



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

*“Adhesinas de *Staphylococcus aureus*”*

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

B I Ó L O G A

PRESENTA :

Elizabeth Benitez Maca

DIRECTORA DE TESINA:

M. en C. Alina Uribe García



Los reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. de México. 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


A decorative border in a reddish-brown color frames the page. It features a repeating pattern of stylized flowers, leaves, and scrolling vines. The flowers have multiple petals and are interspersed with smaller, simpler flowers and leafy sprigs. The overall style is reminiscent of traditional folk art or a woodcut print.

Para Adonai

Bendito seas ABBA, gracias por haberme permitido llegar hasta este momento, y por hacerme ver que tus tiempos son perfectos; bien dice tu palabra «Puedes hacer los planes que quieras, pero el propósito del SEÑOR prevalecerá» (Pr 19:21 NTV) que la honra y gloria sean para ti.

*«Yo sé los planes que tengo para ustedes, planes para su bienestar y no para su mal, a fin de darles un futuro lleno de esperanza. Yo, el Señor, lo afirmo»  
Jer. 29:11 DHH941*





A mi amado esposo:

Gracias cariño, por tu apoyo en esos momentos donde no veía el final y las decisiones a tomar eran difíciles; pero sobre todo, gracias por tu amor, por tu paciencia y tu comprensión... por tomar mi mano para caminar juntos.

A mis padres:

Gracias papá, por motivarme a concluir, a pesar del tiempo.

Gracias mamá, por las noches de desvelo, por el amor y por impulsarme (y a veces arrastrarme) cuando creí que ya no podía.

A mis hermanas:

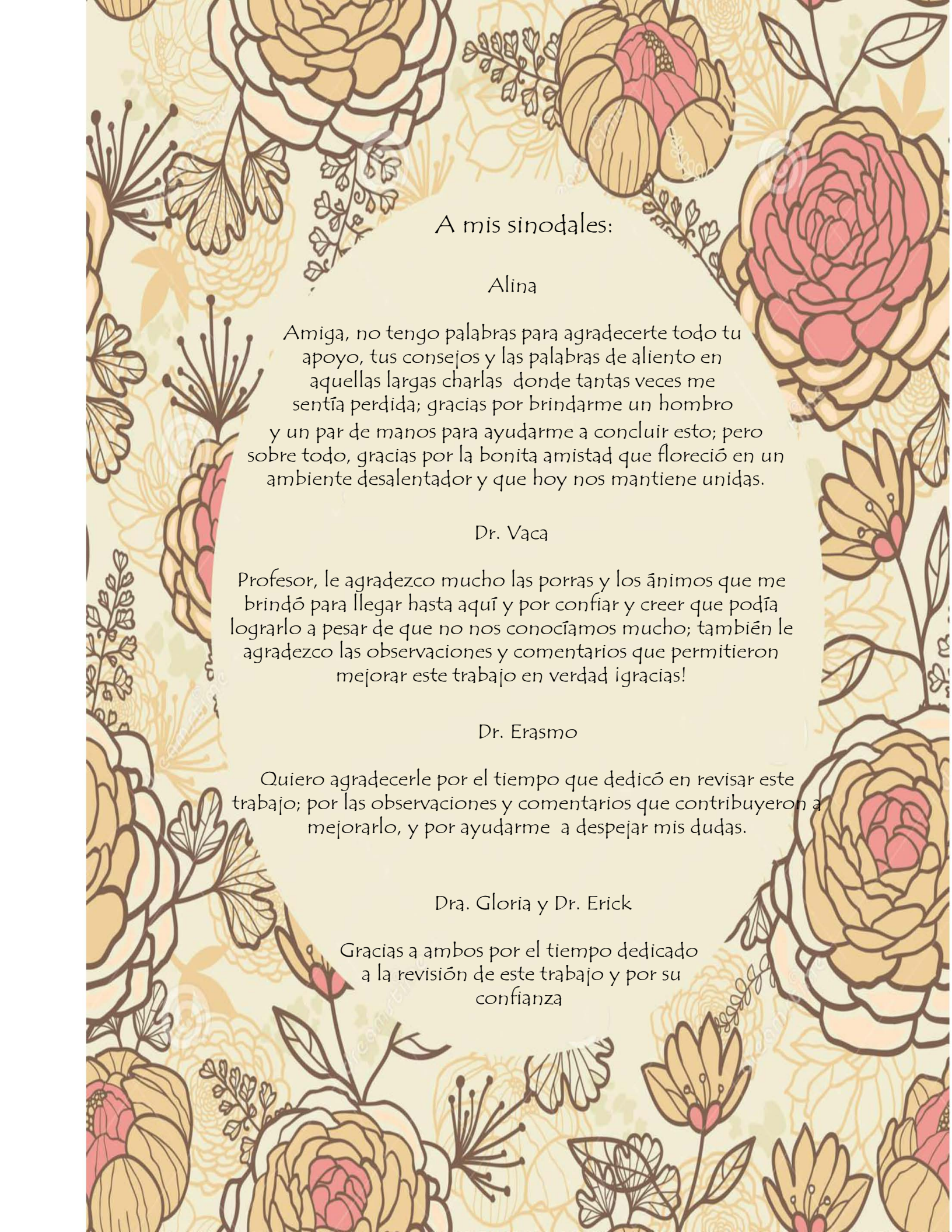
Les agradezco todo el apoyo que me brindaron, con materiales y con ánimo cuando creí que ya todo estaba perdido.

Gracias por creer en mí, las quiero.

A mis amigos:

¡Por fin! Gracias por su apoyo y por las formas «sutiles» de decirme que ya debía cerrar esto, en verdad gracias por no «quitar el dedo del renglón».





A mis sinodales:

Alina

Amiga, no tengo palabras para agradecerte todo tu apoyo, tus consejos y las palabras de aliento en aquellas largas charlas donde tantas veces me sentía perdida; gracias por brindarme un hombro y un par de manos para ayudarme a concluir esto; pero sobre todo, gracias por la bonita amistad que floreció en un ambiente desalentador y que hoy nos mantiene unidas.

Dr. Vaca

Profesor, le agradezco mucho las porras y los ánimos que me brindó para llegar hasta aquí y por confiar y creer que podía lograrlo a pesar de que no nos conocíamos mucho; también le agradezco las observaciones y comentarios que permitieron mejorar este trabajo en verdad ¡gracias!

Dr. Erasmo

Quiero agradecerle por el tiempo que dedicó en revisar este trabajo; por las observaciones y comentarios que contribuyeron a mejorarlo, y por ayudarme a despejar mis dudas.

Dra. Gloria y Dr. Erick

Gracias a ambos por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y por su confianza

# INDICE

1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCION .....	2
3. CARACTERISTICAS GENERALES DE <i>Staphylococcus aureus</i> .....	4
3.1 Descripción .....	4
3.2 Importancia .....	4
3.3 Patogenicidad .....	5
3.4 Resistencia antimicrobiana .....	8
4. ADHESINAS .....	11
4.1 ADHESINAS DE <i>Staphylococcus aureus</i> .....	13
4.1.1 Proteína de unión a fibronectina (FnbpA y FnbpB) .....	17
4.1.2 Proteína de unión a fibrinógeno (factor de agregación o <i>cumpling</i> ClfA y ClfB) .....	19
4.1.3 Proteína de unión a colágeno (Cna) .....	22
4.1.4 Proteína A .....	24
5. PERSPECTIVAS .....	27
6. CONCLUSIONES .....	29

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	4
Figura 2. Envoltura de una bacteria gram positiva .....	6
Figura 3. Diagrama esquemático de la estructura del peptidoglucano (izquierda) y entrecruzamiento del peptidoglucano (derecha) en <i>S. aureus</i> .....	6
Figura 4. Representación esquemática de las adhesinas de la superficie celular de <i>S. aureus</i> .....	14
Figura 5. Estructura de las proteínas de unión a fibronectina (FnBP's) .....	18
Figura 6. Mecanismo de unión "acoplamiento, bloqueo y estabilización del ligando mediante bloqueo" (DLL) .....	19
Figura 7. Estructura de las proteínas de unión a fibrinógeno (factor de agregación o <i>cumpling</i> ClfA y ClfB) .....	21
Figura 8. Estructura de las proteínas de unión a colágeno (Cna) .....	23
Figura 9. Esquema que muestra el "abrazo de colágeno" .....	23
Figura 10. Estructura de la proteína de unión estafilocócica (SpA) .....	25

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Patogenia de infecciones de <i>S. aureus</i> y los factores de virulencia involucrados .....	8
Tabla 2. Historia de la resistencia antimicrobiana de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	9
Tabla 3. Tipos de personas portadoras de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	12
Tabla 4. Lista de adhesinas conocidas y proteínas superficiales de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	14



## 1. RESUMEN

*Staphylococcus aureus* es una bacteria ubicua altamente patógena y virulenta para el ser humano que posee multirresistencia a los antimicrobianos, mide aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y presenta una forma esférica; sus colonias muestran un color amarillento o dorado y se agrupan a manera de un racimo de uvas. Se le encuentra colonizando de forma habitual casi al 30% de las personas sanas, principalmente en la zona de la nariz y es responsable de una gran cantidad de infecciones, sobre todo en piel y partes blandas.

Una vez que logra entrar el patógeno al hospedero, se adhiere a las células de algún tejido mediante sus adhesinas. Se le conocen alrededor de 34 adhesinas, las cuales son proteínas de superficie que le confieren a la bacteria la capacidad para ligarse a los tejidos del hospedero, facilitar su internalización y la evasión del sistema inmune.

El presente trabajo consistió en recabar la mayor información sobre *S. aureus* y sus adhesinas de superficie más comunes, realizando búsquedas exhaustivas en revistas científicas indexadas. Esta investigación permitió ubicar hasta qué punto se conoce a esta bacteria y sus mecanismos de adherencia; reconociendo que, si bien se ha generado mucha información acerca de su descripción, características, medios de identificación y patogenicidad, poco se conoce sobre los mecanismos que utiliza para colonizar, establecer infecciones y las interacciones bacteria-huésped que se dan; en cuanto a las adhesinas poco se sabe tanto de la estructura, función y mecanismos de acción a nivel molecular como de su síntesis y distribución en la pared bacteriana.

Actualmente se están realizando estudios para desarrollar alternativas a los antibióticos, como la fagoterapia, las vacunas y las terapias anti-adhesión; aunado a ello la Organización Mundial de la Salud ha generado un plan de acción mundial sobre la resistencia antimicrobiana en donde se busca optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos y renovar la inversión en investigación para desarrollar nuevos productos.

## 2. INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas constituyen la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial por lo que su detección oportuna y tratamiento adecuado resulta de suma importancia; gracias a la aplicación de la penicilina en la década de 1940 y al desarrollo de antibióticos posteriores ya no se observan pandemias de enfermedades infecciosas arrasando continentes, como ocurrió con la peste negra en Europa a comienzos del siglo XIV o la tuberculosis, que mataba a dos de cada tres personas en edad mediana; sin embargo ahora el principal problema al que nos enfrentamos es la creciente emergencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos (Myrvik & Weiser, 1991; Weirtheim et al., 2005 ).

