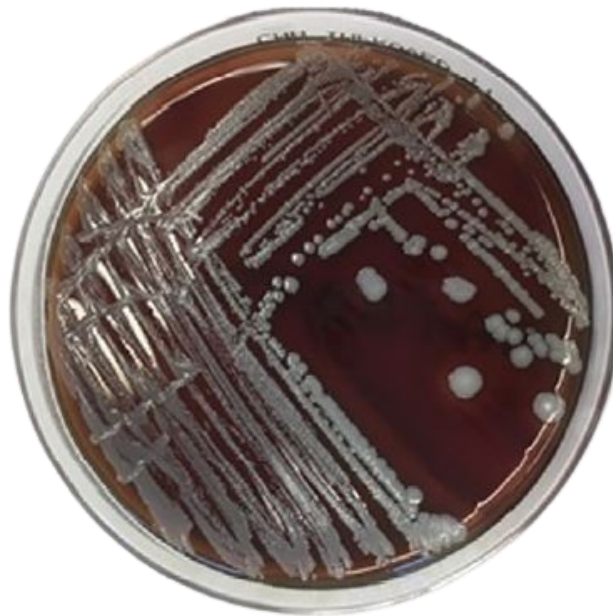




Sección de Biología
Universidad de La Laguna

***Staphylococcus lugdunensis*: características clínicas, epidemiológicas y genotípicas**

***Staphylococcus lugdunensis*: clinical, epidemiological, and genotypic characteristics**



Cultivo de *Staphylococcus lugdunensis* en agar sangre. Tomada de García-Malinis *et al.*, 2021.

Trabajo de Fin de Grado

HELEN VICTORIA REDFEARN DOMÍNGUEZ

Tutorizado por:

Eduardo Pérez Roth y Federico Salvador Laich

Grado en Biología. Junio 2022.

Índice

Resumen	1
Abstract	1
1. Introducción	2
1.1. Descripción.....	2
1.2. Características.....	3
2. Justificación y objetivos	4
2.1. Justificación	4
2.2. Objetivos.....	4
3. Metodología	5
4. Resultados y discusión	6
4.1. Factores de virulencia y potencial patogénico de <i>S. lugdunensis</i>	6
4.1.1. Formación de biopelículas	8
4.2. Composición genómica de <i>S. lugdunensis</i>	10
4.3. Aspectos clínicos y epidemiológicos.....	13
4.3.1. Infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTB)	14
4.3.2. Endocarditis.....	14
4.3.3. Osteomielitis, infecciones en prótesis y otros tipos de infecciones	15
4.3.4. Diagnóstico.....	15
4.4. Un nuevo péptido antibiótico: lugdunina	16
4.5. Resistencia a los antibióticos en <i>S. lugdunensis</i>	18
4.6. Mecanismos de adquisición de hierro.....	21
4.6.1. Adquisición del grupo hemo	21
4.6.2. Otras vías de obtención de hierro.....	23
5. Conclusiones	24
Conclusions	25
6. Bibliografía	26

Resumen

Los estafilococos coagulasa negativos (ECN) se encuentran entre los microorganismos más comúnmente aislados en los laboratorios de microbiología clínica. A menudo, su importancia sanitaria es difícil de establecer, ya que son bacterias comensales de la piel, y se han considerado bacterias inoñas u oportunistas. *S. lugdunensis* es un componente normal de la microbiota de la piel humana y se identificó por primera vez como una nueva especie de ECN en 1988. Presenta rasgos de virulencia típicos de bacterias patógenas, así como la capacidad para formar biopelículas. Además, este microorganismo produce el antibiótico lugdunina, el cual posee actividad antimicrobiana contra una amplia gama de bacterias. Afortunadamente, sigue siendo sensible a la mayoría de los antibióticos, a diferencia de muchos otros ECN. En este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre los principales aspectos clínicos y epidemiológicos, así como de la composición genómica de esta especie. Los datos recopilados indican que *S. lugdunensis* se relaciona cada vez más frecuentemente con infecciones de gran importancia clínica. Por lo tanto, esta bacteria debe tenerse en cuenta e incrementarse su vigilancia debido a su creciente potencial patogénico.

Palabras clave: *Staphylococcus lugdunensis*, virulencia, biopelículas, lugdunina, resistencia a antibióticos.

Abstract

Coagulase-negative staphylococci (CoNS) are among the most isolated microorganisms in clinical microbiology laboratories. Their health importance is often difficult to establish, since they are commensal bacteria of the skin, and have been considered innocuous or opportunistic bacteria with low virulence. *S. lugdunensis* is a normal component of the human skin microbiota and was first identified as a new species of CoNS in 1988. It exhibits virulent traits typical of pathogenic bacteria, as well as the ability to form biofilms. In addition, it produces the antibiotic lugdunin, which has antimicrobial activity against a wide range of bacteria. Fortunately, it remains susceptible to most antibiotics, unlike many other CoNS. In this work, a literature review was carried out on the main clinical and epidemiological aspects, as well as the genomic composition of this species. The collected data indicate that *S. lugdunensis* is increasingly associated with infections of great clinical importance. Therefore, this bacterium must be taken into consideration and its monitoring must be increased due to its growing pathogenic potential.

Keywords: *Staphylococcus lugdunensis*, virulence, biofilms, lugdunin, antibiotic resistance.

1. Introducción

Los estafilococos son bacterias grampositivas, clasificados como coagulasa negativos o positivos según su capacidad para coagular el plasma, es decir, el líquido en el que se encuentran suspendidas las células sanguíneas. Los estafilococos coagulasa negativos (ECN) se encuentran entre los microorganismos más comúnmente aislados en los laboratorios de microbiología clínica. A menudo, su importancia sanitaria es difícil de establecer, ya que son bacterias comensales de la piel y se han considerado bacterias inocuas u oportunistas con escasa virulencia (Fernández Fernández, 2018).

Actualmente, *Staphylococcus lugdunensis* (Freney *et al.*, 1988) es una especie relevante debido a que, aunque hasta hace poco era considerada inofensiva, en los últimos años se ha ido convirtiendo en un microorganismo patógeno de gran relevancia a nivel médico (Almazán Alonso *et al.*, 2013).

1.1. Descripción

La bacteria *Staphylococcus lugdunensis* fue descrita por Freney *et al* en 1988:

Su epíteto específico proviene del adjetivo de Lugdunurn, el nombre latino de Lyon, que es la ciudad de Francia donde se observó la especie por primera vez. En cuanto a sus características morfológicas microscópicas, son cocos grampositivos no esporulados e inmóviles. Miden aproximadamente 1 μm de diámetro y se observan de forma individual, en parejas, pequeños grupos o en cadenas de hasta cinco células. Se caracteriza por ser un microorganismo anaeróbico facultativo, catalasa positivo, oxidasa negativo y coagulasa negativo. Adicionalmente, presenta un factor de agrupamiento positivo en plasma humano y una hemólisis débil en el medio agar sangre.

Macroscópicamente se caracteriza por desarrollar colonias circulares, lisas y brillantes, de aproximadamente 3 mm de diámetro, de borde entero, coloración amarillenta (producen un pigmento cremoso de color amarillo) y centro acuminado (**Figura 1**). Por otro lado, el factor de afinidad de fibrinógeno puede detectarse en cultivos en agar sangre o agar nutritivo (Freney *et al.*, 1988).

1.2. Características

S. lugdunensis pertenece al reino Bacteria, phylum Firmicutes, clase Bacilli, orden Caryophanales (Bacillales), familia *Staphylococcaceae*, y género *Staphylococcus* (Schoch *et al.*, 2020). La cepa tipo es la ATCC 43809 (= NRRL B-14774) y la secuencia parcial del gen 16S de referencia disponible en el GenBank se identifica con el código de acceso Z26899.

Se caracteriza por ser una especie comensal de estafilococos coagulasa negativa (ECN) en humanos, localizándose en las zonas húmedas del cuerpo como la piel o las fosas nasales.

Desde su primera descripción en 1988, esta especie se ha ido relacionando cada vez más frecuentemente con endocarditis, infecciones óseas y articulares, infecciones asociadas a prótesis y catéteres (Lebeurre *et al.*, 2019), así como a otras enfermedades graves. También, se ha relacionado con diversas infecciones vinculadas a la piel y tejidos blandos, tanto adquiridas en comunidad como nosocomiales (Verdaguer Rius, 2001).

La virulencia y destrucción asociada a esta especie se encuentra conectada con la codificación de factores de virulencia que permiten su adhesión, la evasión inmune y toxicidad. Por otro lado, es relevante destacar la producción de lugdunina (un péptido con acción antibiótica), la síntesis de biopelículas, una resistencia antibiótica inusual, así como un sistema de captación de hierro poco conocido (Heilbronner, 2021).

