *S. aureus*. Los artículos seleccionados debían contar con información referente al panorama local de la infección y colonización por *S. aureus*, así como la respectiva información genética relacionada y datos relacionados con la identificación y evaluación funcional de PSMs en *S. aureus*. La búsqueda fue complementada mediante la revisión de las bibliografías de los artículos obtenidos.

RESULTADOS

Mediante la búsqueda inicial de artículos referentes a modulinas solubles en fenol estafilocócicas, se identificaron 45 artículos, tras la revisión de sus respectivos resúmenes 32 fueron escogidos por contar con la información pertinente al objetivo de la revisión, se procedió a la lectura y análisis.

Adicionalmente, 21 artículos fueron identificados mediante revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados inicialmente y relacionados con el panorama local de las infecciones y colonización por *S. aureus*.

ASPECTOS GENERALES. Las PSMs son pequeños péptidos hidrofóbicos con alta similitud en sus secuencias de aminoácidos, los cuales poseen actividad citolítica (24). El término "*modulinas solubles en fenol*" proviene de los primeros ensayos para su aislamiento y caracterización en *S. epidermidis*. A diferencia del lipopolisacárido y del ácido lipoteicoico, estos péptidos se encontraron en la capa fenólica cuando se llevaba a cabo un paso de extracción en fenol acuoso caliente (21).

La primera descripción de las PSMs como factores de virulencia en *S. aureus* fue realizada en el 2007 por Wang y cols. (20). Mediante espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, estos investigadores determinaron que *S. aureus* secretaba cuatro péptidos cortos y dos largos (20), parecidos a las PSMs que previamente habían sido descritas en *S. epidermidis* (21).

En general, las PSMs son péptidos anfipáticos, con estructura de hélices α , que son secretados como productos primarios de traducción, y presentan una metionina N-formilada en su extremo N-terminal (20). Las PSMs de tipo α presentan una longitud de entre 20 y 25 aminoácidos (aa) y son las que cuentan con actividad citolítica, mientras que las PSMs de tipo β tienen mayor longitud (alrededor de 45 aa) y carecen de actividad citolítica (25). La familia de PSM de tipo α en *S. aureus* también incluye la toxina δ cuyo gen codificante (*hld*), al igual que el de la mayoría de las PSMs, se encuentra presente en el genoma de todas las cepas de esta bacteria (26).

Eventualmente, un nuevo péptido PSMs de tipo α fue identificado y caracterizado. En forma sorpresiva, la secuencia de ADN correspondiente no se ubicó en los operones α o β de las PSMs, sino que se encontró insertado en los elementos genéticos móviles SCCmec tipo II o tipo III de distintas cepas

de *S. aureus* (27). Este péptido fue nombrado *PSMmec*, y aunque también presenta propiedades inflamatorias y citolíticas, estas no son tan marcadas en comparación con las otras PSMs de tipo α (27). Más recientemente, la presencia del gen que codifica *PSMmec* también se detectó en el elemento SCCmec tipo VIII (28), y eventualmente, también se encontró en las cepas que portan los elementos SCCmec IIA, IIB y IID así como en algunos elementos truncados (29). Los estudios referentes a estas moléculas continúan basándose en técnicas de proteómica como la espectrometría de masa en imágenes, la cual permitió identificar formas truncadas de PSM α 1 y PSM α 4 como productos metabólicos de una cepa de CA-MRSA perteneciente a la clona USA-300(30).

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN. Las clásicas *Modulinas Solubles en Fenol* (PSMs) se expresan a partir de tres regiones en el genoma del *S. aureus*: el operón alfa que codifica 4 PSMs (α PSM1-4), el operón beta que codifica 2 PSMs (β PSM1-2) y el gen *hld* que codifica la toxina δ , el cual se encuentra inmerso dentro de la región regulatoria RNAlII que codifica el sistema *agr* de quorum sensing (31). Adicionalmente, *PSMmec* se encuentra inmerso dentro de diversos tipos del elemento genético móvil SCCmec del *S. aureus* (27-29). La Figura N°1 muestra la representación esquemática de la organización genómica de las PSMs en el *S. aureus*.