Desde el descubrimiento de la penicilina y su aplicación en enfermedades infecciosas, se observó que las bacterias eran capaces de desarrollar mecanismos de resistencia; por lo que fue necesario seguir desarrollando antibióticos para resolver esta problemática; sin embargo su uso indiscriminado e irracional aunado a la presión evolutiva ejercida por el uso terapéutico, ha favorecido el incremento de cepas resistentes; como es el caso de *Clostridium difficile*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* por mencionar algunas (Frieri, Kumar & Boutin, 2016; Dodds, 2017).

La resistencia bacteriana puede clasificarse en tres mecanismos básicos: inactivación del antibiótico, alteración del sitio blanco del antibiótico y alteración de barreras de permeabilidad; lo que hace necesario el estudio de los factores de resistencia bacteriana y de estrategias que minimicen su efecto. Su importancia radica en la presencia de bacterias multirresistentes, es decir, que sobreviven a la presencia de más de un antibiótico; lo que dificulta el tratamiento de las enfermedades originadas por este tipo de cepas (MacGowan & Macnaughton, 2017).

Dentro de las bacterias con mayor importancia tanto a nivel hospitalario como de la comunidad se encuentra *S. aureus*; bacteria Grampositiva con forma esférica y diámetro que va de 0.5 a 1.5  $\mu\text{m}$ , presenta una distribución mundial y es el principal responsable de las bacteriemias hospitalarias e intoxicaciones causadas por alimentos; así como de una amplia variedad de

enfermedades infecciosas tales como infecciones de la piel, endocarditis infecciosa, infecciones respiratorias, infecciones en tejidos blandos, entre otras; además presenta características particulares de virulencia y multirresistencia a antibióticos (Cueto & Pascual, 2009; Tong et al., 2015).

Las infecciones por *S. aureus* se producen de dos formas: directa y por intoxicación; el proceso de infección comienza con la adhesión de la bacteria al hospedero mediante moléculas adhesivas de matriz que reconocen componentes de superficie microbiana (MSCRAMMS, por sus siglas en inglés) y la colonización; una vez que la bacteria está fuertemente adherida es capaz de evadir las respuestas del sistema inmune, causando finalmente el daño a fin de tener acceso a fuentes de nutrientes necesarios para su crecimiento y reproducción (Bien, Sokolova & Bozko, 2011; Picazo & Prieto, 2016).

*S. aureus* es considerada como una bacteria altamente patógena y virulenta para el ser humano; si añadimos la multirresistencia a antibióticos que posee, resulta de suma importancia el estudio de sus factores de virulencia; principalmente de las adhesinas, moléculas que juegan un papel fundamental en la adhesión de la bacteria al hospedero para su invasión y colonización; pues si ésta no se adhiere, es rápidamente eliminada por el sistema inmune. El conocimiento de las estrategias implicadas en la patogenicidad de la bacteria permitirá definir con fundamento, las acciones y mecanismos para combatir a estos microorganismos, mediante la búsqueda de herramientas terapéuticas nuevas, como la anulación de la adhesión bacteriana (Bien et al., 2011; MacGowan & Macnaughton, 2017).

Con base en lo anterior, el presente trabajo tiene por objetivo recabar información de *S. aureus* enfocada en los estudios de sus adhesinas de superficie, que permita brindar un panorama amplio sobre el conocimiento que se tiene acerca de estas moléculas de adhesión, la información que falta por conocer de ellas y cuál es la proyección a futuro sobre esta línea de investigación.



### 3. CARACTERISTICAS GENERALES DE *Staphylococcus aureus*

#### 3.1 Descripción.

Son microorganismos grampositivos de forma esférica, aproximadamente de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro que tienden a agruparse en forma de racimos de uvas y cuyas colonias presentan típicamente una coloración amarillenta o dorada; su nombre está basado en estas características y proviene del griego *staphylé* = en racimo de uvas y *aureus* = dorado, propuesto por Alexander Ogdson en 1880. Son anaerobios facultativos, inmóviles y no producen esporas; fermentan el manitol y producen coagulasa, resisten muy bien el frío y el calor, además de tolerar altas concentraciones de sal (Fig. 1) (Cueto & Pascual, 2009; Picazo & Prieto, 2016).



Figura 1. *Staphylococcus aureus* (tomado de Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2012 en línea <http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Bacterias/Staphylococcus%20aureus.pdf>).

#### 3.2 Importancia

*Staphylococcus aureus* es una bacteria ubicua altamente patógena y virulenta para el ser humano; sin embargo coloniza de forma habitual casi el 30% de las personas, principalmente en la nariz, zona nasofaríngea, piel, genitales externos y rara vez colon y vagina (Picazo & Prieto, 2016). Es

responsable de una gran cantidad de infecciones, sobre todo en piel y partes blandas, así como de neumonía, endocarditis infecciosa, síndrome de choque tóxico, sepsis, intoxicación por alimentos y bacteriemia; ocasionando una alta tasa de morbilidad en el medio hospitalario y comunitario (Tong et al., 2015 ; Seyyed et al., 2017).

Las infecciones por *S. aureus* suelen presentarse por una alteración de las barreras naturales a la infección, como la piel y las defensas del sistema inmune por lo que suelen producirse principalmente en pacientes debilitados, ya sea porque padecen alguna enfermedad grave como diabetes, cáncer, SIDA, traumatismos, quemaduras, lesiones por cirugía o por la implantación de dispositivos médicos como catéteres o prótesis entre otros (Picazo & Prieto, 2016; Humphreys et al., 2016; Oliveira et al., 2017).

### **3.3 Patogenicidad**

De acuerdo con Picazo & Prieto (2016) los determinantes patogénicos de *S. aureus* pueden clasificarse en 3 grupos: componentes de la pared celular, enzimas y toxinas.

1. Componentes de la pared celular: Entre ellos encontramos el peptidoglucano (figuras 2 y 3) que le confiere resistencia y tolerancia osmótica a la bacteria; los ácidos teicoicos que median la unión a superficies mucosas a través de uniones específicas a fibronectina e inducen la producción de anticuerpos y las proteínas de superficie que participan en la adherencia al hospedero y evasión de la respuesta inmune; algunos ejemplos de estas son: proteína A (previene la eliminación del microorganismo mediada por los anticuerpos inhibiendo la opsonización y la fagocitosis), factor de agregación (facilita la agregación bacteriana al unirse al fibrinógeno de la célula), proteínas estructurales de adherencia (proteínas que facilitan la adherencia del microorganismo, entre ellas encontramos las de unión a colágeno, fibronectina y fibrinógeno). En algunas cepas puede encontrarse una cápsula adherida a la pared celular, dicha cápsula está compuesta por polisacáridos o polisacáridos con polipéptidos empaquetados que le confieren una apariencia rígida; cuando su estructura no está empaquetada se le conoce como glucocaliz o slime y contribuye a la evasión de la fagocitosis y de la respuesta inmune (Leung, 2014; Picazo & Prieto, 2016; Oliveira et al., 2017).

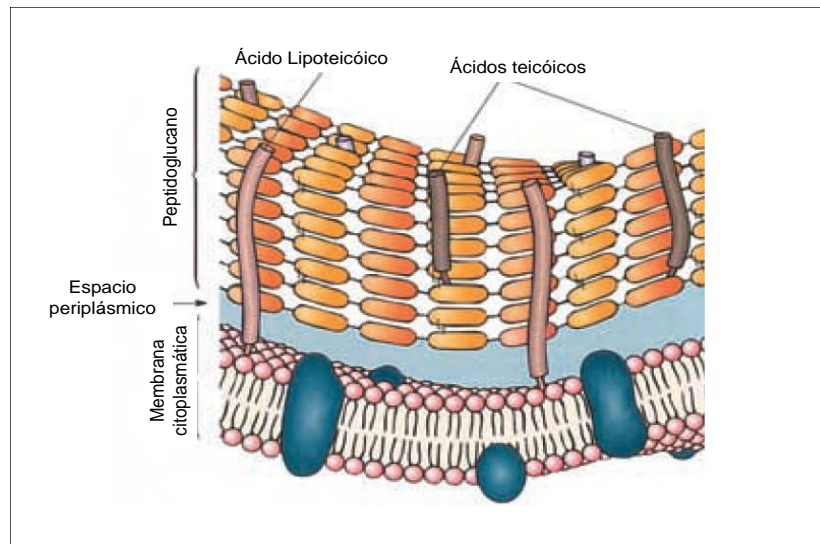


Figura 2. Envoltura de una bacteria gram positiva (tomado de Prescott, Harley & Klein, 2004).

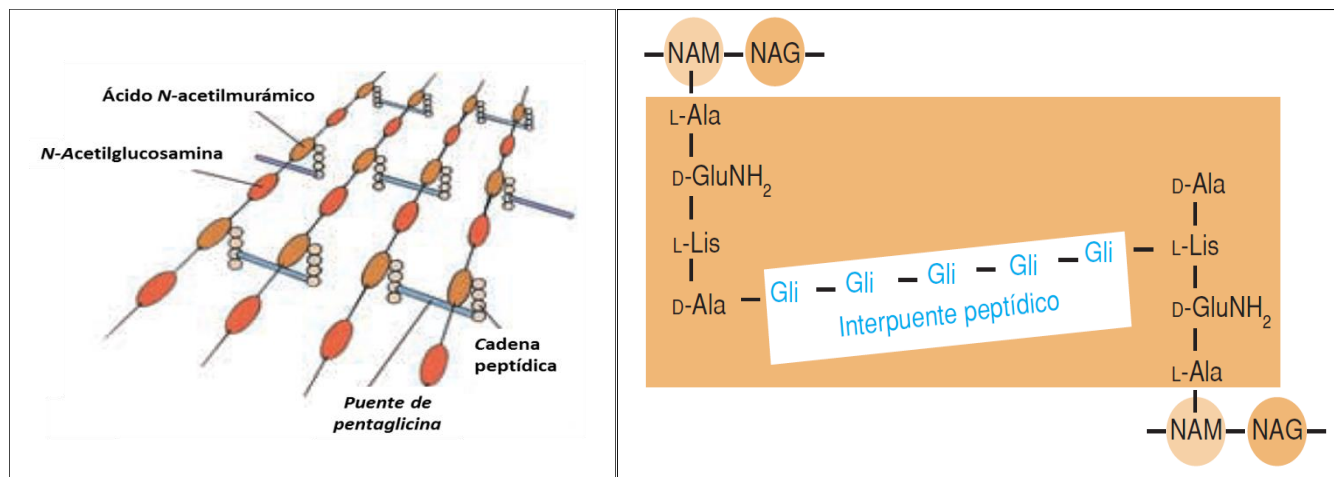


Figura 3. Diagrama esquemático de la estructura del peptidoglucano (izquierda) y entrecruzamiento del peptidoglucano en *S. aureus* (derecha) (tomado de Prescott et al., 2004).

2. **Enzimas:** Son proteínas que producen su acción en zonas próximas al foco infeccioso, entre ellas encontramos coagulasa (coagula el plasma en ausencia de calcio, transforma el fibrinógeno en fibrina y facilita los procesos sépticos permitiendo la formación de abscesos), fibrolisinas o estafilocinasas (descomponen las malla de fibrinas y contribuyen a la capacidad invasora del microorganismo), hialuronidasa (descompone el ácido hialurónico y colabora con la invasión de los



tejidos), betalactamasas (causan la inactivación de antibióticos betalactámicos) (Cueto & Pascual, 2009; Török & Day, 2014; Picazo & Prieto, 2016).