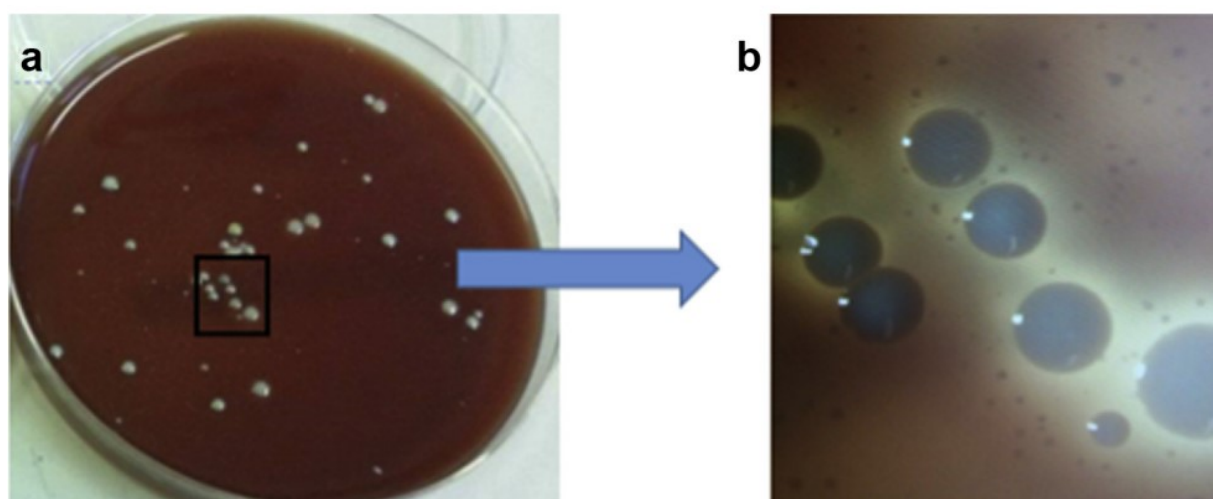


Figura 1. (a) Cultivo del sonicado de una prótesis extraída en agar. Se muestran colonias grandes rodeadas por un gran número de otras más pequeñas. El cuadrado marcado se amplía 10 veces en (b) para mostrar las colonias más claramente. Obtenida de Askar, Bloch y Bayston, 2018.

2. Justificación y objetivos

2.1. Justificación

S. lugdunensis, como se expuso anteriormente, es un comensal de la piel y las mucosas. No obstante, esta especie se encuentra asociada cada vez más frecuentemente a bacteriemias e infecciones relacionadas con aparatología médica.

A pesar de que inicialmente, tras la descripción de la especie, mostraba sensibilidad a la mayoría de los antibióticos disponibles, actualmente es frecuente la detección de aislados clínicos resistentes a diferentes agentes antimicrobianos. Sus peculiares características clínicas, de virulencia y microbiológicas la hacen diferente de otras especies de estafilococos coagulasa negativos (ECN) (Cercenado, 2009).

2.2. Objetivos

En base a lo anteriormente expuesto, se ha propuesto como objetivo general del trabajo:

Obtener información completa y actualizada acerca del potencial patogénico de *S. lugdunensis*, abordando los principales aspectos clínicos y epidemiológicos, así como el análisis de la composición genómica de esta especie.

Para la consecución de este objetivo general, se abordarán los siguientes objetivos específicos:

1. Conocer los principales factores de virulencia y el potencial patogénico de la bacteria.
2. Describir los aspectos clínicos y epidemiológicos de *S. lugdunensis*.
3. Comprender la importancia clínica de la lugdunina, un nuevo compuesto con actividad antimicrobiana producido por esta bacteria.
4. Analizar la composición genómica de *S. lugdunensis*.
5. Determinar la prevalencia de resistencia a los antibióticos en esta bacteria.

3. Metodología

Para llevar a cabo este trabajo de fin de grado se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: MEDLINE, utilizando el motor de búsqueda PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Science Direct (Elsevier), Google Académico, PuntoQ, Springer y Dialnet. Adicionalmente, se consultaron artículos científicos publicados en revistas como Nature, así como otras dedicadas a la publicación de descubrimientos sobre nuevos hallazgos relacionados con la microbiología. De estos, principalmente se revisaron aquellos directamente relacionados con la microbiología clínica y el ambiente hospitalario y otros más enfocados en la búsqueda de información y en la ampliación de los conocimientos generales sobre el tema. También se han considerado revisiones, estudios y libros.

Se tuvieron en cuenta artículos científicos publicados entre 2011 y 2022, escritos tanto en inglés como en español. Excepcionalmente, cuando fue necesario, se consultaron artículos anteriores a 2011. Para la búsqueda de artículos se emplearon diferentes combinaciones de palabras clave: *Staphylococcus lugdunensis*, lugdunin, “*Staphylococcus lugdunensis* virulence”, “*Staphylococcus lugdunensis* pathogenic potential”, “*Staphylococcus lugdunensis* biofilms”, “*Staphylococcus lugdunensis* clinical cases”, lugdunina, “*Staphylococcus lugdunensis* virulencia”, “*Staphylococcus lugdunensis* potencial patogénico”, “*Staphylococcus lugdunensis* resistencia a antibióticos”, “*Staphylococcus lugdunensis* biopelículas”, “*Staphylococcus lugdunensis* casos clínicos”, “*Staphylococcus lugdunensis* genoma”, “*Staphylococcus lugdunensis* variabilidad genotípica” y “*Staphylococcus lugdunensis* obtención de hierro”.

Asimismo, se evaluaron los títulos de los artículos, y en ocasiones, los resúmenes, con el fin de identificar y seleccionar únicamente aquellos de libre acceso que se encuadraran dentro de los objetivos del trabajo. Adicionalmente, se consultó la bibliografía incluida en los artículos seleccionados para revisar artículos complementarios que fueran de interés y que no habían sido localizados en las búsquedas iniciales.

Finalmente, el contenido mayoritario del apartado de resultados y discusión de este trabajo se basó en un total de 31 artículos que fueron analizados en mayor detalle.

4. Resultados y discusión

4.1. Factores de virulencia y potencial patogénico de *S. lugdunensis*

La virulencia de los microorganismos se asocia a la capacidad que demuestran ciertas cepas para expresar factores de virulencia, como adhesinas, y de sintetizar biopelículas en catéteres y prótesis, lo que les permite crecer protegidas de los antibióticos y frente a las defensas del huésped. Pues bien, se ha demostrado que *S. lugdunensis* es de las especies más virulentas del género *Staphylococcus* (Fariña *et al.*, 2013).

En estudios en los que se presentan resultados obtenidos a partir de muestras del ambiente hospitalario, se han identificado múltiples factores de virulencia entre los que destacan:

El factor de von Willebrand (vWf) (**Tabla 1**): este factor está constituido por una glucoproteína con cuatro regiones (Lin *et al.*, 2021). Para causar infecciones endovasculares, las bacterias requieren de un mecanismo para abrirse camino a través de la sangre, ya que, cuando esta se desplaza por los vasos, se crea una fuerza de fricción que las bacterias deben superar para poder adherirse a los vasos. Por tanto, la fuerza de la sangre hace que este factor se despliegue y deje expuestos dominios antes ocultos a los que pueden unirse las plaquetas (Huck *et al.*, 2014). En el caso de *S. lugdunensis*, es capaz de utilizar las plaquetas como puente mediante un mecanismo no conocido para llegar al corazón (Liesenborghs *et al.*, 2016).

Por otro lado, existe una proteína de unión al fibrinógeno de *S. lugdunensis*, Fbl, que se relaciona con el factor de aglutinación A (ClfA) de *Staphylococcus aureus*, contribuyendo a su patogenia (Heilbronner *et al.*, 2013). Fbl tiene la capacidad de unirse al fibrinógeno y, por tanto, facilita la adherencia de los trombos a las válvulas cardíacas dañadas. Se ha descubierto que el nivel de expresión de esta proteína determina la capacidad de las células para formar trombos y, además, contribuye a la evasión inmunitaria (Heilbronner *et al.*, 2011).

Adicionalmente, se ha descrito otra enzima con gran actividad proteolítica dependiente de zinc denominada lugdulicina (Argemi *et al.*, 2017a). Esta se encuentra asociada a infecciones y está codificada por el gen *Shpl* (Fernández Fernández, 2018). Se hipotetiza que podría contribuir a la degradación de la opsonina, o a la supervivencia de la bacteria por medio de la degradación de péptidos antimicrobianos (Heilbronner y Foster, 2020; Argemi *et al.*, 2017a).