Desde su descubrimiento en *S. aureus*, se determinó que la expresión de todas las PSMs de esta bacteria se encontraba regulada por el sistema *agr* de quórum sensing (20). Sin embargo, no se encontró correlación entre los niveles de expresión de RNAlII (regulador del sistema *agr*) y los niveles de expresión de PSMs de tipo α (20). Posteriormente se encontró que la regulación al alza de la expresión de PSMs era mediada por *agr* en una forma independiente de RNAlII, de tal manera que la sobreexpresión de PSMs se debía a la unión directa del péptido *agrA* a las regiones promotoras de los operones PSMs, causando su activación transcripcional (32).

En cuanto a *PSMmec*, como todas las moléculas de esta familia, se encuentra bajo

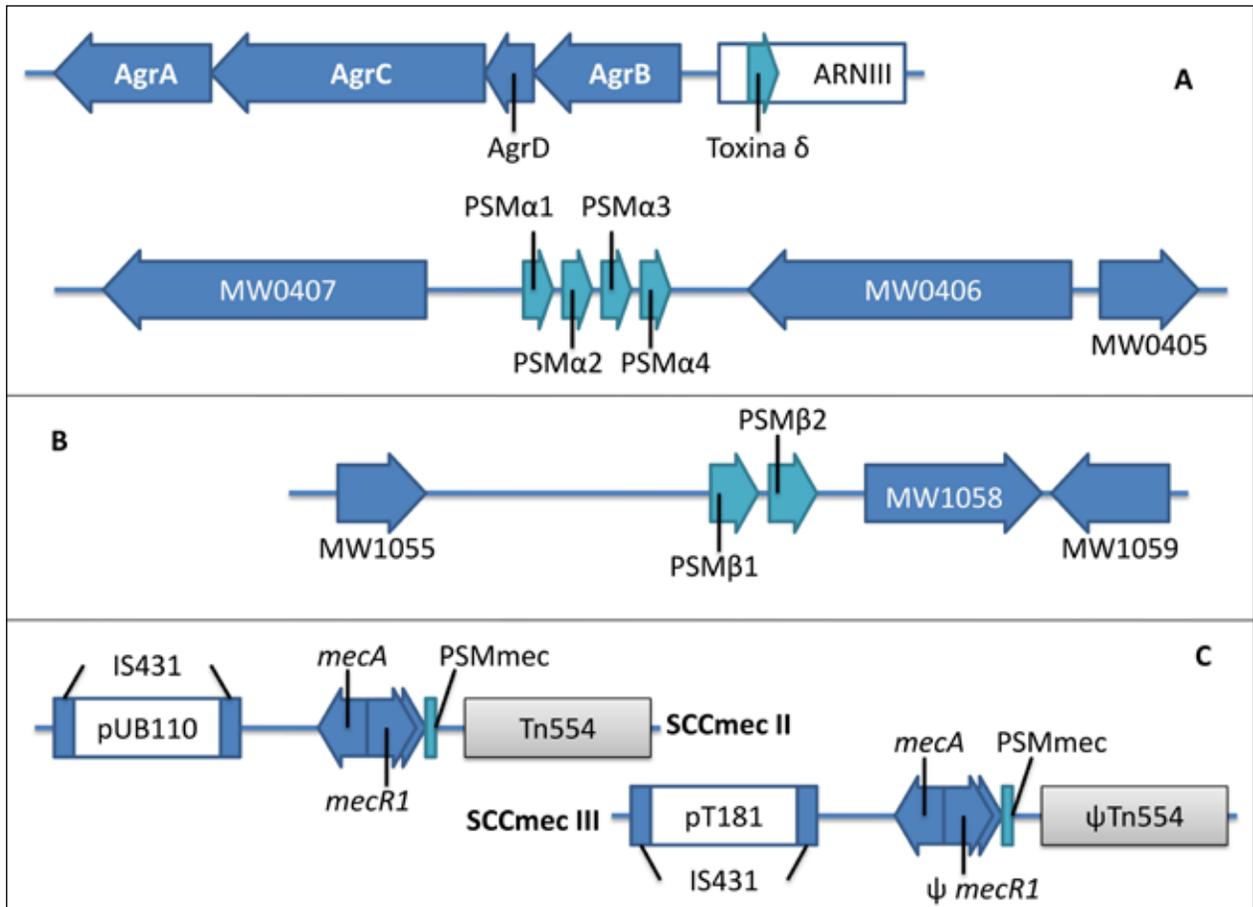


Figura Nº 1. Organización genómica de las PSMs en *S. aureus*. (A) PSMs de tipo α, la toxina δ se encuentra inmersa en el locus que transcribe para el ARNIII del operón *agr*, en tanto que *PSMα1-4* se encuentran entre la región que se transcribe para una proteína hipotética y la región que codifica para la subunidad cinco de NADH deshidrogenasa. (B) Localización genómica de las PSMs de tipo β. (C) Representación de la localización de los genes de *PSMmec* en las regiones J1 de los SCCmec tipo II y III. Nota: las secciones A y B fueron reproducidas con autorización de Wang R, et al. *Nature medicine*. 2007;13(12):1510-4. La sección C fue reproducida con autorización de Queck SY, et al. *PLoS pathogens*. 2009;5(7): e1000533.

el control del sistema *agr* de manera independiente de RNAIII (27). Recientemente, se ha descrito que tanto el transcrito como el producto proteico del elemento *PSMmec* modulan la virulencia de *S. aureus* (33, 34). Kaito y cols. determinaron que el mRNA de *PSMmec* inhibe la traducción de *agrA*, suprimiendo de esta manera la expresión de *PSMα* (34).