3. Toxinas: Son enzimas que pueden producir su efecto en zonas distantes del foco infeccioso, las principales son: hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta; tienen capacidad hemolítica y citolítica de células como leucocitos, macrófagos, plaquetas y fibroblastos), leucocidina de Panton-Valentine (se une a los fosfolípidos de la membrana de leucocitos y macrófagos, destruyéndolos por alteración de la permeabilidad celular), toxinas exfoliativas o epidermolíticas (presentan dos formas una termoestable y codificada por el cromosoma y la otra termolábil y codificada por plásmidos, actúan destruyendo los desmosomas del estrato granuloso de la epidermis, son responsables del síndrome de la piel escaldada), toxina 1 del síndrome de shock tóxico también conocida como TSST-1 (induce la liberación de citosinas por macrófagos y linfocitos T, a altas concentraciones tiene efecto citotóxico) y enterotoxinas (son termoestables, resistentes a las enzimas digestivas y por tanto las principales responsables de intoxicaciones alimentarias con emesis y cuadros de enterocolitis; se han descrito 15 siendo la A la más común) (Grumann, Nübel & Bröker, 2014; Otto, 2014).

Para que la bacteria tenga una adecuada supervivencia e invasión del huésped, el sistema de factores de virulencia está coordinado por un sistema de comunicación célula-célula conocido como *quorum sensing* (QS) el cual está mediado por autoinductores que pueden activar un gran número de genes, entre ellos factores de virulencia, dependiendo de los factores ambientales a los que se vea sometido el microorganismo, así la concentración bacteriana o densidad celular puede activar estos factores de virulencia: mientras *S. aureus* se encuentra a concentraciones bajas, expresa factores proteicos que le permiten adherirse y colonizar superficies por lo que podemos encontrarlo como parte de la microbiota normal del ser humano, sin embargo a concentraciones elevadas, la síntesis de estos factores se reprime y comienza a secretar factores de virulencia. En la tabla 1 se pueden observar las fases de patogenia de infecciones de *S. aureus* y los factores de virulencia involucrados (Cueto & Pascual, 2009; Pollit, West, Cruz, Burton & Diggle, 2014).

Fase	Factores de virulencia más relevantes	Infecciones asociadas
Adherencia bacteriana	Factor de agregación ( <i>clumping factor</i> ), proteínas de unión a fibrinógeno, fibronectina y sialoproteína ósea.	Endocarditis, infecciones asociadas a prótesis y catéteres intravasculares, osteomielitis, artritis.
Persistencia bacteriana	Formación de biocapas (polisacáridos de adhesión intracelular), variantes de colonias pequeñas y persistencia intracelular.	Infecciones recurrentes, fibrosis quística y todas las anteriores.
Evasión de los mecanismos de defensa del huésped	Cápsula polisacárida, proteína A, proteína inhibidora de la quimiotaxis (CHIP), proteína de adhesión extracelular (Eap), citotoxinas (leucocidina de Pantón Valentine y $\alpha$ -toxina).	Infecciones cutáneas invasivas, neumonía necrotizante, abscesos.
Penetración e invasión tisular	Proteasa, lipasas, nucleasas, hialuronidasas, fosfolipasa C y elastasas.	Destrucción tisular e infecciones metastásicas
Shock séptico y cuadros tóxicos	Enterotoxinas, toxina del síndrome del <i>shock tóxico 1</i> , toxinas exfoliativas A y B, $\alpha$ -toxina, peptidoglicano y ácidos teicoicos.	Toxiinfecciones alimentarias, síndrome del <i>shock tóxico</i> , síndrome de la piel escaldada, impétigo bulloso y sepsis.

**Tabla 1. Patogenia de infecciones de *S. aureus* y los factores de virulencia involucrados (Tomado de Cueto & Pascual, 2009).**

### 3.4 Resistencia antimicrobiana

Con el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming y su posterior uso en infecciones estafilocócicas a partir de 1940, se esperó tener bajo control estas enfermedades; sin embargo, no pasó mucho tiempo antes de que aparecieran las primeras cepas resistentes; posteriormente, en 1944 se desarrolla la estreptomina y más tarde la cefalosporina, con lo que se inicia una búsqueda activa de antibióticos nuevos y más útiles, pero su uso no controlado originó el desarrollo de microorganismos resistentes y para la década de los años 60 ya se reportaban cepas de *S. aureus* multirresistentes a penicilina, estreptomina, tetraciclina, cloranfenicol y eritromicina, lo que propició el desarrollo de penicilinas semisintéticas como la meticilina, sin embargo para 1961 se describieron las primeras cepas de *S. aureus* con resistencia a meticilina (SARM) en el Reino Unido, en 1981 las primeras cepas de SARM aparecen en España y para 1997 en Japón, se describen las primeras cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina (VISA), posteriormente en el

2002 se describen las primeras cepas de SARM con resistencia de alto nivel a vancomicina (Johnson, 1991; Kreger, 1991; Cercenado, 2009).

En la siguiente tabla se puede observar una breve historia de la resistencia de *S. aureus* a los antimicrobianos.

AÑO	ACONTECIMIENTO
1928	Alexander Fleming descubre la penicilina.
1941	Se introduce la penicilina en el tratamiento de enfermedades infecciosas.
1944	Se describen las primeras cepas de <i>S. aureus</i> resistentes a penicilina.
Década de los 60	Reportan cepas de <i>S. aureus</i> resistentes a penicilina, estreptomina, tetraciclina, cloranfenicol y eritromicina. Introducción de una penicilina semisintética resistente a betalactamasas conocida como metilina
1961	En Reino Unido se describe la primera cepa de <i>S. aureus</i> resistente a metilina (SARM).
De los años 70 en adelante	Las infecciones por SARM se extienden a todo el mundo creando importantes retos epidemiológicos, terapéuticos y de control de infecciones nosocomiales.
1997	Japón describe las primeras cepas de <i>S. aureus</i> con sensibilidad disminuida a vancomicina (VISA)
2002	Se describen las primeras cepas de <i>S. aureus</i> resistentes a vancomicina (VRSA).

**Tabla 2. Breve historia de la resistencia de *S. aureus* a los antimicrobianos**

La resistencia a los antibióticos en las bacterias puede ser inherente (es una característica que poseen de manera natural) o adquirida (cuando las bacterias naturalmente sensibles obtienen genes que codifican un mecanismo de resistencia). En el caso de la resistencia adquirida los genes se transportan mediante plásmidos (moléculas circulares de ADN de doble cadena independientes del cromosoma) y transposones (secuencias móviles de ADN que pueden moverse a diferentes posiciones en el genoma) mediante los mecanismos de conjugación (contacto directo de célula a célula con transferencia de plásmido), transducción y transferencia de ADN bacteriano por un fago y



transformación y absorción de ADN desnudo del entorno. Los mecanismos fundamentales de resistencia que impiden al antibiótico ejercer su acción son la inactivación del antibiótico por enzimas (la bacteria produce enzimas que inactivan el antibiótico, como ejemplo se encuentran las betalactamasas), modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana (por ejemplo, puede ser que modifiquen su pared para impedir la entrada a ciertos antibióticos o que provoquen la salida del mismo para evitar su acumulación) y la alteración por parte de la bacteria de su punto blanco (impide o dificulta la acción del antibiótico). Cabe mencionar que una bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o más antibióticos y éstos a su vez pueden ser inactivados por distintos mecanismos (MacGowan & Macnaughton, 2017; Haaber, Penadés & Ingmer, 2017).

#### 4. ADHESINAS

Como se ha mencionado, *S. aureus* es un patógeno que se caracteriza por poseer una gran capacidad de adaptación a los antimicrobianos y por su capacidad para colonizar la piel y las mucosas de humanos y animales, logrando introducirse a los tejidos durante la implantación de dispositivos médicos. Se calcula que aproximadamente el 30% de los individuos sanos están colonizados por este microorganismo (Krismer, Weidenmaier, Zipperer & Peschel, 2017; Oliveira et al., 2017).

Asimismo se le puede encontrar colonizando materiales inertes, tales como implantes ortopédicos, catéteres y prótesis, entre otros; debido a que estos le brindan un soporte para anclarse y formar una biopelícula (estructura que protege al microorganismo de la respuesta inmune y de agentes antimicrobianos); y en algunos casos dependiendo del tipo de material, puede ofrecerle nutrientes que aceleren su crecimiento al liberar iones útiles para los procesos metabólicos bacterianos. La forma más común de contaminación de estos materiales es durante un proceso quirúrgico; debido a que una vez que el material es colocado en el medio interno éste adsorbe proteínas del medio en el que se encuentra, favoreciendo la adhesión de la bacteria a los implantes pues el microorganismo utiliza sus proteínas de adhesión (adhesinas) para unirse a las proteínas adsorbidas por el material (Pascual, 2002; Vila, Soriano & Mensa, 2008).

La bacteria se disemina de persona a persona por contacto directo, siendo la fuente principal las personas portadoras; se sabe que las tasas de infección son más altas en los portadores que en los no portadores. Se pueden distinguir 3 tipos de personas portadoras de *S. aureus*: las portadoras resistentes, las portadoras intermitentes y las no portadoras (tabla 3); además entre la edad de 10 a 20 años las personas pasan de un tipo de portador a otro (Kluytmans, Belkum & Verbrugh, 1997; Peacock, Silva & Lowy, 2001; Tong, Chen & Fowler, 2012; Mejía, 2014).

<b>Tipos de personas portadoras de <i>Staphylococcus aureus</i></b>	
Portadores persistentes	Son las personas que casi siempre llevan una cepa y corresponde aproximadamente el 20 % de la población, siendo los niños los más comunes.
Portadores intermitentes	Son las personas que casi siempre llevan una cepa y abarca aproximadamente al 60% de la población.
No portadores	Son las personas que casi nunca llevan <i>S. aureus</i> y está representado aproximadamente por el 20% de la población.

**Tabla 3. Tipos de personas portadoras de *Staphylococcus aureus***

Existen ciertos factores tanto del microorganismo como del hospedero que pueden incidir en el proceso de colonización por *S. aureus*, algunos son (Wertheim et al., 2005; Weidenmaier, Goerke & Wolz, 2012; Sollid, Furberg, Hanssen & Johannessen, 2014):

- Las adhesinas de superficie (MSCRAMM) bacteriana
- Los factores de virulencia
- La interferencia bacteriana
- La edad del hospedero
- Sexo del hospedero
- Localización geográfica del hospedero
- Enfermedades como VIH y diabetes
- Intervenciones quirúrgicas

Sin embargo este trabajo se enfocará en describir las adhesinas de superficie (MSCRAMM) como un factor del microorganismo responsable de la colonización.