En la **Tabla 1** se muestran gran cantidad de toxinas producidas por *S. lugdunensis* que pueden dañar las células del huésped. Entre ellas encontramos el ácido poli-D-glutámico y polisacáridos que evaden la fagocitosis de los macrófagos, proteínas de unión a las paredes celulares (las cuales se encargan de promover la adhesión a las células del huésped y a los

tejidos) y enzimas que modifican la superficie celular para conferir resistencia a antimicrobianos (Heilbronner y Foster, 2020).

Tabla 1. Factores de virulencia de *S. lugdunensis*. Imagen adaptada de Heilbronner y Foster, 2020.

Virulence-associated factor	Comment(s)
Capsular polysaccharide Cap	CC3 Cap homologous to type 8 Cap of <i>S. aureus</i> . Others type 5.
Polysaccharide intercellular adhesin Ica	Homology to <i>ica</i> locus of <i>S. epidermidis</i> and <i>S. aureus</i> .
Polyglutamic acid capsule Pga	Homology to the <i>pga</i> locus of <i>S. epidermidis</i> .
β -Hemolysin Hlb	Homologous to β -hemolysin, sphingomyelinase of <i>S. aureus</i> .
Hemolysin III	Homologous to hemolysin III of <i>Bacillus cereus</i> .
<i>S. lugdunensis</i> synergistic hemolysins SLUSH	Three synergistic hemolytic peptides. β -Type phenol-soluble modulins. Some isolates lack SLUSH-C. SLUSH-B activates FPR2.
ESAT-6 like secretion system Ess/type VII	Highly variable CC-dependent genetic organization.
Multiple peptide resistance factor MprF	Synthesis of lysyl-phosphatidylglycerol. Resistance to antimicrobial peptides.
Dlt	D-Alanylation of teichoic acids. Resistance to antimicrobial peptides.
Peptidoglycan O-acetyltransferase Oat	Survival in macrophages. Resistance to lysozyme.
Lugdulysin	Metalloprotease. Expression <i>in vitro</i> associated with infective isolates. Homology to the Shpl protease of <i>S. hyicus</i> but not to <i>S. aureus</i> serine or cysteine proteases.
Superoxide dismutase SodA	90% identical to SodA in <i>S. aureus</i> . Reduction in reactive oxygen species in phagocytes.
Nuclease	Homologue of <i>S. aureus</i> thermonuclease.
Fibrinogen binding protein of <i>S. lugdunensis</i> Fbl	CWA protein of MSCRAMM family closely related to CfA of <i>S. aureus</i> . Expression <i>in vitro</i> associated with infective isolates.
von Willebrand factor binding protein of <i>S. lugdunensis</i> vWbl	CWA surface protein binding von Willebrand factor? Frameshift mutation or stop codon in several CCs. No evidence of promoting adhesion to vWF.
<i>S. lugdunensis</i> SI surface protein	Variable repeat numbers cause length differences in SlsA, SlsG, and SlsE. SlsA absent from CC3 and CC5.
Iron-regulated surface determinant Isd proteins	Uptake of heme from hemoglobin. Growth in iron-restricted medium with hemoglobin as sole source of iron. Locus duplicated in HKU09-01.
Iron-regulated ECF heme transporter Lha	Uptake of heme from hemoglobin and myoglobin.

Por otro lado, en el genoma de la bacteria, se hallan varios *loci* capaces de codificar para la síntesis de toxinas citolíticas (**Tabla 1**), por lo que se sabe que algunas cepas son capaces de lisis los eritrocitos humanos mediante hemolisinas (SLUSH). Estas hemolisinas son un tipo de citotoxinas de un grupo similar al de las δ -hemolisinas (Argemi *et al.*, 2019). Sin embargo, autores como Aubourg y colaboradores (Aubourg *et al.*, 2022) señalan que el operón *hdl* que codifica para la delta-hemolisina no ha sido encontrado en *S. lugdunensis*.

En cuanto a los reguladores globales de los factores de virulencia, se han encontrado polimorfismos en distintos *loci* (*agr*, *cap* y *sls*). Estas variaciones pueden alterar la capacidad de formación de biopelículas, la capacidad de provocar bacteriemias o, incluso, la capacidad de causar la inoperatividad del gen, dependiendo del polimorfismo (Lebeurre *et al.*, 2019):

En cuanto al *locus agr* (*accessory gene regulator*), relacionado con el metabolismo del hierro, en *S. lugdunensis* se ha localizado el alelo *agrSl*-tipo II, el cual posee mayor capacidad proteolítica y hemolítica que otros tipos de alelos (Argemi *et al.*, 2019).

Respecto al alelo *cap8* del gen *cap*, permite la formación del glucocálix. Este le sirve, a *S. lugdunensis*, de ayuda para adherirse a herramientas o dispositivos médicos como prótesis o catéteres. Dicho gen no se ha vuelto a estudiar desde 1994 (Lambe *et al.*, 1994).

Sobre el alelo del gen *sls* (*S. lugdunensis surface proteins*), se han descrito siete genes capaces de codificar proteínas que se hallan ancladas a la pared de las bacterias (Heilbronner *et al.*, 2011). Se sabe que alelos de este gen contienen dominios proteicos y una organización estructural homóloga a otras proteínas halladas en las paredes bacterianas y que son capaces de sintetizar biopelículas.

4.1.1. Formación de biopelículas

Las biopelículas o biofilms son comunidades microbianas estructural y funcionalmente complejas, formadas por microorganismos englobados en una matriz que generan ellos mismos. En dicha matriz, las células quedan adheridas entre sí y a una superficie viva o inerte. Esta está formada por biopolímeros microbianos entre los que se encuentran proteínas, exopolisacáridos y ácido desoxirribonucleico extracelulares (eDNA). Las biopelículas permiten a los microorganismos protegerse frente al medio ambiente y de factores que les pueden resultar estresantes. Igualmente, favorece la interrelación entre estos microorganismos y facilita la obtención de recursos. Las biopelículas son ubicuas y desempeñan papeles muy importantes en entornos tanto naturales como antrópicos. Sin embargo, estas también son responsables del 80% de las infecciones bacterianas, que normalmente son muy difíciles de tratar (Penesyan *et al.*, 2021).

Es importante enfatizar la función de las biopelículas, ya que estas permiten a las bacterias sobrevivir en condiciones de temperatura que no son óptimas, o en presencia de compuestos tóxicos, entre otros (Dubois-Brissonnet, Trotier, y Briandet, 2016).

En la **Figura 2** se muestran los pasos principales en la formación de las biopelículas de los ECN. En primer lugar, existe una unión inicial rápida de la bacteria hacia una superficie biótica o abiótica mediada por interacciones inespecíficas primero y luego específicas. En segundo lugar, se produce la proliferación y expresión de factores de adhesión que llevan a la formación de clústeres de varias capas de células. En tercer lugar, sucede la maduración de la biopelícula, lo que resulta en una matriz dura y densa compuesta por biopolímeros. Por último, ocurre la disolución de células individuales o pequeños grupos, que se diseminan por la sangre llevando a una septicemia (Heilmann, Ziebuhr y Becker, 2018).