Otro aspecto importante en la expresión de estas moléculas es el mecanismo por el cual son secretadas al medio. Estudios recientes permitieron descubrir que las PSMs son secretadas al medio extracelular por un sistema transportador del tipo ABC: *casete de unión a ATP* (ABC: *ATP-binding cassette*) el cual se denominó *Pmt*, que consiste de cua-

tro genes: *PmtB*, *PmtD*, *PmtA* y *PmtC* (35), de los cuales *PmtB* y *PmtD* codifican dos componentes de membrana mientras que *PmtA* y *PmtC* codifican dos ATPasas (35).

IMPLICACIONES PATOGENICAS. Múltiples modelos *in vitro* e *in vivo* se han utilizado para estudiar el papel de las PSMs en la patogénesis de las infecciones por cepas CA-MRSA (20,22,36-38). Los resultados obtenidos a partir de modelos *in vitro* deben ser analizados con cautela dado que las condiciones de crecimiento *in vitro* influyen sobre la producción de dichos factores (19). Se ha determinado que los niveles de expresión de PSMs están fuertemente asociados con la capacidad invasiva de la cepa de *S. aureus* (28). Se ha encontrado que estos péptidos pueden

reclutar, activar y posteriormente causar la lisis de los neutrófilos, siendo PSM α 3 la más importante en la ejecución de dichas funciones (20). Por su parte, otros reportes muestran que PSM tiene un papel secundario en la lisis de neutrófilos humanos, actuando como potenciador de la lisis mediada por PVL(39). La estimulación de neutrófilos y monocitos mediada por las PSMs de *S. epidermidis* potencia el estallido respiratorio y la degranulación de neutrófilos, además de inhibir la apoptosis en ambos tipos celulares (40).