Una vez que las bacterias logran entrar al hospedero es necesario que se adhieran a las células de algún tejido, de lo contrario suelen ser eliminadas mediante secreciones mucosas y otros líquidos que bañan las superficies de los tejidos; a este proceso de fijación se le conoce como adherencia y es un paso necesario para la patogenicidad bacteriana. Casi todas las bacterias cuentan con medios para fijarse a los tejidos, entre ellos encontramos a las adhesinas. Las adhesinas son por lo general



proteínas que tienen afinidad por los azúcares (lectinas) y se encuentran en áreas de la superficie del patógeno como el glicocálix, fimbrias, flagelos, entre otros; cabe señalar que una bacteria puede expresar más de un tipo de adhesinas y que los mecanismos utilizados para la adhesión intercelular se sustituyen entre sí en diferentes etapas del proceso (Thomas, Trintchina, Forero, Vogel & Sokurenko, 2002; Patel, Mathivanan & Goyal, 2017).

#### **4.1 ADHESINAS DE *Staphylococcus aureus***

*S. aureus* posee una amplia gama de factores de virulencia, entre ellos proteínas de superficie que se unen covalentemente al peptidoglicano, a las cuales se les conoce como proteínas ancladas a la pared celular (CWA, por sus siglas en inglés) (Figura 4.) y son de gran importancia para el éxito de la bacteria como comensal y patógena; su expresión varía de acuerdo a la características del medio, por ejemplo algunas se expresan solo en condiciones de hierro limitado, otras se encuentran en fases determinadas: exponencial o estacionaria de crecimiento (Foster, Geoghean, Ganesh & Höök, 2014).

Las CWA son traducidas y dirigidas al aparato secretor (Sec) que se encuentra en la membrana, por una secuencia señal secretora localizada en el extremo amino terminal; además poseen en el extremo carboxilo terminal, una señal de clasificación característica que facilita su anclaje covalente al peptidoglucano; dentro de estas señales se encuentra una sección de residuos hidrofóbicos conocida como región M y un motivo LPXTG (una secuencia de leucina-prolina-cualquier aminoácido-treonina y glicina) que es el objetivo de una enzima específica llamada sortasa (SrtA), la cual escinde el motivo entre los residuos de treonina y glicina y posteriormente ancla covalentemente la proteína a la pared celular del peptidoglucano (Wann, Gurusiddappa & Höök, 2000; Foster et al., 2014).

Foster y colaboradores (2014) proponen la clasificación de la CWA en 4 grupos de acuerdo a un análisis de estructura-función, siendo las “moléculas adhesivas de matriz que reconocen componentes de superficie microbiana” (MSCRAMMs por sus siglas en inglés) el grupo más prevalente. Las MSCRAMMs son proteínas que además de servir para ligarse a los tejidos del hospedero, facilitan la internalización, la evasión del sistema inmune y son la clave en las funciones

del metabolismo de la pared celular; presentan dominios plegados similares a la inmunoglobulina G unidos en tándem y se unen a la matriz extracelular del hospedero reconociendo receptores en moléculas como colágeno, fibronectina, fibrinógeno y la sialoproteína ósea, por lo que son de gran importancia, ya que inician la colonización que podrá conducir al establecimiento de una infección; actualmente se conocen alrededor de 34 adhesinas de superficie (Tabla 4.) (Foster & Höök, 1998; Clarke & Foster, 2006; Paharik & Horswill, 2016).

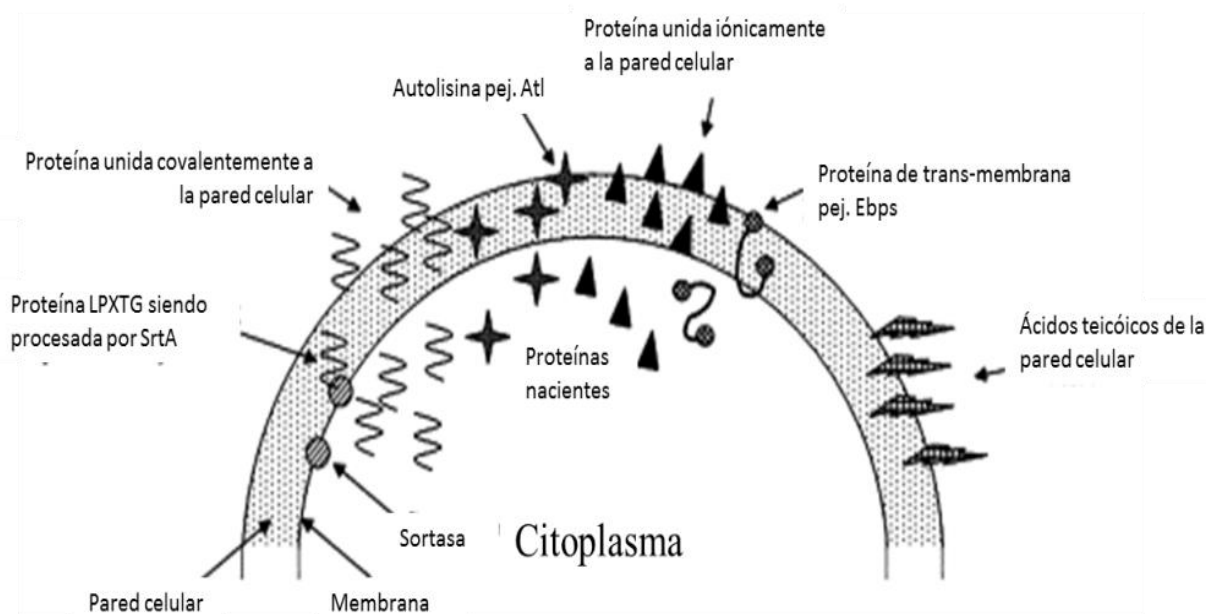


Figura 4. Representación esquemática de las adhesinas de la superficie celular de *S. aureus* (Modificado de Clarke & Foster, 2006).

**PROTEINAS SUPERFICIALES DE *Staphylococcus aureus***

Proteína	Tipo de unión	Especificidad del ligando
Spa	Covalente (SrtA)	IgG, IgM, factor von Willebrand, TNFR1
FnBPA	Covalente (SrtA)	Fibronectina, fibrinógeno, elastina
FnBPB	Covalente (SrtA)	Fibronectina, elastina
ClfA	Covalente (SrtA)	Fibrinógeno

Tabla 4. Lista de adhesinas conocidas y proteínas superficiales de *Staphylococcus aureus* (Modificado de Clarke & Foster, 2006)

PROTEINAS SUPERFICIALES DE <i>Staphylococcus aureus</i>		
Proteína	Tipo de unión	Especificidad del ligando
ClfB	Covalente (SrtA)	Fibrinógeno, Citoqueratina 10
SdrC	Covalente (SrtA)	Desconocido
SdrD	Covalente (SrtA)	Desconocido
SdrE	Covalente (SrtA)	Desconocido
Pls	Covalente (SrtA)	Lípidos celulares que incluyen gangliósido M3, promueve la adherencia a las células epiteliales nasales
Cna	Covalente (SrtA)	Colágeno
IsdA	Covalente (SrtA)	Fibrinógeno, fibronectina, fetuína, hemoglobina, transferrina, hemina
IsdB	Covalente (SrtA)	Hemoglobina, hemina
IsdC	Covalente (SrtA)	Hemina
IsdH	Covalente (SrtA)	Haptoglobina, complejo haptoglobina-hemoglobina
SraP	Covalente (SrtA)	Desconocido, se une a plaquetas
SraG	Covalente (SrtA)	Desconocido, se une a las células epiteliales nasales
SraB	Covalente (SrtA)	Desconocido
SraD	Covalente (SrtA)	Desconocido
SraF	Covalente (SrtA)	Desconocido
SraK	Covalente (SrtA)	Desconocido
SraH	Covalente (SrtA)	Desconocido
Ebh	Iónico	Fibronectina
Emp	Iónico	Fibrinógeno, fibronectina, vitronectina
Atl (amidasa)	Iónico	Desconocido
Atl (glucosaminidasa)	Iónico	Fibronectina
Aaa	Iónico	Fibrinógeno, fibronectina, vitronectina
Enolasa	Iónico	Laminina

**Tabla 4.** Lista de adhesinas conocidas y proteínas superficiales de *Staphylococcus aureus* (Modificado de Clarke & Foster, 2006)

PROTEINAS SUPERFICIALES DE <i>Staphylococcus aureus</i>		
Proteína	Tipo de unión	Especificidad del ligando
EbpS	Transmembrana	Elastina
Ácidos teicoicos de la pared	Covalente (a peptidoglicano)	Desconocido, se une a células epiteliales y endoteliales
PS/A	No reportado	Unión célula-célula para la acumulación de biopelícula
Pia	No reportado	Unión célula-célula para la acumulación de biopelícula
BAP	No reportado	Unión bacteria - biofilm
bbp	No reportado	Fibroproteína de hueso

**Tabla 4.** Lista de adhesinas conocidas y proteínas superficiales de *Staphylococcus aureus* (Modificado de Clarke & Foster, 2006)

Como se puede observar, *S. aureus* posee un gran número de adhesinas de superficie que le confieren distintos mecanismos de adherencia, como por ejemplo las proteínas asociadas a biofilm (BAP) que potencian la formación de biofilm o la adhesina polisacárida capsular que media la adherencia a plástico o superficies similares; otro ejemplo es la adhesina polisacárida intercelular que media la fase de acumulación de la biopelícula o la autolisina asociada a superficie, la cual está involucrada en la unión inicial de las células a una superficie polimérica no modificada y a la unión con vitronectina (Paharik & Horswill, 2016; Hirschhausen, Schlesier, Peters & Heilmann, 2012). Sin embargo, es importante mencionar que también existen proteínas excretadas por la bacteria que están implicadas en la adhesión, estas proteínas se conocen como “proteínas citosólicas excretadas” o ECP (por sus siglas en inglés) cuya principal característica es carecer de un péptido señal para su transporte y aun así encontrarse extracelularmente; esto ha generado un debate en cuanto a que si la liberación de tales proteínas se debe a la lisis celular o si se exportan mediante un mecanismo desconocido todavía. Como puede apreciarse, el estudio de las adhesinas de *S. aureus* es un campo amplio, por ello, para efecto de este trabajo solo se describirán las adhesinas de superficie más comunes de *S. aureus* (Ebner et al., 2016; Ebner et al., 2015).



#### 4.1.1 Proteínas de unión a fibronectina (FnBPA y FnBPB)

Se distinguen 2 tipos, la proteína de unión a fibronectina A y la B (FnBPA y FnBPB), ambas presentan un dominio N-terminal (subdividida en 3 dominios N1, N2, y N3 que les permite unirse a los residuos C-terminal de la cadena gamma del fibrinógeno, una región involucrada en la agregación plaquetaria) sin embargo la FnBPA se diferencia de la B porque seguido al dominio N-terminal presenta una región con 11 repeticiones de aminoácidos (que le permiten la unión con la fibronectina) y es indispensable para la internalización de las bacterias a la célula huésped; en el caso de la FnBPB presenta una región con 10 repeticiones de aminoácidos que le permiten unirse también a la fibronectina siendo una de sus funciones la de estimular la fagocitosis (Figura 5.) (Pilka et al., 2006; Piroth et al., 2008).

Cabe señalar, que en cepas de MRSA clínicamente relevantes, los dominios N2 y N3 de la región N-terminal A promueve la formación de biopelícula y la unión al fibrinógeno se lleva a cabo mediante una variación del mecanismo de anclaje, bloqueo y enganche (DLL por sus siglas en inglés) (Herman, El-Kirat, Foster, Geoghegan & Dufrêne, 2015).