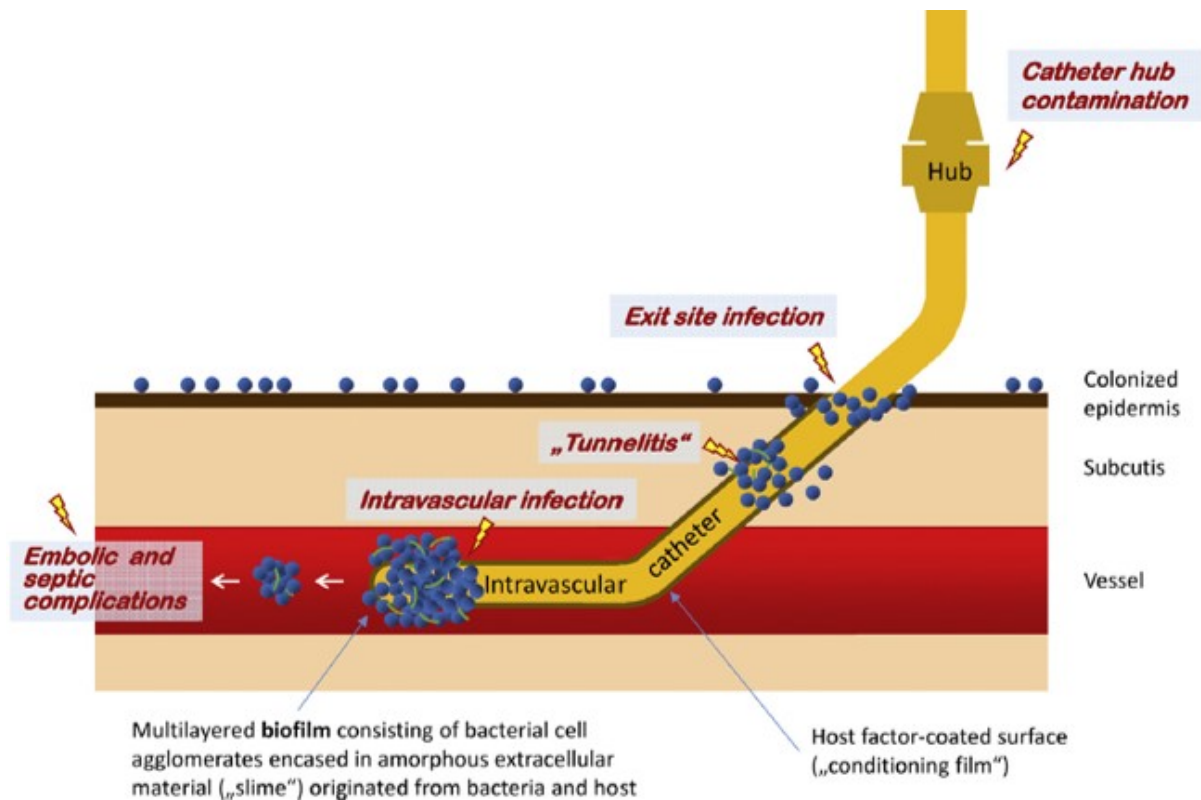


Figura 2. Pasos en la formación de biopelículas de estafilococos coagulasa negativos. Patogénesis de la formación de biopelículas e infecciones relacionadas con catéteres. Adaptada de Heilmann, Ziebuhr y Becker, 2018.

En un estudio en el que se analizaron las secuencias de ADN de 21 cepas, se encontró que el *locus ica* está relacionado con la producción de biopelículas en *S. lugdunensis*. El *loci* en que se encuentra, controla la expresión del polisacárido de adhesión intracelular (PIA o PNAG) (Constanza Muñoz, Pinilla y Navarrete, 2017). La producción del PIA está relacionado con la formación de biopelículas y, por tanto, con la evasión del sistema inmune, la resistencia de sustancias antimicrobianas y destrucción por parte de los fagocitos (Nguyen, Nguyen y Otto, 2020). Sin embargo, según Frank y colaboradores, no se ha encontrado la presencia de PIA en *S. lugdunensis* (Frank y Patel, 2008).

En cambio, Rajendran y colaboradores han descubierto un *locus comEB* relacionado con la formación de biopelículas. Existe un mecanismo dependiente de *comEB* que estimula la producción de eDNA y es independiente de lisis, por lo que la formación de biopelículas está también basada en eDNA (Rajendran *et al.*, 2015). Este eDNA se piensa que sirve de andamio en biopelículas proporcionándoles integridad estructural (Vorkapic, Pressler y Schild, 2016). El eDNA puede participar en la transferencia de genes de virulencia y/o en su reparación, además de como modulador de la respuesta inmune (Ibáñez de Aldecoa, Zafra y González-Pastor, 2017) y/o en el suministro de nutrientes (Arciola, Campoccia y Montanaro, 2018).

Asimismo, según Qian y colaboradores, tras el tratamiento de biopelículas con proteinasa K (PK) y metaperyodato de sodio (SM), estas se redujeron significativamente, por lo que tanto proteínas como polisacáridos, son las EPS más importantes de las biopelículas. Por otro lado, la unión de PK y SM tuvo una correlación positiva significativa, lo que implica que tanto proteínas como polisacáridos tienen un papel sinérgico en la estructura de las biopelículas (Qian *et al.*, 2021).

En el apartado dedicado a la virulencia, se habló del *locus agr*. Según Aubourg y colaboradores, la inactivación del regulador de respuesta AgrA (que es un componente del sistema de autoinducción *agr* y que es conocido por su papel en la regulación de la patogenicidad y la formación de biopelículas en *S. aureus*) tiene un efecto pleiotrópico en la formación de biopelículas, patogénesis y respuesta al estrés (Aubourg *et al.*, 2022). Además, el *locus agr* juega un papel importante en la regulación de factores de virulencia (como proteínas de unión al fibrinógeno, autolisinas o sistemas de secreción (Warne *et al.*, 2016)).

4.2. Composición genómica de *S. lugdunensis*

En un estudio de Heilbronner y colaboradores, se examinó la secuencia del genoma de *S. lugdunensis* de la cepa N920143 (secuencia de referencia NCBI NC_017353.1) (Heilbronner *et al.*, 2011). Previo a este artículo, solo se había publicado la secuenciación completa del genoma de *S. lugdunensis*, realizado por Tse y colaboradores, sin embargo, la información de este artículo es escasa e incompleta (Tse *et al.*, 2010).

El genoma de *S. lugdunensis* está altamente conservado y codifica gran cantidad de genes constitutivos destinados a la replicación del ADN, síntesis de ARN, biosíntesis y transporte de metabolitos, degradación de azúcares y aminoácidos, etc (Heilbronner *et al.*, 2011).

Como se mencionó antes, un elemento común entre *S. lugdunensis* y *S. aureus* es la presencia del *locus isd* (Poorinmohammad, Hamedi y Moghaddam, 2018). En ambas bacterias los *loci Isd* se encuentran en distintos cromosomas, lo que insinúa que han podido ser adquiridos de manera independiente a lo largo de la evolución. No obstante, este hecho sugiere que ambos han convergido hacia la misma conducta invasiva que no se ha visto en otros microorganismos.

Como se puede ver en la **Figura 3**, *S. lugdunensis* posee genes de virulencia putativos, además de una secuencia profago (Φ SL1). En un estudio de Argemi y colaboradores se han identificado nuevos profagos (Φ SL2, Φ SL3 y Φ SL4), los cuales pertenecen a la familia *Siphoviridae* (Argemi *et al.*, 2017b). Es relevante mencionar que la secuencia de profago más

cercana de Φ SL4 proviene de dos fagos: PH15 de *Staphylococcus epidermidis* y 187 de *S. aureus*. Esto defiende la hipótesis del intercambio de fagos entre especies.

Esta familia de virus se caracteriza por disponer de largas colas y por poseer en su interior ADN que se circulariza y replica o se integra en el genoma del huésped (King *et al.*, 2012).