Desde su descubrimiento en *S. aureus*, se evidenció que las PSMs tenían el potencial de atraer y activar neutrófilos (20) lo cual se da a través del Receptor 2 de Péptidos Formilados [FPR2: *formyl peptide receptor-2*] (41). De hecho, este receptor es el encargado de reconocer si el hospedero se encuentra ante una cepa infectante o una comensal, mediante su interacción con las PSMs de *S. aureus* (22). El papel de la estimulación de neutrófilos por PSMs parece ser dependiente de la concentración, ya que se ha demostrado que a niveles nanomolares la PSM α inactiva la respuesta de neutrófilos a otros estímulos (37). También existe evidencia que apoya que el efecto proinflamatorio mediado por PSMs, se da vía inmunidad innata, ya que la estimulación de células dendríticas con PSM induce en estas un perfil tolerogénico (42).

Otras propiedades de las PSMs que pueden mediar en la patogénesis de las infecciones por *S. aureus*, es su actividad proinflamatoria (26). A este respecto, se ha descrito que las PSMs de *S. epidermidis* interactúan funcionalmente con el Receptor de tipo Toll 2 [TLR2], activando una señalización celular en respuesta a esta interacción (43). Por su parte, las formas procesadas o truncadas de PSMs de tipo α también han presentado actividades funcionales que pueden estar involucradas en la patogenicidad de *S. aureus* (30,44). La más importante de sus actividades es la de interferencia antimicrobiana con flora competidora, siendo las formas involucradas en tal actividad aquellas derivadas de PSM- α 1 y α 2 (30,44).

Otro de los aspectos patogénicos en los que han sido involucradas las PSMs es en el de-

sarrollo de biopelículas, las cuales son causa importante de problemas tanto a nivel ambiental como en el tratamiento de infecciones (45,46). Los estudios demuestran que todos los péptidos PSMs producidos por *S. aureus* intervienen en la estructuración, separación y diseminación *in vivo* de estas biopelículas, lo cual se atribuye a las propiedades surfactantes que tienen estos péptidos anfipáticos (45). Estas características pueden estar involucradas en la capacidad como colonizador que tiene el *S. aureus*.

No se tiene claro si durante la colonización nasal, el *S. aureus* se encuentra formando biopelículas, aunque al parecer un estado de crecimiento disperso o plantónico es el que más se cree que existe durante la colonización (47,48), por lo cual el papel de las PSMs estaría impactando principalmente el desarrollo de infecciones y no la colonización.

INTERACCIONES Y POSIBLE UTILIDAD CLÍNICA. Con la inhibición cruzada que se da entre los sistemas *agr* de *S. epidermidis* y *S. aureus* (49), ha surgido interés en identificar la flora competidora y explorar la posibilidad para eliminar al *S. aureus* colonizante. De hecho, las PSMs de *S. epidermidis* han demostrado una fuerte actividad antimicrobiana contra los patógenos *S. aureus* y *Streptococcus* del grupo A (50,51). Dicha actividad podría ser de utilidad en el desarrollo de nuevas estrategias de erradicación de colonización nasal por *S. aureus*. Dada la asociación entre los niveles de expresión de PSMs por *S. aureus* y su virulencia (20, 22), algunos investigadores han usado estos péptidos como medida de respuesta en el desarrollo y evaluación de tratamientos (52). Joo y cols (53) evaluaron el efecto causado sobre la expresión de PSMs en tratamientos con antibióticos inhibidores de síntesis proteica, tales como tetraciclina, clindamicina, eritromicina, y linezolid, encontrando que a concentraciones sub-inhedoras, el tratamiento con estos antibióticos estimulaban la expresión de PSMs de tipo α (53). Aunque estos resultados fueron obtenidos *in vitro*, pudieran tener relevancia para el manejo de infecciones ocasionadas por cepas *S. aureus* con resistencia a estos antibióticos, en las que el tratamiento pudiera estimular un aumento de la virulencia de la cepa.