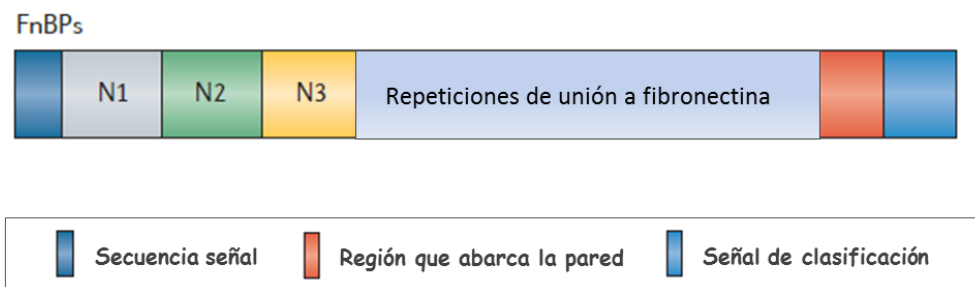
Este mecanismo de unión DLL se lleva a cabo mediante los subdominios N2 y N3, los cuales se doblan en una variante del pliegue IgG formando 2 láminas  $\beta$ , a su vez cada lámina está formada por 9 láminas  $\beta$ , así N2 contiene A, B, E, D, D', D'', C, F y G y N3 contiene A', B', E', D', D1', D2', C', F' y G'. La orientación de los subdominios N2 y N3 permite la formación de un surco en la que los ligandos se acoplan; una vez acoplados se lleva a cabo una redirección de la extensión desordenada del dominio N3 para que los residuos en esta extensión puedan interactuar con el ligando y bloquearlo en su lugar (Figura 6.) (Foster et al., 2014).

Las FnBPs presentan una región denominada A ubicada en el dominio N-terminal del extremo distal a la superficie de la célula, la cual tiene aproximadamente 500 aminoácidos de longitud y presenta actividad de unión al fibrinógeno; en la parte C-terminal se encuentran las regiones B, C y D que unen a la fibronectina: la región B consta de 30 repeticiones de aminoácidos y presenta una región de unión a fibronectina, la región C presenta una región de 40 aminoácidos con actividad de unión a fibronectina denominada Du y la región de repetición D está compuesta por 3 repeticiones de

37 o 38 aminoácidos denominadas D1, D2 y D3 más una repetición incompleta llamada D4 (Massey et al., 2001).

La región A de las FnBPs se une a la región W de la pared celular por medio de un dominio de repetición de unión a fibronectina, que no solo funciona como enlazador sino que es un mediador de la unión del ligando; este dominio se conecta a través de un dominio rico en prolina que se extiende desde la pared celular hasta la señal de clasificación de unión al peptidoglicano (Foster et al., 2014).

La FnBPA tiene multiplicidad substituyendo regiones de unión a fibronectina, incluida la región B; de acuerdo con Massey et al. (2001) “esta multiplicidad confiere mayor virulencia a través de un mecanismo que no parece estar mediado a través de una unión mejorada a la fibronectina” lo que puede explicarse por las múltiples regiones de unión que se sustituyen entre sí en caso de que alguna de las regiones de unión sea neutralizada por los anticuerpos del huésped.



**Figura 5.** Estructura de las proteínas de unión a fibronectina (FnBPs), el dominio de repetición de unión a fibronectina consta de 11 aminoácidos en FnBPA y 10 aminoácidos en FnBPB (modificado de Foster et al., 2014).

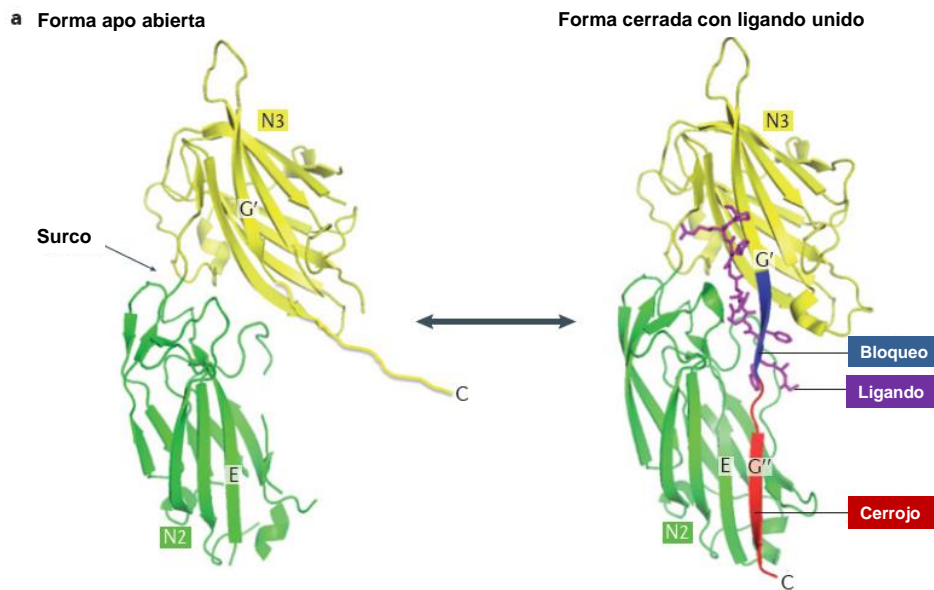


Figura 6. Mecanismo de unión “acoplamiento, bloqueo y estabilización del ligando mediante bloqueo” (DLL por sus siglas en inglés) La región A del componente superficial microbiano en su forma apo abierta (es decir sin el ligando) tiene un surco ancho entre los subdominios N2 y N3 donde el ligando (violeta) se inserta y la proteína MSCRAMM experimenta cambios conformacionales a una forma cerrada bloqueando el ligando en su lugar (modificado de Foster et al., 2014).

#### 4.1.2 Proteína de unión a fibrinógeno (factor de agregación o *cumpling* ClfA y ClfB)

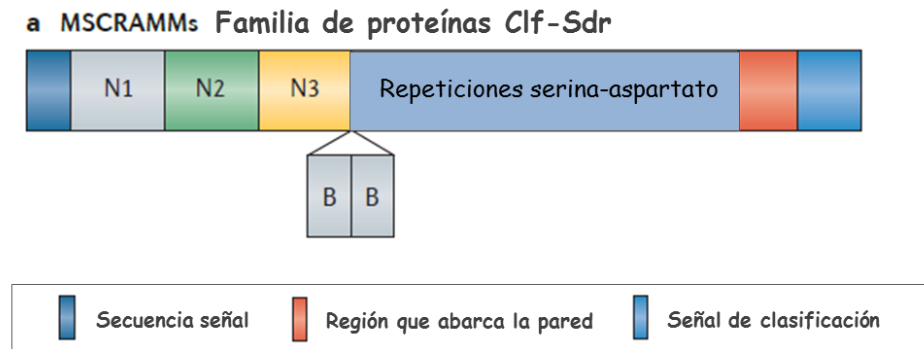
Se reconocen 2 tipos de factores de agregación o *cumpling*, el A y el B; estas proteínas presentan en su estructura, una secuencia señal secretora N—terminal, un motivo LPXTG en el C-terminal (este motivo es esencial para la correcta localización de la proteína en la pared celular), un dominio hidrofóbico que abarca la pared y la membrana y una cola con carga positiva; se caracterizan por la presencia de una región conocida como “región R” que consiste en una repetición de dipéptidos de serina y ácido aspártico (repeticiones SD) la cual conecta el dominio de extensión de la pared celular a la región de unión a ligando única o región A; esta última se ubica en el extremo del N-terminal y se subdivide en 3 dominios conocidos como N1, N2 y N3; N2 y N3 forman pliegues similares a inmunoglobulina G que unen ligandos mediante el mecanismo DLL. Cabe mencionar que ClfA y ClfB pertenecen a una familia de proteínas más grande llamada “proteínas de repetición de serina-aspartato (Sdr)” (Figura 7.) (McDevitt, Francois, Vaudaux & Foster, 1994; O’Brien et al., 2002; Foster et al., 2014).

Si bien ambos factores presentan similitudes en su estructura, funcionalmente podemos encontrar algunas diferencias:

- Factor de agregación ClfA: De acuerdo con Eidhin et al. (1998) su estructura consta de 933 aminoácidos, distribuidos en distintas secciones: una secuencia señal de 39 residuos ubicada en el extremo N-terminal seguida de una región A con 520 residuos donde se encuentra el dominio de unión a fibrinógeno; le sigue una región R de 308 residuos compuesta principalmente por 154 repeticiones del dipéptido serina-aspartato; está codificada por una repetición de 18 pb GAY TCN GAY TCN GAY AGY (donde y= pirimidinas y N= cualquier base) y su función es actuar como un tallo para permitir que el dominio de unión del ligando se muestre en una forma funcional en la superficie celular. Así mismo facilita la unión del patógeno al C-terminal de la cadena gamma del fibrinógeno (Fg) presente en el plasma sanguíneo del huésped y promueve la evasión de la respuesta inmune, también puede inhibir la agregación plaquetaria mediada por Fg y la adherencia de las plaquetas al mismo; la actividad de unión a Fg está regulada por cationes divalentes como  $Ca^{2+}$  y  $Mn^{2+}$  (Foster & Höök, 1998). McDevitt, Francois, Vaudaux & Foster (1995) así como Siboo, Cheung, Bayer & Sullam (2001) sugieren que el factor ClfA posee un solo dominio de unión a fibrinógeno dentro de la región A localizado entre los residuos 220 y 250 y un dominio de mano EF que media la unión a  $Ca^{2+}$ ; se ha hecho el intento por generar proteínas de menos de 329 residuos para refinar la búsqueda del dominio de unión pero sin éxito, por lo que se sugiere que es necesaria la conformación de la región completa para promover la unión.

En un trabajo realizado por Sibbo et al. (2001) se observó que una interrupción en la región SD puede mostrar un bajo fenotipo de unión a plaquetas si la mutación genera un gen truncado de ClfA, esto se explica porque ocasionaría la pérdida de su dominio de anclaje a la pared celular y por consiguiente poco ClfA permanecería asociado con la superficie bacteriana.

- Factor de agregación ClfB: Se le atribuye una función doble expresada únicamente en la superficie celular durante la fase exponencial de crecimiento, además se une a las cadenas alfa del fibrinógeno y citoqueratina diez (CK10), esta última es una proteína estructural de las células epiteliales, por lo que la ClfB se asocia a la colonización del epitelio nasal por *S. aureus* (Walsh, Miajlovic, Gorkun & Foster, 2008).



**Figura 7.** Estructura de las proteínas de unión a fibrinógeno (factor de agregación o *cumpling* ClfA y ClfB), la región A del extremo N contiene tres dominios plegados por separado, que se conocen como N1, N2 y N3, estructuralmente, N2 y N3 forman pliegues similares a IgG que unen ligandos mediante el mecanismo anclaje, bloqueo y enganche (DLL) (modificado de Foster et al., 2014).