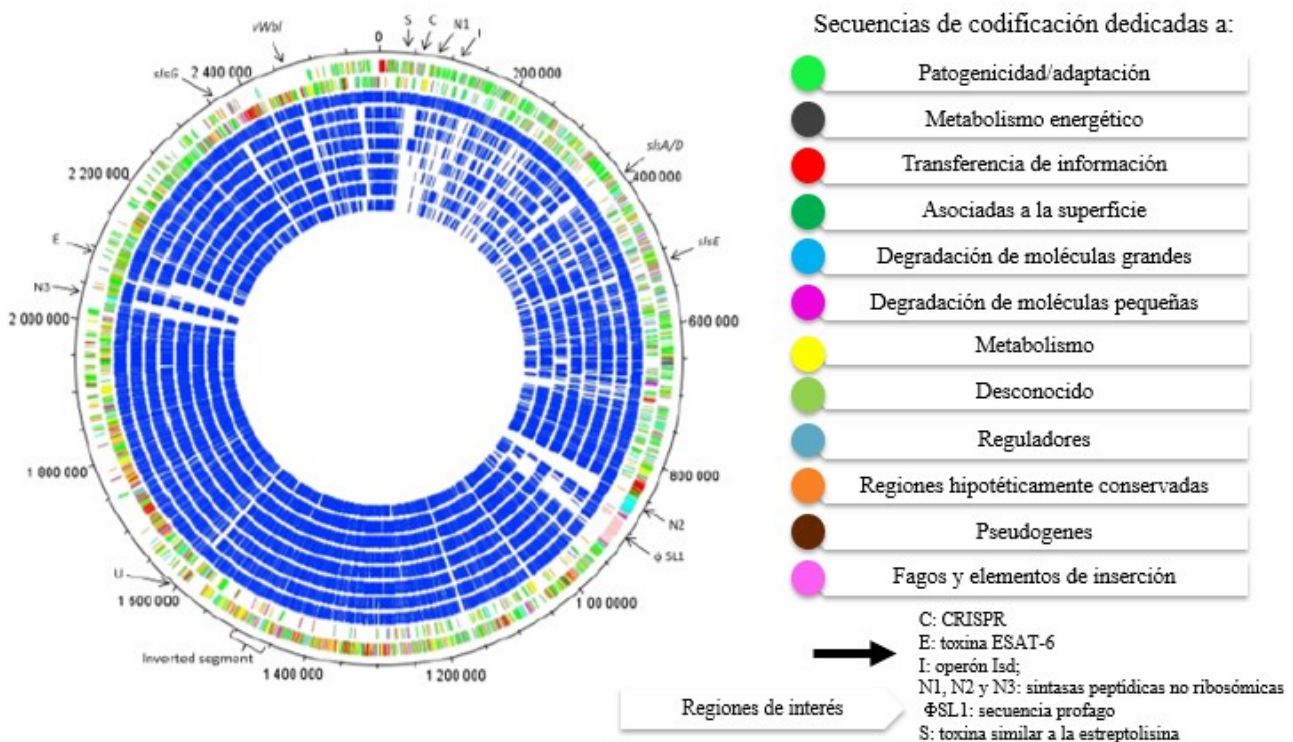


Figura 3. Diagrama circular del cromosoma de *S. lugdunensis* N920143. Modificada de Heilbronner *et al.*, 2011.

En el artículo antes mencionado, se identificaron cinco plásmidos, denominados desde pVISLISI_1 hasta pVISLISI_5. Cabe destacar que uno de ellos es un plásmido de *S. aureus* (Argemi *et al.*, 2017b). Como se mencionó anteriormente, el genoma de *S. lugdunensis* es similar al de *S. aureus*, ya que posee distintos elementos genéticos móviles (MGE) como plásmidos y profagos que provienen de esta última especie. Lebeurre y colaboradores, sugieren que la identificación de estos MGE portadores de genes de virulencia y resistencia, insinúa la existencia de posibles transferencias horizontales de genes entre *S. lugdunensis* y otras especies de estafilococos. Por otro lado, *S. lugdunensis* posee un pangenoma cerrado con un número limitado de genes, en contraste con todos los demás estafilococos estudiados hasta la fecha y con la mayoría de las bacterias comensales y patógenas de humanos (Lebeurre *et al.*, 2019).

Asimismo, se ha encontrado que *S. lugdunensis* presenta una estructura poblacional clonal. Esto se ha evidenciado en estudios de tipificación de secuencias multilocus (Chassain *et al.*, 2012; Didi *et al.*, 2014). Este hecho junto con la alta sensibilidad a los antibióticos

anteriormente mencionada puede explicarse mediante barreras a la transferencia genética horizontal (HGT).

Así, otra característica que diferencia a *S. lugdunensis* de otras especies, es la cantidad de barreras para la transferencia génica que posee. Su genoma dispone de varios operones que codifican para sistemas CRISPR/Cas, toxina-antitoxina y sistemas de modificación-restricción (M-R) (Lebeurre *et al.*, 2019):

Se han propuesto varios elementos genéticos que controlan estabilidad del genoma en bacterias. La cepa de *S. lugdunensis* N920143 (Heilbronner *et al.*, 2013) posee un sistema M-R Tipo I (SluI). Estos están muy extendidos y son fundamentales en la protección contra ácidos nucleicos extraños, ya que son enzimas con actividad metiltransferasa, endonucleasa y/o translocasa (Gao *et al.*, 2020).

El sistema T/AT es un sistema toxina-antitoxina. En este sistema, la primera proteína actúa como antitoxina y la segunda como toxina (Santamaría *et al.*, 2018). Los genes de la toxina codifican proteínas, mientras que los genes de antitoxina codifican ARN antisentido o proteínas antitoxina (Shao *et al.*, 2011). Se piensa que podrían actuar mediante la eliminación de bacterias hijas que no reciben las copias del plásmido que contiene el sistema T/AT.

En bacterias como *S. aureus* y *S. epidermidis*, los sistemas asociados a CRISPR constituyen otra barrera contra la captación de ADN extraño, particularmente ADN de plásmidos (Rossi *et al.*, 2017). En el caso de *S. lugdunensis*, el 48% de las cepas poseen un sistema CRISPR/Cas, sin embargo, se necesitan un mayor número de investigaciones con una colección más grande de cepas para comprender la capacidad de prevención de la adquisición de MGE de CRISPR/Cas (Lebeurre *et al.*, 2019).

El hecho anteriormente explicado de que *S. lugdunensis* posea un pangenoma cerrado (Argemi *et al.*, 2019) se podría explicar por las barreras contra la HGT encontradas en la bacteria. Esta información es difícil de entender desde el punto de vista evolutivo, ya que los elementos genéticos móviles facilitan la importación de genes que le otorgan resistencia a antibióticos y, por tanto, una ventaja que poseen otros estafilococos (Argemi *et al.*, 2018).

En resumen, el genoma de *S. lugdunensis* codifica para varios factores que intervienen en su supervivencia sobre la piel como las proteínas de adhesión y la capacidad para formar biopelículas. Como se ha visto, estos factores actúan como factores de virulencia una vez que se rompe la barrera de la piel. Los estudios genómicos han revelado que exhibe un perfil único en términos de plasticidad genómica, lo que explica algunas de sus características microbiológicas (Argemi *et al.*, 2019).

4.3. Aspectos clínicos y epidemiológicos

Son numerosos los artículos en los que se menciona a *S. lugdunensis* como causante de infecciones cardíacas graves, del sistema nervioso central, del tracto urinario, además de un amplio espectro de enfermedades de la piel y tejidos blandos, bacteriemias, osteomielitis, artritis e infecciones relacionadas con catéteres, entre otras (**Figura 4**). Entre los ECN, *S. lugdunensis* es una causa importante de endocarditis infecciosa. Estas se asocian con grandes vegetaciones y con destrucciones de válvulas y septos profundas, análogas a las de *S. aureus* (Flores Umanzor *et al.*, 2016).

En un estudio de Parthasarathy y colaboradores, se estima que entre el 30% y el 50% de los pacientes son portadores de *S. lugdunensis*, principalmente en el área inguinal, axilas y fosas nasales. Diferentes estudios han establecido que esta bacteria tiene una baja presencia en muestras clínicas humanas, oscilando entre el 0,5% y el 9% de las muestras positivas para ECN (Parthasarathy *et al.*, 2020).

Se estima que la incidencia de la piel y tejidos blandos por parte de *S. lugdunensis* es de 53 por cada 100.000 personas y por año. En cambio, la incidencia de las bacteriemias se ha estimado en 5,6 pacientes por cada 100.000 admisiones (Parthasarathy *et al.*, 2020).

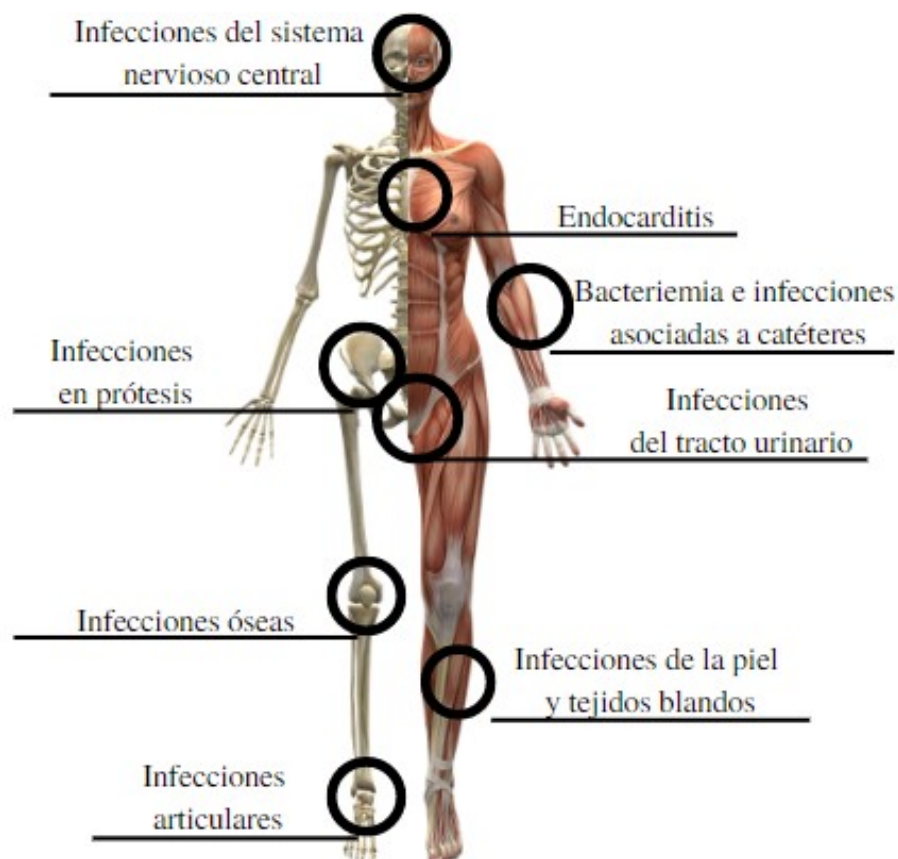


Figura 4. Distribución de las infecciones producidas por *S. lugdunensis* en el cuerpo humano. Información recopilada a partir de Lebeurre *et al.*, 2019; Verdaguer Rius, 2001; Flores Umanzor *et al.*, 2016. Elaboración propia.