La utilidad clínica más llamativa de estas moléculas sería la de ser blancos terapéuticos; sin embargo, su diversidad hace difícil desarrollar una estrategia terapéutica que interfiera con la producción de todas ellas (35). No obstante, el descubrimiento reciente en el *S. aureus* del sistema transportador *Pmt* empleado para secretar todas las PSMs, lo postulan como de interés para investigaciones dirigidas a la búsqueda de los mecanismos inhibidores (35).

CONCLUSIONES

Las pruebas del papel de las PSMs en la patogénesis de las infecciones por *S. aureus*, han crecido considerablemente desde su descubrimiento. Los resultados obtenidos tanto en modelos *in vivo* en animales como en modelos *in vitro*, orientan hacia lo que podría estar sucediendo durante una infección. Sin embargo, estos modelos no reflejan de mane-

ra fidedigna la situación de la infección en el humano, por lo que los resultados obtenidos deben ser analizados con cautela. Si bien, se han descrito papeles claros en la patogénesis de la bacteria, tal como ha sucedido con otros factores de virulencia previamente estudiados, existen resultados conflictivos. Esto puede deberse a que en realidad el potencial patogénico del *S. aureus* se deba a la sumatoria de muchos factores, dependientes tanto del microorganismo como del hospedero humano, por lo que es necesario que se lleven a cabo estudios enfocados a definir los mecanismos que de manera conjunta tienen todos los factores de virulencia de la bacteria.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: Universidad de Cartagena/Convocatoria Interna de Proyectos de Semilleros Resolución # 4679-2011.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):616-687.
2. Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Álvarez CA, Sánchez R, Buitrago G, Barrero LI, et al. Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2012 ;32(5):343-50.
3. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):309-317.
4. Miller LG, Kaplan SL. *Staphylococcus aureus*: a community pathogen. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(1):35-52.
5. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA.* 2003;290(22):2976-84.
6. Ochoa TJ, Mohr J, Wanger A, Murphy JR, Heresi GP. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric patients. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(6):966-8.
7. Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(5):275-286.
8. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):11-16.
9. Bettin A, Suárez P, Bedoya A, Reyes N. *Staphylococcus aureus* in residents from a nursing-home in Cartagena. *Rev Salud Publica.* 2008;10(4):650-657.
10. Correa O, Delgado K, Rangel C, Bello A, Reyes N. Nasal and vaginal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnant women in Cartagena, Colombia. *Colombia Médica.* 2012;43(1):19-27.
11. Rebollo-Pérez J, Ordonez-Tapia C, Herazo-Herazo C, Reyes-Ramos N. Nasal carriage of Pantone Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy preschool children. *Rev Salud Pública.* 2011;13(5):824-832.
12. Bettin A, Causil C, Reyes N. Molecular identification and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* nasal isolates from medical students in Cartagena, Colombia. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(4):329-334.
13. del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miró JM. Patients at risk of complications of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Clin Infect Dis.* 2009;48(Suppl 4):S246-253.
14. Sollid JU, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M. *Staphylococcus aureus*: determinants of human carriage. *Infect Genet Evol.* 2013;21:531-41.
15. Nygaard TK, DeLeo FR, Voyich JM. Community-associated methicillin-resistant *Staphylo-*