De acuerdo con Eidhin y colaboradores (1998) existen datos de O'Connell y McDevitt (1998 y 1997 respectivamente) donde se sugiere que ClfA se une a dos sitios distintos en la cadena Y de fibrinógeno usando mecanismos que se parecen a dos integrinas diferentes de unión a fibrinógeno de mamíferos, la  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  y la  $\alpha\text{M}\beta_2$ . La integrina  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  y la ClfA reconocen los mismos residuos en el extremo C-terminal de la cadena Y de fibrinógeno, con la integrina está involucrada una estructura EF de mano de unión a  $\text{Ca}^{+2}$  y en el caso de la ClfA se encuentra un motivo EF funcional muy similar al de la integrina donde su actividad de unión al ligando también está mediada por  $\text{Ca}^{+2}$ . Con la integrina  $\alpha\text{M}\beta_2$  y la ClfA pasa algo similar, ambas reconocen el mismo sitio en la cadena Y de fibrinógeno; en el caso de la integrina la unión al ligando se rige por una inserción de 200 residuos de un dominio A en la cadena  $\alpha$  que lleva un motivo de sitio de adhesión dependiente de ión catiónico (MIDAS) el cual es necesario que esté íntegro para llevar a cabo la unión de integrina-ligando; la ClfA también posee un motivo MIDAS implicado en la reacción con los residuos de la cadena Y. En el caso del ClfB también posee un motivo MIDAS aunque en distinta posición que la que posee ClfA, sin embargo carece de una estructura EF de mano.



Al parecer el que *S. aureus* posea dos adhesinas de unión a fibrinógeno puede deberse al hecho de que cada una reconoce regiones distintas de la cadena  $\gamma$  de fibrinógeno (ClfA reconoce la cadena  $\gamma$  y ClfB las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ ) lo que permite que actúen sinérgicamente para una unión más firme a la bacteria y así mismo permitir la adherencia bacteriana en presencia de anticuerpos que reconozcan una de las proteínas (ClfA o ClfB) o que ambas reaccionen con ligandos distintos de fibrinógeno (Eidhin et al., 1998).

#### **4.1.3 Proteína de unión a colágeno (Cna)**

La estructura de Cna consiste en una secuencia señal seguida de un dominio A de 55KDa dividida en 3 subdominios N1, N2 y N3, a diferencia de otros MSCRAMM los subdominios N1 y N2 comprenden pliegues similares a IgG que se unen a ligandos utilizando el mecanismo de “abrazo de colágeno”; también incluye un motivo LPXTG y una cola citoplásmica corta rica en residuos cargados positivamente; el dominio A se conecta a la pared celular mediante repeticiones de un dominio B de 187 aminoácidos, estas repeticiones pueden variar de 1-4 en diferentes cepas, su función aún no está clara sin embargo se ha observado que no son necesarias para llevar a cabo la unión a colágeno (Figura 8.) (McDevitt et al, 1995; Foster et al., 2014; Herman et al, 2016; Madani, Garakani & Mofrad, 2017).

El mecanismo de unión llamado “abrazo de colágeno” es una variación del mecanismo DLL, donde los subdominios N1 y N2 forman pliegues similares a IgG y el enlazador que los conecta permite la formación de un orificio en la interfaz de los dos dominios donde se puede acomodar una barra de triple hélice de colágeno monomérico; el ligando se acopla a un surco poco profundo ubicado en el dominio N2 y el enlazador entre N1 y N2 se enrolla alrededor de la molécula de colágeno llevándose a cabo un bloqueo por medio de complementación de cadenas  $\beta$  que estabiliza el complejo; los residuos de bloqueo los proporciona el enlazador entre N1 y N2 (Figura 9.) (Foster et al., 2014; Herman et al, 2016; Madani et al., 2017).

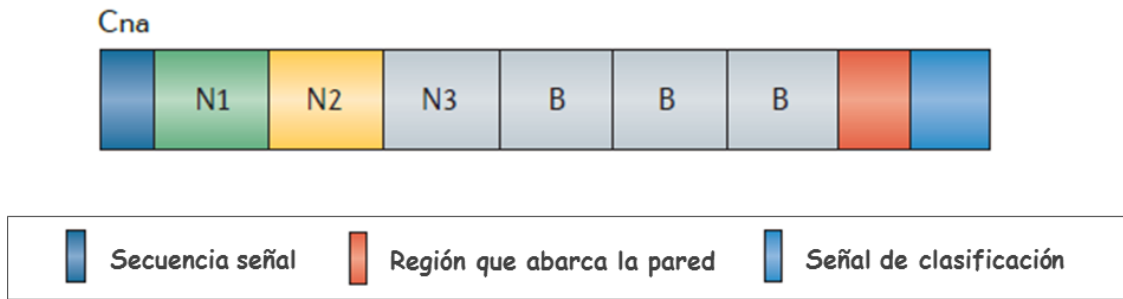


Figura 8. Estructura de la proteína de unión a colágeno (Cna) la región A del extremo N contiene tres dominios, que se conocen como N1, N2 y N3, estructuralmente, N1 y N2 forman pliegues similares a IgG que unen ligandos mediante el mecanismo “abrazo de colágeno” (modificado de Foster et al., 2014).

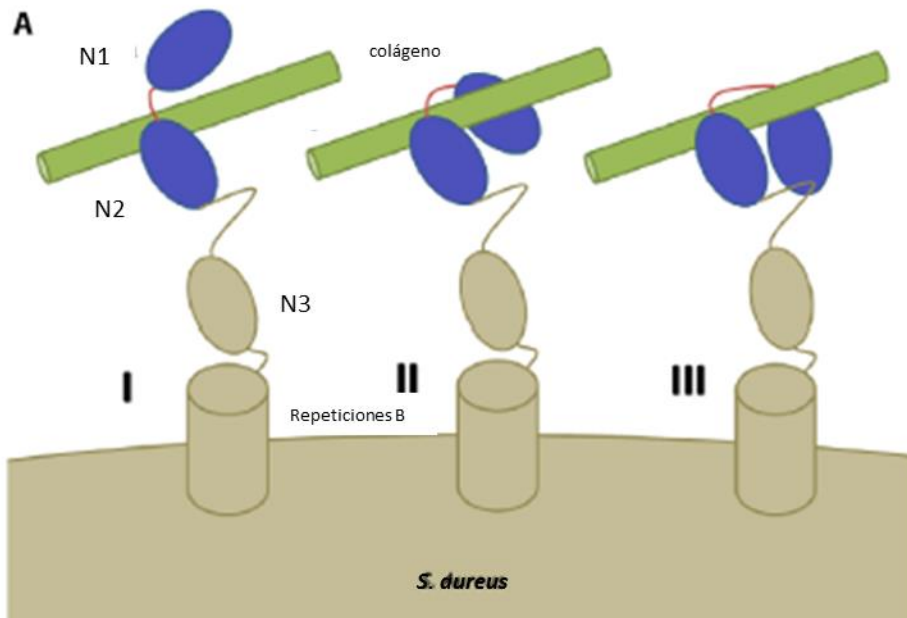


Figura 9. Esquema que muestra el “abrazo de colágeno” (modificado de Madani et al., 2017).

El sitio de unión a colágeno se encuentra en el subdominio N2 del dominio A con un tamaño de 19KDa; sin este se inhibe la unión de colágeno a la bacteria. La estructura de este polipéptido consiste en dos hojas  $\beta$  conectadas por dos hélices  $\alpha$  cortas que se pliegan como un “rollo de jalea”, una especie de trinchera o surco atraviesa una hoja  $\beta$ , es aquí donde se podría acomodar una triple hélice de colágeno. Cabe destacar que el subdominio de 19 KDa puede unirse a diferentes tipos de colágeno y a múltiples sitios de unión en un monómero de triple hélice de colágeno; sin embargo, el

dominio A de 55 KDa se une al colágeno con una mayor afinidad y selectividad que el subdominio de 19KDa (Foster & Höök, 1998; Clarke & Foster, 2006; Madani et al., 2017).

Herman y colaboradores (2016) demostraron que la región B de la proteína de unión a colágeno Cna exhibe una función mecánica que se requiere para activar la fuerte unión del ligando por la región A, sugiriendo que actúa como un resorte rígido ayudando a Cna a proyectarse lejos de la superficie de la célula y mantener la adhesión bacteriana aún en condiciones de alto estrés mecánico; esto debido a que la región B tiene un pliegue que recuerda al de IgG pero de forma inversa y un modelado mostró que los dominios de B se agrupan en zigzag. La distribución de Cna sobre la superficie celular no se lleva a cabo al azar sino que forma dominios a nanoescala sugiriendo que la unión al abrazo de colágeno podría mejorarse mediante interacciones cooperativas de múltiples adhesinas.

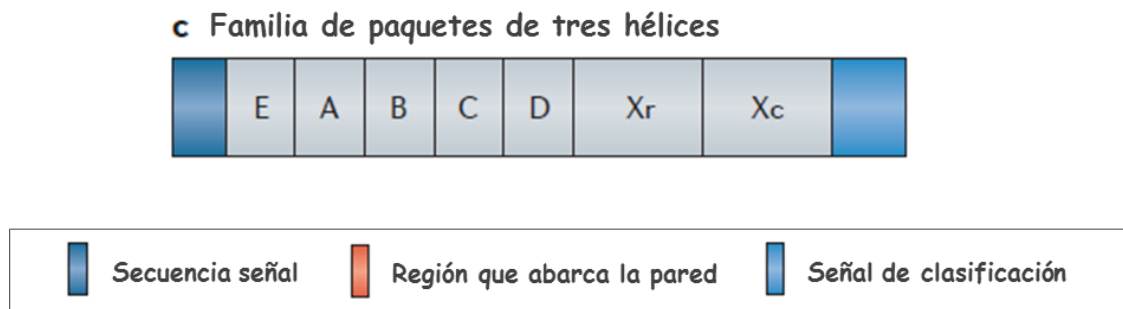
La presencia de Cna es suficiente y necesaria para que las células de *S. aureus* se adhieran al cartílago *in vitro*, además también puede unirse a C1q y laminina mediante los subdominios N1 y N2, aunque de forma débil, confirmando a la adhesina un carácter multifuncional (Foster & Höök, 1998; Valotteau et al., 2017).

#### **4.1.4 Proteína A**

Es una proteína característica de *S. aureus* y fue la primera proteína de superficie identificada de esta bacteria; se encuentra asociada a la pared celular y posee la capacidad de unirse a la fracción Fc de la inmunoglobulina IgG inactivando la actividad opsonizante de la inmunoglobulina, además puede producir una proteína inhibidora de la quimiotaxis (Chip) o la proteína de adherencia extracelular (Eap) cuya función es impedir la quimiotaxis y la extravasación de los leucocitos polimorfonucleares (PMN); así mismo puede unirse al factor von Willebrand el cual es una proteína que se encuentra en endotelios, razón por la cual puede tener un papel importante en la adherencia e inducción de enfermedades endovasculares. También se han encontrado estudios que indican que puede unirse al receptor para el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral TNFR1 y a la proteína gC1qR, la cual es

un receptor que se expresa en la superficie de las plaquetas activadas (MacDevitt et al., 1994; Siboo et al., 2001; Clark y Foster, 2006).