4.3.1. Infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTB)

Las IPTB representan la mayoría de las infecciones producidas por *S. lugdunensis* como se ha mencionado anteriormente (Parthasarathy *et al.*, 2020).

Cabe destacar que, según Argemi y colaboradores, las comorbilidades como la diabetes, son importantes en numerosas infecciones por estafilococos (Argemi *et al.*, 2017c). Igualmente, se ha advertido una alta frecuencia de cáncer (Noguchi *et al.*, 2018). Además, la edad también influye, ya que las infecciones aparecen con mayor asiduidad en personas mayores. Por lo tanto, las personas inmunocomprometidas poseen una mayor probabilidad de quedar afectados por este microorganismo (Argemi *et al.*, 2017c).

Según Heldt Manica y colaboradores, las infecciones se hallan sobre todo en espalda y dedos (Heldt Manica y Cohen, 2017). Sin embargo, según Parthasarathy y coautores, *S. lugdunensis* se distribuye sobre todo por debajo de la cintura o en la región inguinal (Parthasarathy *et al.*, 2020; García-Malinis *et al.*, 2021). En cambio, según Böcher y colaboradores, la localización de la infección se relaciona con la edad: en los niños pequeños, se encuentra sobre todo en el oído; en los pacientes de mediana edad, en las axilas, ingle, nalgas y mamas (Böcher *et al.*, 2009); y entre las personas mayores, se producen en los dedos de las manos y los pies y en úlceras de las piernas.

4.3.2. Endocarditis

Con poca frecuencia, *S. lugdunensis* se manifiesta como una forma agresiva de endocarditis, presentando destrucción de válvulas y formando abscesos. Según Leis y colaboradores, principalmente se dan en hombres e infecta la válvula del lado izquierdo del corazón, además de formarse vegetaciones (Leis *et al.*, 2022).

La terapia con antibióticos por sí sola generalmente no es suficiente y los pacientes a menudo requieren cirugía con recambio valvular. La necesidad de cirugía es mucho mayor que la de *S. aureus* y comparable a la de *S. epidermidis*, aunque con mayores tasas de mortalidad (Argemi *et al.*, 2017c; Parthasarathy *et al.*, 2020).

En una investigación realizada por Anguera y colaboradores, en 69 casos de endocarditis infecciosa causada por *S. lugdunensis*, el 77% de los pacientes tenían complicaciones como insuficiencia cardíaca, abscesos y embolia. Sin embargo, la terapia antimicrobiana por sí sola puede ser insuficiente para el tratamiento, ya que se requiere cirugía en el 51% de los casos (Anguera *et al.*, 2005).

Por otro lado, en otro estudio realizado por Argemi y colaboradores, las endocarditis se dieron en el 25%– 50% de los casos de bacteriemia, de los cuales se requirió cirugía en el 40%-69% de los casos con una tasa de mortalidad de hasta el 39% (Argemi *et al.*, 2017c). En este estudio se ha confirmado que las muestras de *S. lugdunensis* y las infecciones deben manejarse de manera similar a las de *S. aureus*.

4.3.3. Osteomielitis, infecciones en prótesis y otros tipos de infecciones

Se ha observado la implicación de *S. lugdunensis* en enfermedades ortopédicas. Esta bacteria afecta sobre todo a articulaciones protésicas, causando infecciones en estas, aunque también a articulaciones sin prótesis y produciendo osteomielitis vertebral.

En un estudio de Amin y colaboradores (Amin *et al.*, 2021), se ha encontrado que las infecciones en articulaciones con prótesis debidas a *S. lugdunensis* tienden a ser más invasivas que otras especies coagulasa negativas, siendo similares a las de *S. aureus*. Estas cuentan con secreciones purulentas y rápida destrucción de tejido, además de necrosis (Amin *et al.*, 2021). La pluralidad de los pacientes con infecciones óseas o relacionadas, requieren una intervención quirúrgica junto con un tratamiento antibiótico.

4.3.4. Diagnóstico

El diagnóstico de un estafilococo coagulasa negativo como *S. lugdunensis* se inicia con una presentación clínica sospechosa de una infección por estafilococos. Posteriormente, se realiza un cultivo bacteriano para detectar si es coagulasa positivo o negativo (Becker, Heilmann y Peters, 2014).

Históricamente, la identificación de especies ECN no ha sido frecuente en los laboratorios clínicos. Sin embargo, la distinción entre ECN y *S. aureus* se ha logrado mediante ensayos basados en la coagulasa estafilocócica o factor de aglutinación. *S. lugdunensis* carece de coagulasa libre, pero el 65% de los aislamientos, presenta una forma unida a membrana, por lo que a menudo se confunde con *S. aureus* (Taha, Stegger y Söderquist, 2019; Aties López *et al.*, 2020).

S. lugdunensis es positivo para la actividad ornitina descarboxilasa y pirridonil- arilamidasa en más del 90% de los aislamientos y, de estas pruebas, se pueden obtener resultados en unas ocho horas. Asimismo, las pruebas basadas en ácidos nucleicos, incluida la PCR en tiempo real para genes específicos conservados como *gyrA*, *gap*, *sodA*, o ADN ribosómico 16S o 23S, poseen una mayor tasa de identificación para la bacteria. Adicionalmente, la implementación de métodos proteómicos, como la espectrometría de masas MALDI-TOF MS

(desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo), en laboratorios clínicos de rutina ha permitido una identificación rentable y fiable (Argemí *et al.*, 2017d). Además, se reduce el tiempo de espera, ya que se pueden obtener resultados en menos de una hora (Hou, Chiang-Ni y Teng, 2019). Desde el comienzo del uso MALDI-TOF MS en 2014 para la identificación de esta especie, ha aumentado la detección de esta en múltiples estudios, sobre todo en el caso de infecciones del tracto urinario (Chiu *et al.*, 2020).

Las modalidades de imagen también han demostrado ser efectivas en el diagnóstico, especialmente el uso combinado de fluorodesoxiglucosa (FDG) con la tomografía de emisión de positrones (PET). Esta es una modalidad de imagen eficaz para detectar metástasis en huesos y médula ósea (García Colmenero *et al.*, 2018).

El manejo de infecciones producidas por *S. lugdunensis* requiere su identificación a nivel de especie, un proceso que recientemente se ha vuelto más eficiente debido a la implementación de MALDI-TOF MS en laboratorios clínicos (Parthasarathy *et al.*, 2020).

4.4. Un nuevo péptido antibiótico: lugdunina

En el estudio de Zipperer y colaboradores (Zipperer *et al.*, 2016), se muestra que las cepas nasales de *S. lugdunensis* producen lugdunina, un nuevo péptido antibiótico cíclico que contiene tiazolidina. Un aspecto interesante es que este compuesto inhibe la colonización nasal por *S. aureus*, y, además, es bactericida contra los principales patógenos, es eficaz en modelos animales y no es frecuente que aparezcan resistencias (Zipperer *et al.*, 2016).

El descubrimiento de la lugdunina se realizó mediante resonancia magnética nuclear, ionización por electroespray y el método avanzado de Marfey. Estos análisis revelaron un péptido cíclico (**Figura 5**) que comprende un heterociclo de tiazolidina y cinco residuos de aminoácidos (d-valina, l-triptófano, d-leucina, l-valina y d-valina) (Sontisiri, 2019). Estos aminoácidos alternan las configuraciones D- y L- (Maglangit, Yu y Deng, 2021).