- cooccus aureus* skin infections: advances toward identifying the key virulence factors. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(2):147-152.
16. Holmes A, Ganner M, McGuane S, Pitt TL, Cookson BD, Kearns AM. *Staphylococcus aureus* isolates carrying Panton-Valentine leucocidin genes in England and Wales: frequency, characterization, and association with clinical disease. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2384-90.
 17. Cercenado E, Cuevas O, Marin M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Panton-Valentine leukocidin-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;61(2):143-149.
 18. Villaruz AE, Bubeck Wardenburg J, Khan BA, Whitney AR, Sturdevant DE, Gardner DJ, et al. A point mutation in the agr locus rather than expression of the Panton-Valentine leukocidin caused previously reported phenotypes in *Staphylococcus aureus* pneumonia and gene regulation. *J Infect Dis.* 2009;200(5):724-734.
 19. Li M, Cheung GY, Hu J, Wang D, Joo HS, Deleo FR, et al. Comparative analysis of virulence and toxin expression of global community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1866-76.
 20. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, Bach TH, Queck SY, Li M, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med.* 2007;13(12):1510-14.
 21. Mehlin C, Headley CM, Klebanoff SJ. An inflammatory polypeptide complex from *Staphylococcus epidermidis*: isolation and characterization. *J Exp Med.* 1999;189(6):907-918.
 22. Rautenberg M, Joo HS, Otto M, Peschel A. Neutrophil responses to *staphylococcal* pathogens and commensals via the formyl peptide receptor 2 relates to phenol-soluble modulin release and virulence. *FASEB J.* 2011;25(4):1254-1263.
 23. Arias CA, Rincon S, Chowdhury S, Martínez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 clone and VREF--a U.S.-Colombian connection? *N Engl J Med.* 2008;359(20):2177-9.
 24. Diep BA, Otto M. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2008;16(8):361-9.
 25. Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:143-162.
 26. Grumann D, Nübel U, Bröker BM. *Staphylococcus aureus* toxins - Their functions and genetics. *Infect Genet Evol.* 2014;21:583-92.
 27. Queck SY, Khan BA, Wang R, Bach TH, Kretschmer D, Chen L, et al. Mobile genetic element-encoded cytolysin connects virulence to methicillin resistance in MRSA. *PLoS Pathog.* 2009;5(7):e1000533.
 28. Chatterjee SS, Chen L, Joo HS, Cheung GY, Kreiswirth BN, Otto M. Distribution and regulation of the mobile genetic element-encoded phenol-soluble modulin PSM-mec in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One.* 2011;6(12):e28781.
 29. Monecke S, Engelmann I, Archambault M, Coleman DC, Coombs GW, Cortez de Jackel S, et al. Distribution of SCCmec-associated phenol-soluble modulin in staphylococci. *Mol Cell Probes.* 2012;26(2):99-103.
 30. Gonzalez DJ, Okumura CY, Hollands A, Kersten R, Akong-Moore K, Pence MA, et al. Novel phenol-soluble modulin derivatives in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* identified through imaging mass spectrometry. *J Biol Chem.* 2012;287(17):13889-98.
 31. Schwartz K, Syed AK, Stephenson RE, Rickard AH, Boles BR. Functional amyloids composed of phenol soluble modulins stabilize *Staphylococcus aureus* biofilms. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):e1002744.
 32. Queck SY, Jameson-Lee M, Villaruz AE, Bach TH, Khan BA, Sturdevant DE, et al. RNAIII-independent target gene control by the agr quorum-sensing system: insight into the evolution of virulence regulation in *Staphylococcus aureus*. *Mol Cell.* 2008;32(1):150-8.
 33. Kaito C, Saito Y, Nagano G, Ikuo M, Omae Y, Hanada Y, et al. Transcription and translation products of the cytolysin gene psm-mec on the mobile genetic element SCCmec regulate *Staphylococcus aureus* virulence. *PLoS Pathog.* 2011;7(2):e1001267.
 34. Kaito C, Saito Y, Ikuo M, Omae Y, Mao H, Nagano G, et al. Mobile genetic element SCCmec-encoded psm-mec RNA suppresses translation of agrA and attenuates MRSA virulence. *PLoS Pathog.* 2013;9(4):e1003269.
 35. Chatterjee SS, Joo HS, Duong AC, Dieringer TD, Tan VY, Song Y, et al. Essential *Staphylococcus aureus* toxin export system. *Nat Med.* 2013;19(3):364-7.
 36. Kretschmer D, Nikola N, Durr M, Otto M, Peschel A. The virulence regulator Agr controls the *staphylococcal* capacity to activate human neutrophils via the formyl peptide receptor 2. *J Innate Immun.* 2012;4(2):201-12.
 37. Forsman H, Christenson K, Bylund J, Dahlgren C. Receptor-dependent and -independent immunomodulatory effects of phenol-soluble modulin peptides from *Staphylococcus aureus* on human neutrophils are abrogated through peptide inactivation by reactive oxygen species. *Infect Immun.* 2012;80(6):1987-1995.