Esta proteína se presenta de forma ubicua en *S. aureus*, está compuesta por cinco módulos homólogos (conocidos como EABCD) que se encuentran en el extremo N-terminal y forman 3 hélices  $\alpha$ , los cuales se encargan de mediar la unión de la proteína a la región Fc de IgG; cada módulo está formado por paquetes triples helicoidales separados individualmente que le permiten unirse a ligandos distintos. En esta misma región, en la superficie celular, se localiza una zona llamada “región Xr” que consiste en repeticiones de octapéptidos altamente variables en número seguida de una región constante conocida como Xc (Figura 10) (Clarke y Foster, 2006; Foster et al., 2014).



**Figura 10.** Estructura de la proteína estafilocócica A (SpA) donde se observan los cinco módulos homólogos (EABCD) seguidos de una región variable Xr y una región constante Xc (modificado de Foster et al., 2014).

La SpA se encuentra anclada a la pared celular de *S. aureus* mediante puentes cruzados de pentaglicina y se distribuye a lo largo de la superficie bacteriana de forma desigual. Se sintetiza en el citoplasma como un precursor que lleva un péptido señal N-terminal para la iniciación en la ruta secretora y una señal de clasificación C-terminal para su incorporación a la envoltura de la pared celular; una vez que se sintetiza, la enzima sortasa A divide el péptido señal entre treonina y glicina de su motivo LPXTG, este péptido es captado como un intermediario ligado a tioéster en el sitio activo tiol de la sortasa y la proteína de superficie unida al precursor de peptidoglucano se incorpora en la envoltura de la pared celular mediante transpeptidación y reacciones de transglicosilación (DeDent, McAdow & Schneewind, 2007).

La unión de SpA a la IgG puede darse tanto en la región Fc como en la región Fab; cuando la unión se produce en la región Fc de la IgG se bloquea la capacidad de los anticuerpos con actividades de unión específica para la superficie estafilocócica de promover la opsonofagocitosis mediada por el receptor Fc y la muerte bacteriana; cuando la unión se da en el dominio Fab de la IgG de la familia VH3 se desencadena la reticulación del receptor de células B y la expansión clonal de los linfocitos B que eventualmente sufren un colapso apoptótico (Kobayashi & DeLeo, 2013; Becker, Frankel, Schneewind & Missiakas, 2014).



## 5. PERSPECTIVAS

Las infecciones bacterianas son una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y cada vez resulta más difícil tratarlas debido al incremento de cepas resistentes a los antibióticos; resultando en la necesidad de enfoques alternativos que permitan su prevención y tratamiento eficaz.

Con el estudio de la virulencia y patogenicidad de las bacterias, se observó que la adhesión es esencial para llevar a cabo el proceso infeccioso, lo que llevó a enfocar estudios a la anti-adherencia de las bacterias como una alternativa para el control y prevención de infecciones bacterianas, partiendo de la premisa de que si la bacteria no puede adherirse a las células del hospedero, puede ser eliminada por el huésped mediante secreciones mucosas. Dentro de los estudios anti-adherencia que se han realizado, existen evidencias del uso de sacáridos estructuralmente similares a la glicoproteína como análogos del receptor, contra patógenos que se unen a las células animales a través de adhesinas específicas de carbohidratos (lectinas) actuando por inhibición competitiva; también se han utilizado las mucinas purificadas como competidor del receptor (Ofek, Hasty & Sharon, 2003; Krachler & Orth, 2013).

Otra alternativa dentro de la terapia anti-adhesiva es el uso de las adhesinas como vacunas; sin embargo, esta opción presenta una desventaja pues la variabilidad antigénica de las adhesinas de proteínas puede comprometer la eficacia de las vacunas; debido a esto se ha sugerido el uso de regiones conservadas, especialmente la que presenta el dominio de unión al receptor, como vacunas y no la adhesina completa (Ofek et al., 2003).

Además de la terapia anti-adhesiva, se han buscado otras alternativas a los antibióticos que combatan las infecciones bacterianas, entre las cuales encontramos el uso de fagos (virus que infectan y lisan bacterias) o “fagoterapia”; su estudio inició desde 1896, pero no fue sino hasta 1917 que se descubren oficialmente por Félix d’ Herelle y desde la época de 1920 a 1950 se utilizaron exitosamente para el tratamiento de la disentería; sin embargo, por las limitaciones tecnológicas de la época y el desarrollo de los antibióticos, la fagoterapia pasó al olvido hasta que se describieron las

cepas bacterianas multirresistentes, con lo cual retoma su importancia como una alternativa para combatir infecciones bacterianas (Summers, 2012; Keen, 2015).

Con la intención de desarrollar otras alternativas a los antibióticos, los fagos comenzaron a usarse para combatir bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas, algunos ejemplos son: *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Aeromonas hidrófila* y *Mycobacterium tuberculosis*; mostrando eficacia en el tratamiento de varias enfermedades al grado tal que ya se cuenta con formas farmacéuticas a base de fagos en el este de Europa y Estados Unidos (Golkar, Bagasra & Gene, 2014).

Si bien la terapia de fagos parece brindar una solución a la problemática de resistencia a los antimicrobianos, aún existen algunas problemáticas que resolver como la especificidad de los fagos, la respuesta inmune del hospedero, el comportamiento de fagos *in situ* y la posibilidad de que las bacterias desarrollen resistencia a ellos; en el intento por arrojar luz sobre estas problemáticas, se está trabajando con mezclas de fagos en combinación con antibióticos, además se ha planteado el uso de las endolisinas (enzimas producidas por los fagos para lisar la bacteria) y no a los fagos completos como otra alternativa de tratamiento (Brüssow, 2012; Jonczyk et al., 2017; Abedon, García, Mullany & Aminov, 2017).

Además de las alternativas ya mencionadas, se han reportado estudios que sugieren que el estudio de las propiedades fisicoquímicas generales de las superficies bacterianas y del huésped (como la hidrofobicidad y la carga libre) pueden dirigirse a la terapia anti-adhesiva, sugiriendo que si se modifican dichas propiedades pueden desalentarse las interacciones no específicas entre bacteria y huésped, evitando así la adhesión (Krachler y Orth, 2013).

## 6. CONCLUSIONES

Desde que se descubrió a *S. aureus* en 1880 se ha generado mucha información acerca de su descripción, características, medios de identificación y patogenicidad; sin embargo es poco lo que se conoce acerca de los mecanismos que utiliza para colonizar, establecer infecciones y las interacciones bacteria-huésped que se dan. Si bien el desarrollo de la biología molecular ha permitido profundizar un poco en dichos temas, aún es poco lo que se conoce por lo que existen muchos campos de investigación a los cuales enfocarse. Con base en lo anterior y en la información recabada en el presente trabajo, se concluye lo siguiente:

- Existe suficiente información acerca de la descripción general de *Staphylococcus aureus* y de las enfermedades que este patógeno causa; sin embargo, poco se conoce acerca de los mecanismos que utiliza para colonizar y producir infecciones como es el caso de la adhesión y del sistema de comunicación célula-célula conocido como *quorum sensing* (QS) que permite la expresión de los factores de virulencia de la bacteria; por lo que resulta importante enfocar estudios a comprender mejor estos mecanismos.
- A pesar de que se han identificado alrededor de 30 adhesinas y proteínas superficiales para *S. aureus* es poco el conocimiento que se tiene de ellas, si bien de algunas se conoce su estructura poco o nada se sabe sobre su función y mecanismos de acción a nivel molecular, así como de las regiones que la componen, su síntesis y distribución en la pared bacteriana.
- Además del ligando específico para cada adhesina (pej. la fibronectina para las FnBP's) se han reportado estudios en donde se presentan otras uniones a ligandos desconocidos por lo que resulta importante dirigir estudios para su identificación, a fin de entender mejor los mecanismos que utilizan para garantizar su adhesión a las células huésped.
- Profundizar estudios en la adherencia de las adhesinas de la pared bacteriana es importante ya que es aquí donde se distribuyen para poder estar expuestas y adherirse a

las células huésped; si pudiera evitarse la adhesión a dicha pared, la cantidad de adhesinas expuesta sería menor y por ende la adhesión al huésped sería baja o podría anularse.

- Tener un mejor conocimiento de las interacciones bacteria-huésped que ocurren durante el establecimiento y el curso de la infección, de las propiedades fisicoquímicas de la superficie bacteriana y las fuerzas de atracción con la superficie de las células huésped, pueden permitir obtener un panorama más amplio acerca de la adhesión bacteriana y de cómo evitarla.

*S. aureus* es un patógeno multirresistente a los antibióticos lo que genera un interés mayor en su investigación, a fin de encontrar otras alternativas para combatir las enfermedades generadas por éste y otros patógenos resistentes. Tan importante se ha vuelto este tema que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha generado un plan de acción mundial sobre la resistencia antimicrobiana en donde se busca optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos y renovar la inversión en investigación y desarrollo de nuevos productos; surgiendo posibles alternativas como la fagoterapia, terapia anti-adhesiva o el uso de adhesinas como vacunas, entre otras.

Si bien ya se tienen algunas sugerencias de tratamientos alternativos, todavía hay un camino muy largo por recorrer pues hace falta mucha información, principalmente las bases moleculares de la adhesión estafilocócica, así como el perfeccionamiento y regulación de dichas alternativas; sin embargo se puede observar un creciente interés en esta problemática, lo que brinda amplias posibilidades de que en las generaciones futuras y con el desarrollo de nuevas tecnologías se lleve a cabo un gran avance en la resolución de esta problemática.

## REFERENCIAS

- Abedon, S. T., García, P., Mullany, P., y Aminov, R. (2017). Editorial: Phage Therapy: Past, Present and Future. *Frontiers in Microbiology*, 8(981), 1-7.
- Bien, J., Sokolova, O. y Bozco, Przemyslaw. (2011). Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*: Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in Activation of Airway Epithelial Proinflammatory Response. *Journal of Pathogens*, 2011, 1-13.
- Becker, S., Frankel, B. M., Schneewind, O. y Missiakas, D. (2014). Release of protein A from the cell Wall of *Staphylococcus aureus*. *PNAS*, 111(4), 1574-1579.
- Brüssow, H. (2012). What is needed for phage therapy to become a reality in Western medicine? *Virology*, 434(2), 138-142.
- Cercenado, E. (2009). Mecanismos de resistencia y epidemiología molecular de la infección producida por *Staphylococcus aureus*. En A. Pahissa (Ed.), *Infecciones producidas por Staphylococcus aureus*. (pp. 33-50). Barcelona, España: Marge Medica Books Editorial.
- Clarke, R. S. y Foster, J. S. (2006). Surface Adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Advances in Microbial Physiology*, 51(), 187-224.
- Cueto, M., Pascual, Á. (2009). Capítulo 1 Microbiología y patogenia de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. En A. Pahissa (Ed.), *Infecciones producidas por Staphylococcus aureus* (pp. 15-31). Barcelona, España: Marge Medica Books Editorial.