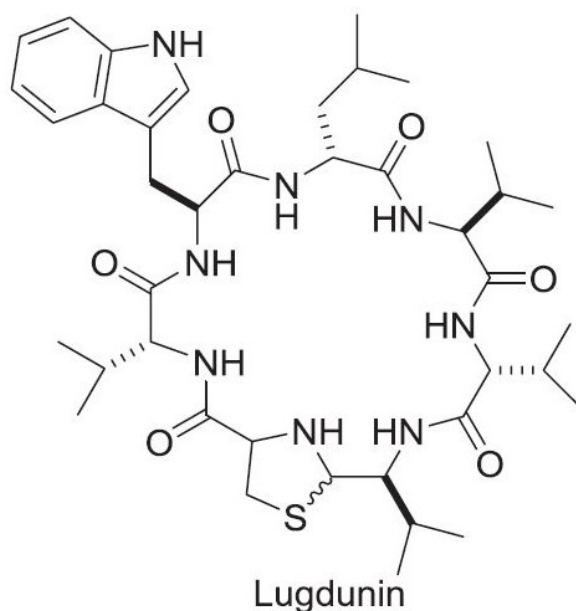


Figura 5. Estructura de la lugdunina. Comprende un heterociclo de tiazolidina y cinco residuos de aminoácidos. Obtenida de Wu, 2017.

La lugdunina actúa igualando el gradiente de pH de las membranas de las vesículas, manteniendo así la integridad de las membranas, lo que demuestra que el modo de acción es la translocación de protones a través de esta (Schilling *et al.*, 2019). Los fibupéptidos como el cicloheptapéptido lugdunina, son capaces de transportar partículas cargadas electrónicamente a través de la membrana y, por tanto, desintegrar el potencial de membrana, matando a las bacterias (Maglangit *et al.*, 2021).

Para investigar si la presencia de *S. lugdunensis* en la nariz humana puede prevenir la colonización por *S. aureus*, se examinaron hisopos nasales de 187 pacientes hospitalizados para la colonización por *S. lugdunensis*, *S. aureus* o la combinación de ambos. Los análisis estadísticos demostraron que la tasa de reducción de detección de *S. aureus* en presencia de *S. lugdunensis* fue significativa, indicando que existe una interferencia que impide la presencia simultánea de *S. aureus* y *S. lugdunensis* en las fosas nasales humanas. Esto proporciona una evidencia de que *S. lugdunensis* previene la colonización nasal por *S. aureus* mediante la modulación de los mecanismos de defensa del huésped o eliminando al patógeno (Bitschar *et al.*, 2019). En consecuencia, utilizar lugdunina o un comensal productor de esta podría convertirse en una estrategia para prevenir la colonización e infección debida a *S. aureus*.

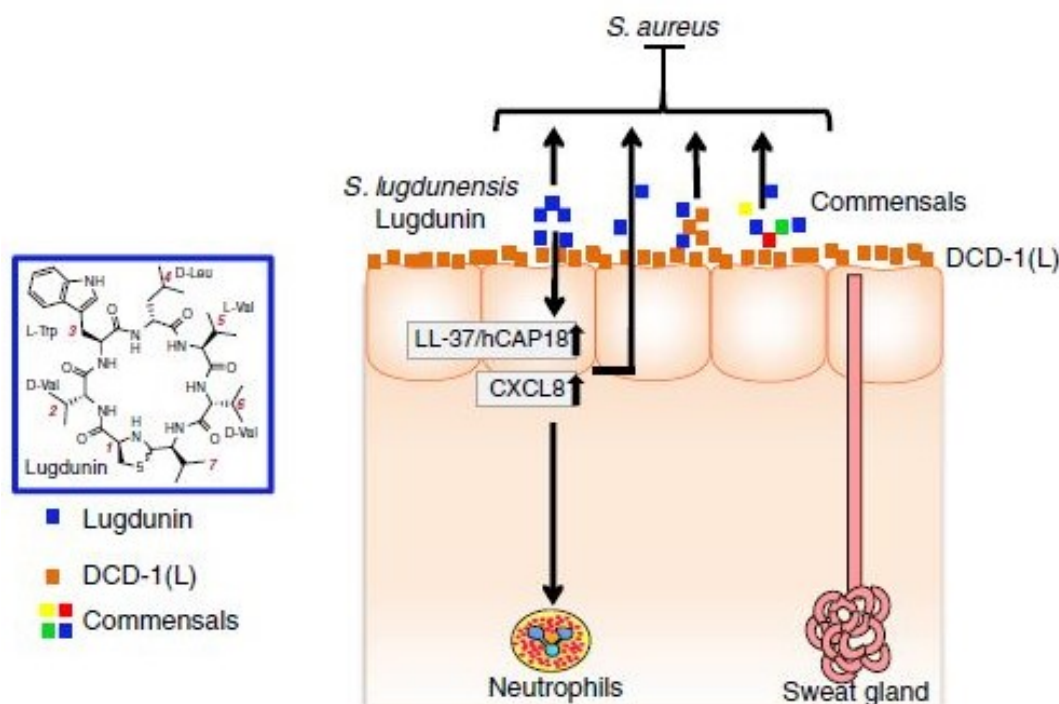


Figura 6. Modelo propuesto de protección de la piel mediada por la lugdunina. La lugdunina actúa en diferentes niveles para proteger al huésped contra la infección cutánea por *S. aureus*: puede directamente inhibir y eliminar a *S. aureus*, puede cooperar con péptidos antimicrobianos derivados del huésped (AMP) como hCAP18/LL-37 y péptidos derivados de dermicidina (DCD-1(L)) para eliminar a *S. aureus* y, además, la lugdunina induce una respuesta inmunitaria innata de la piel, que conduce al reclutamiento de células inmunitarias fagocíticas. Obtenida de Bitschar *et al.*, 2019.

Según Bitschar y colaboradores, la lugdunina induce la expresión de péptidos antimicrobianos (AMP) y quimiocinas proinflamatorias en queratinocitos humanos (Figura 6), que resulta en el reclutamiento de neutrófilos y monocitos (Bitschar *et al.*, 2019). Los resultados indican que la lugdunina es una sustancia multifuncional que protege al huésped por sus actividades antibacterianas directas, al sensibilizar las células epiteliales para aumentar la defensa, resultando en una protección eficaz contra la colonización de *S. aureus*.

Por lo tanto, la lugdunina puede actuar sinérgicamente con otras sustancias antimicrobianas incrementando la muerte bacteriana. Esto es importante, ya que los comensales rara vez expresan bacteriocinas, pero la expresión de estas se produce en condiciones específicas del hábitat, normalmente asociadas a estrés (Sauer, 2019).

4.5. Resistencia a los antibióticos en *S. lugdunensis*

S. lugdunensis se caracteriza por su susceptibilidad antimicrobiana inusual, ya que en general, sigue siendo sensible a la mayoría de antimicrobianos. Esto permanece sin explicación en comparación con otros ECN, que han mostrado una tasa muy alta de resistencia (Figura 7).

Teniendo en cuenta que *S. lugdunensis* muestra un pangenoma cerrado, y que posee un número muy limitado de genes, esta característica podría explicar la susceptibilidad antimicrobiana bien conservada, ya que rara vez adquiere genes de resistencia. Esta observación puede depender de la presencia de las barreras para la transferencia genética horizontal en esta especie antes mencionadas (Argemi *et al.*, 2019).