38. Kobayashi SD, Malachowa N, Whitney AR, Braughton KR, Gardner DJ, Long D, et al. Comparative analysis of USA300 virulence determinants in a rabbit model of skin and soft tissue infection. *J Infect Dis.* 2011;204(6):937-41.
39. Hongo I, Baba T, Oishi K, Morimoto Y, Ito T, Hiramatsu K. Phenol-soluble modulín alpha 3 enhances the human neutrophil lysis mediated by Pantón-Valentine leukocidin. *J Infect Dis.* 2009;200(5):715-723.
40. Liles WC, Thomsen AR, O'Mahony DS, Klebanoff SJ. Stimulation of human neutrophils and monocytes by *staphylococcal* phenol-soluble modulín. *J Leukoc Biol.* 2001;70(1):96-102.
41. Kretschmer D, Gleske AK, Rautenberg M, Wang R, Koberle M, Bohn E, et al. Human formyl peptide receptor 2 senses highly pathogenic *Staphylococcus aureus*. *Cell Host Microbe.* 2010;7(6):463-73.
42. Schreiner J, Kretschmer D, Klenk J, Otto M, Buhning HJ, Stevanovic S, et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulín peptides modulate dendritic cell functions and increase in vitro priming of regulatory T cells. *J Immunol.* 2013;190(7):3417-26.
43. Hajjar AM, O'Mahony DS, Ozinsky A, Underhill DM, Aderem A, Klebanoff SJ, et al. Cutting edge: functional interactions between toll-like receptor (TLR) 2 and TLR1 or TLR6 in response to phenol-soluble modulín. *J Immunol.* 2001;166(1):15-19.
44. Joo HS, Cheung GY, Otto M. Antimicrobial activity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is caused by phenol-soluble modulín derivatives. *J Biol Chem.* 2011;286(11):8933-40.
45. Periasamy S, Joo HS, Duong AC, Bach TH, Tan VY, Chatterjee SS, et al. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure. *PNAS.* 2012;109(4):1281-6.
46. Tsompanidou E, Denham EL, Becher D, de Jong A, Buist G, van Oosten M, et al. Distinct roles of phenol-soluble modulíns in spreading of *Staphylococcus aureus* on wet surfaces. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(3):886-95.
47. Johannessen M, Sollid JE, Hanssen AM. Host- and microbe determinants that may influence the success of *S. aureus* colonization. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:56.
48. Krismer B, Peschel A. Does *Staphylococcus aureus* nasal colonization involve biofilm formation? *Future Microbiol.* 2011 May;6(5):489-93.
49. Otto M, Echner H, Voelter W, Gotz F. Pheromone cross-inhibition between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun.* 2001;69(3):1957-1960.
50. Cogen AL, Yamasaki K, Sánchez KM, Dorschner RA, Lai Y, MacLeod DT, et al. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulíns derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):192-200.
51. Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, Sánchez KM, Crotty Alexander L, Tanios J, et al. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulín-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus*. *PLoS One.* 2010;5(1):e8557.
52. Yamaki J, Synold T, Wong-Beringer A. Antivirulence potential of TR-700 and clindamycin on clinical isolates of *Staphylococcus aureus* producing phenol-soluble modulíns. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(9):4432-35.
53. Joo HS, Chan JL, Cheung GY, Otto M. Subinhibitory concentrations of protein synthesis-inhibiting antibiotics promote increased expression of the agr virulence regulator and production of phenol-soluble modulín cytolysins in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4942-44.



GRUPO DE INVESTIGACIÓN: HISTOPATOLOGÍA

LÍNEAS: Cáncer. Enfermedades Ambientales. Histología Básica
Email: liabarríos@yahoo.es