- DeDent, C. A., McAdow, M. y Schneewind,, O. (2007). Distribution of Protein A on the Surface of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 189(12), 4473-4484.
- Dodds, R. D. (2017). Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochemical Pharmacology*, 134, 139-146.
- Eidhin, N. D., Perkins, S., Francois, P., Vaudaux, P., Höök, M. y Foster, J. T. (1998). Clumping factor B (ClfB), a located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. *Molecular microbiology*, 30(2), 245-257.
- Ebner, P., Prax, M., Nega, M., Koch, I., Dube, L., Yu, W., Rinker, J., Popella, P., Flötenmeyer, M. y Götz, F. (2015). Excretion of cytoplasmic proteins (ECP) in *Staphylococcus aureus*. *Molecular microbiology*, 97(4), 775-789.
- Ebner, P., Rinker, J., Nguyen, T. M., Popella, P., Nega, M., Luqman, A., Schitteck, B., Di Marco, M., Stevanovic, S. y Götz, F. (2016). Excreted Cytoplasmic Proteins Contribute to Pathogenicity in *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, 84(6), 1672-1681.
- Foster, J. T., Geoghegan, A. J., Ganesh, K. V. y Höök, M. (2014). Adhesion, invasión and evasión: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 49-62.
- Foster, J. T. y Höök, M. (1998). Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trend in Microbiology*, 6(12), 484-488.



- Frieri, M., Kumar, K., Boutin, A. 2016. Antibiotic Resistance. *Journal of Infection and Public Health*, 10(4), 369-378.
- Golkar, Z., Bagasra, O. y Gene, P. D. (2014). Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(2), 129-136.
- Grumann, D., Nübel, U. y Bröker, M. B. (2014). *Staphylococcus aureus* toxins – Their functions and genetics. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 583-592.
- Haaber, J., Penadés, R. J. e Ingmer, H. (2017). Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 25(11), 893-905.
- Herman, B. P., El-Kirat, C. S., Foster, J. T., Geoghegan, A. J. y Dufrêne, F. Y. (2015). *Staphylococcus aureus* Fibronectin-Binding Protein A Mediates Cell-Cell Adhesion Low-Affinity Homophilic Bonds. *mBio*, 6(3), 1-10.
- Herman, B. P., Valotteau, C., Pietrocola, G., Rindi, S., Alsteens, D., Foster, J. T., Speziale, P. y Dufrêne, F. Y. (2016). Mechanical Strength and Inhibition of the *Staphylococcus aureus* Collagen-Binding Protein Cna. *mBio*, 7(5), 1-11.
- Hirschhausen, N., Schlesier, T., Peters, G. y Heilmann, C. (2012). Characterization of the Modular Design of the Autolysin/Adhesin Aaa from *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE*, 7(1), 1-13.
- Humphreys, H., Becker, K., Dohmen, P. M., Petrosillo, N., Spencer, M., Van Rijen, M., Fördös, W. A., Pujol, M., Dubouix, A. y Garau, J. (2016). *Staphylococcus aureus* and surgical site infections:

benefits of screening and decolonization before surgery. *Journal of Hospital Infection*, 94(3), 295-304.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). (2012). Fichas de agentes biológicos *Staphylococcus aureus*. DATABIO. Tomado de: <http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Bacterias/Staphylococcus%20aureus.pdf>

Johnson, E. J. (1991). Cap 6 Terapéutica antimicrobiana. En Q. N, Myrvik y R. S, Weiser (Ed). Bacteriología y Micología médicas. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill.

Jonczyk, M. E., Weber, D. B., Owczarek, B., Międzybrodzki, R., Łusiak, S. M., Łodej, N. y Górski, A. (2017). Phage-Phagocyte Interactions and Their Implications for Phage Applications as Therapeutics. *Viruses*, 9(6), 1-15.

Krachler, A. M. y Orth, K. (2013). Targeting the bacteria-host interface. *Virulence*, 4(4), 284-294.

Keen, C. E. (2015). A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of modern biology. *Bioessays*, 37(1), 6-9.

Kluytmans, J., Belkum, A. y Verbrugh, H. (1997). *Clinical Microbiology Reviews*, 10(3), 505-520.

Kobayashi, D. S. y DeLeo, R. F. (2013). *Staphylococcus aureus* Protein A Immune Suppression. *mBio*, 4(5), 1-3.

Kreger, S. A. (1991). Cap 9 Estafilococos. En Q. N, Myrvik y R. S, Weiser (Ed). Bacteriología y Micología médicas. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill.

- Krismer, B., Weidenmaier, C., Zipperer, A y Peschel, A. (2017). The comensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 15(11), 675-687.
- Leung, Y. L. (2014). *Staphylococcus aureus*. *Encyclopedia of Toxicology*, 4, 379-380.
- MacGowan, A., Macnaughton, E. 2017. Antibiotic resistance. *Medicine*, 45(10), 622-628.
- Madani, A., Garakani, K. y Mofrad, K., R., M. (2017). Molecular mechanics of *Staphylococcus aureus* adhesin, CNA, and the inhibition of bacterial adhesión by stretching collagen. *PLoS ONE*, 12(6), 1-19.
- Massey, C. R., Kantzanou, N. M., Fowler, T., Day, J. N. P., Schofield, K., Wann, R. E., Berendt, R. A., Höök, M. y Peacock, J. S. (2001). Fibronectin-binding protein A of *Staphylococcus aureus* has multiple, substituing, binding regions that mediate adherence to fibronectin and invasión of endotelial cells. *Cellular Microbiology*, 3(12), 839-851.
- McDevitt, D., Francois, P., Vaudaux, P. y Foster J. T. (1994). Molecular characterization of the cumpling factor (fibrinogen receptor) of *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology*, 11(2), 237-248.
- McDevitt, D., Francois, P., Vaudaux, P. y Foster J. T. (1995). Identification of the ligand-binding domain of the surface-located fibrinogen receptor (cumpling factor) of *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology*, 16(5), 895-907.
- Mejía, P. M. L. (2014). Clasificación y estructura bacteriana. En Castro, M. A. (Ed.), *Bacteriología médica basada en problemas* (pp. 3-14). México, D.F.: Editorial El Manual Moderno S. A.

- Myrvik, Q. N., Weiser, R. S. (1991). *Bacteriología y Micología médicas*. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill.
- O'Brien, L., Kerrigan, W., S., Knaw, G., Hogan, M., Penadés, J., Litt, D., Fitzgerald, J., D., Foster, J., T. y Cox, D. (2002). Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*: roles for the cumpling factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A. *Molecular Microbiology*, 44(4), 1033-1044.
- Ofek, I., Hasty, L. D. y Sharon, N. (2003). Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 38.
- Oliveira, F. W., Silva, M. S. P., Silva, C. S. R., Silva, M. M. G., Machado, G., Coelho, C. B. B. L. y Correia, T. S. M. (2017). *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* infections on implants. *The Journal of Hospital Infection*. doi: 10.1016/j.jhin.2017.11.008.
- Otto, M. (2014). *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*, 17, 32-37.
- Paharik, E. A. y Horswill, R. A. (2016). The Staphilococcal Biofilm: Adhesins, regulation, and host response. *Microbiology Spectrum*, 4(2), 1-48.
- Pascual, A. (2002). Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clinical Microbiology and Infection*, 8(5), 256-264.
- Patel, S., Mathivanan, N. y Goyal, A. (2002). Bacterially adhesins, the pathogenic weapons to trick host defense arsenal. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 763-771.

- Peacock, J. S., Silva, I. y Lowy, D. F. (2001). What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends in Microbiology*, 9(12), 605-610.
- Picazo, J. J., Prieto, P. J. (2016). *Compendio de Microbiología*. España: S. A. ELSEVIER España.
- Pilka, S. E., Werner, M. J., Linek, S. U., Pickford, r. A., Meenan, A. G. N, Campbell, D. I. y Potts, R. J. (2006). Structural insight into binding of *Staphylococcus aureus* to human fibronectin. *FEBS Letters*, 580(1), 273-277.
- Piroth, L., Que, Y, A., Widmer, E., Panchaud, A., Piu, E., Entenza, M. J. y Moreillon, P. (2008). The Fibrinogen- and Fibronectin-Binding Domains of *Staphylococcus aureus* Fibronectin-Binding Protein A Synergistically Promote Endothelial Invasion and Experimental Endocarditis. *Infection and Immunity*, 76(8), 3824-3831.
- Pollit, G. J. E., West, A. S., Cruz, A. S., Burton, C. N. M. y Diggle, P. S. (2014). Cooperation, Quorum Sensing, and Evolution of Virulence in *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, 82(3), 1045-1051.
- Prescott, M. L., Harley, P. J., Klein, A. D. (2004). *Microbiología*, Madrid, España: McGRAW HILL-INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U.
- Seyyed, M. N. M., Mehramuz, B., Sadeghi, J., Alizadeh, N., Ahangar, O. M., Sadami, K. H. (2017). The pathogenesis of *Staphylococcus aureus* in autoimmune diseases. *Microbial Pathogenesis*, 111, 503-507.

- Siboo, R. I., Cheung, L. A., Bayer, S., A. y Sullam, M. P. (2001). Cumpling Factor A Mediates Binding of *Staphylococcus aureus* to Human Platelets. *Infection and inmunity*, 69(5), 3120-3127.
- Sollid, J. U. E., Furberg, A. S., Hanssen, A. M. y Johannessen, M. (2014). *Staphylococcus aureus*: Determinants of human carriage. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 531-541.
- Summers, C. W. (2012). The strange history of phage therapy. *Bacteriophage*, 2(2), 130-133.
- Thomas, E. W., Trintchina, E., Forero, M. Vogel, V. y Sokurenko, V. E. (2002). Bacterial Adhesion to Target Cells Enhanced by Shear Force. *Cell*, 109(7), 913-923.
- Tong, Y. C. S., Chen, F. L. y Fowler, Jr. G. V. (2012). Colonization, pathogenicity, host susceptibility, and therapeutics for *Staphylococcus aureus*: what is the clinical relevance? *Seminars in Immunopathology*, 34(2), 185-200.
- Tong, Y. C. S., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L. y Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603-661.
- Török, E. M., Day, P. J. N. (2014). Staphylococcal and streptococcal infections. *Medicine*, 42(1), 1-7.
- Valotteau, C., Prystopiuk, V., Pietrocola, G., Rindi, S., Peterle, D., De Filippis, V., Foster, J. T., Speziale, P. y Dufrêne, F. Y. (2017). Single-Cell and Single-Molecule Analysis Unravels the Multifunctionality of the *Staphylococcus aureus* Collagen-Binding Protein Cna. *ACS Nano*, 11(2), 2160-2170.



- Vila, J., Soriano, A. y Mensa, J. 2008. Bases Moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a los materiales protésicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(1), 48-55.
- Walsh, J. e., Miajlovic, H., Gorkun, V. O. y Foster, J. T. (2008). Identification of the *Staphylococcus aureus* MSCRAMM cumpling factor B (ClfB) binding site in the  $\alpha$ C-domain of human fibrinogen. *Microbiology*, 154(2), 550-558.
- Wann, R. E., Gurusiddappa, S., y Höök, M. (2000). The Fibronecting-binding MSCRAMM FnbpA of *Staphylococcus aureus* Is a Bifunctional Proteín That Also Binds Fibrinogen. *Journal of Biological Chemistry*, 275(18), 13863-13871.
- Weidenmaier, C., Goerke, C. y Wolz, C. (2012). *Staphylococcus aureus* determinants for nasal colonization. *Trends in Microbiology*, 20(5). 243-250.
- Weirtheim, F. L. H., Melles, C. D., Vos, C. M., Van Leeuwen, W., Van Belkum, A., Verbugh, A. H. y Nouwen, L. J. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet infectious Diseases*, 5(12), 751-762.