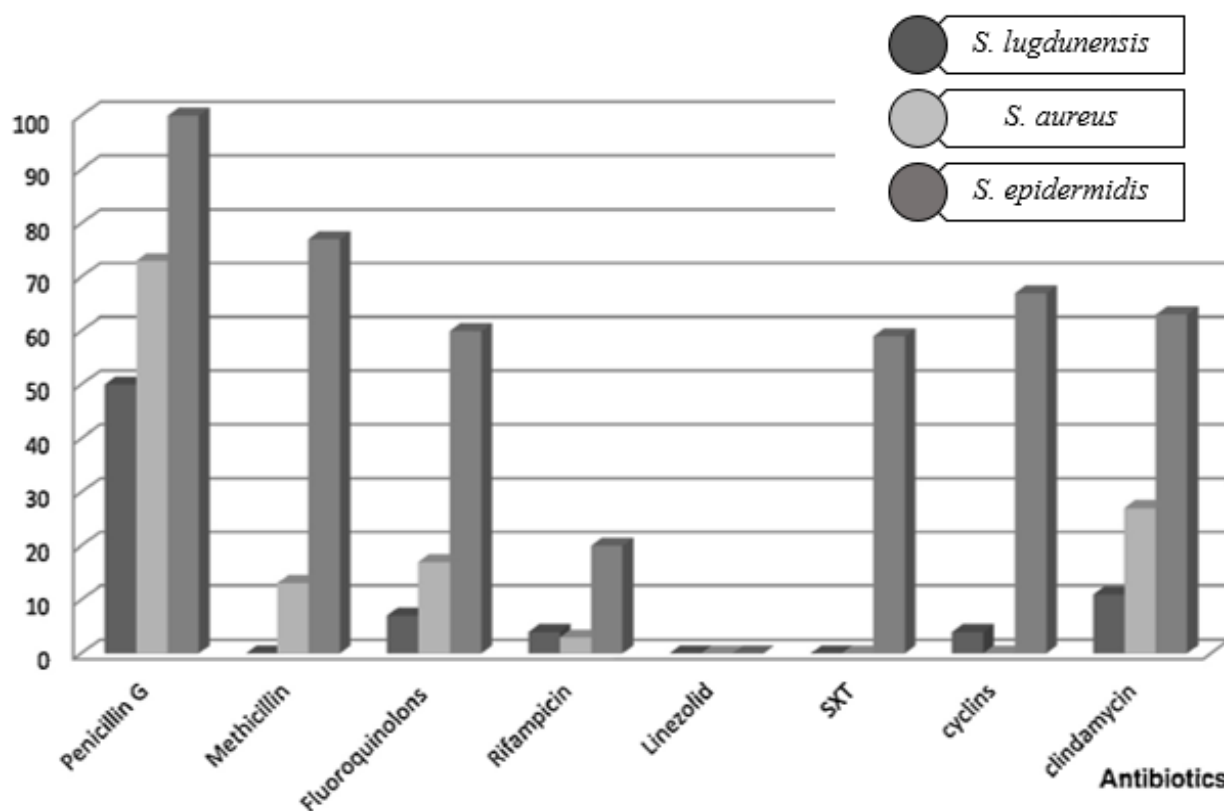


Figura 7. Resistencia a distintos antibióticos de cepas de *S. lugdunensis*, *S. aureus* y *S. epidermidis*. Como puede observarse, la resistencia a los antibióticos de *S. lugdunensis* sigue siendo menor que la de otras especies ECN. Modificada de Lourtet-Hascoët *et al.*, 2016.

Como ya se ha comentado, las infecciones por *S. lugdunensis* en humanos presentan un rango muy amplio: desde colonizaciones inofensivas de la piel, hasta infecciones invasivas mortales como la endocarditis y la bacteriemia. En las primeras etapas de estudio de *S. lugdunensis*, en general, los aislados analizados presentaban sensibilidad a una amplia gama de antimicrobianos (**Figura 7**), como cefazolina, daptomicina, oxacilina y tetraciclina.

Los betalactámicos, como la oxacilina, nafcilina y meticilina se suelen prescribir para tratar infecciones por estafilococos en hospitales, sin embargo, desde hace unos años, *S. lugdunensis* presenta resistencia a la oxacilina (ORSL) en diferentes zonas del mundo y, principalmente, en Taiwán (Kao *et al.*, 2022). También, se han observado resistencias a otros tipos de antibióticos, como pueden ser la eritromicina y la clindamicina (McHardy *et al.* 2016). La resistencia a la

meticilina se informó por primera vez en el año 2003 y se ha encontrado cada vez más, sobre todo en Oriente, tanto en el ambiente hospitalario como en comunidad (Liu *et al.*, 2019).

En cuanto la resistencia a la penicilina, esta varía ampliamente (15-87% en todo el mundo). En el estudio de Taha y colaboradores, de los 540 aislados clínicos analizados, el 74,6% fueron sensibles a la penicilina G (Taha *et al.*, 2019). Se ha notificado que la resistencia a la penicilina de *S. lugdunensis* es baja (15,5% y 20%) en Suecia y Dinamarca, pero mayor en EE. UU. (45%) y Taiwán (87%). El primer caso que se informó de resistencia a penicilina en *S. lugdunensis* fue en 2009 en Turquía (Veliev y Nakipoğlu, 2022). Además, la resistencia a la eritromicina y la clindamicina es en general muy baja. Sin embargo, Taiwán es la excepción, donde se han descrito niveles de resistencia de entre 17 al 25% (Taha *et al.*, 2019).

Distintos artículos indican el desarrollo de resistencia a estreptomicina, eritromicina, ceftazidima, gentamicina, ampicilina, claritromicina, clindamicina, penicilina (Ravaioli *et al.*, 2020) e incluso a rifampicina y ciprofloxacina (Argemi *et al.*, 2017d; Taha *et al.*, 2019).

Asimismo, en un estudio de Noh y colaboradores, la mayoría de las cepas de *S. lugdunensis* fueron sensibles a los betalactámicos (Noh *et al.*, 2019). Sin embargo, la incidencia de las infecciones provocadas por *S. lugdunensis* puede ser inferior a la real, ya que algunos laboratorios no identifican rutinariamente a los ECN.

El primer tratamiento antimicrobiano recetado para infecciones de piel y tejidos blandos es la isoxazolil penicilina, entre las que se encuentra, entre otras, la oxacilina. La penicilina G es un antibiótico de espectro reducido que tiene una farmacocinética ventajosa, así como valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) tres veces menores que la de la oxacilina (Taha *et al.*, 2019). La oxacilina suele emplearse como tratamiento contra infecciones producidas por la bacteria, ya que *S. lugdunensis* es sensible (Kao *et al.*, 2021) a la oxacilina *in vitro*, sin embargo, en pacientes este tratamiento suele fracasar. Innecesariamente las dosis altas de antibióticos no solo pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios en pacientes, sino que también podría tener efectos adversos. Sin embargo, esta especie tiene el potencial de volverse cada vez más resistente, mediante la adquisición del gen *blaZ* que codifica la producción de penicilinasas, pero también podría adquirir otros mecanismos de resistencia similares.

En cuanto a los otros genes de resistencia en los dos aislados multirresistentes, los análisis han revelado una integración cromosómica de *blaZ*, mientras que otros genes como *tet(K)* (que aporta resistencia a la tetraciclina), *erm(C)* (resistencia a los macrólidos) y *mecA* (aporta

resistencia a la meticilina y a otros antibióticos similares) se han encontrado en plásmidos, previamente hallados en cepas, tanto de *S. aureus* como de *S. epidermidis* (Taha *et al.*, 2019).

4.6. Mecanismos de adquisición de hierro

El hierro es crucial como cofactor o grupo prostético para procesos del metabolismo central de muchas bacterias. Durante una infección invasiva, la disponibilidad de hierro está limitada por el hospedador (Heilbronner y Foster, 2020). Para causar enfermedades sistémicas graves, *S. lugdunensis* necesita superar varios desafíos, entre los que se encuentra la accesibilidad a los nutrientes. El hierro es un componente crítico para el crecimiento bacteriano, pero es retenido en humanos debido a su insolubilidad. Esto le ha llevado a *S. lugdunensis* a desarrollar mecanismos para acceder al hierro del grupo hemo (Zapotoczna *et al.*, 2012).

Los patógenos pueden implementar una variedad de mecanismos para adquirir hierro del huésped, lo que puede implicar la extracción de hierro tanto de fuentes como el grupo hemo o distintas a este para proliferar cuando se enfrentan a un sistema inmunitario intacto (Flanagan *et al.*, 2022). *S. lugdunensis* es único entre los ECN, ya que codifica un sistema Isd funcional y utiliza esta vía de captación del grupo hemo de alta afinidad para crecer a concentraciones de hierro bajas (Aubourg *et al.*, 2020). Por otro lado, *S. lugdunensis* utiliza un transportador del tipo de factor de acoplamiento de energía (ECF) de alta afinidad denominado Lha para extraer el grupo hemo de diversas hemoproteínas del huésped (Jochim *et al.*, 2020).

4.6.1. Adquisición del grupo hemo

S. lugdunensis posee un *locus* que codifica proteínas de superficie reguladas por hierro (Isd). Se ha sugerido que la presencia de Isd podría explicar el aumento del potencial de virulencia de *S. lugdunensis* (Heilbronner y Foster, 2020). Las proteínas Isd de *S. lugdunensis* comparten estructuras y funciones con los receptores Isd de *S. aureus*. La transcripción del *locus isd* en *S. lugdunensis* está regulado por el represor dependiente de hierro Fur. De hecho, Fur se encuentra corriente arriba de los codones de inicio de los genes *isdB*, *isdC* e *isdJ*. Curiosamente, el *locus isd* está duplicado en *S. lugdunensis* lo que puede aumentar los niveles de transcripción de los genes *isd* (Zapotoczna *et al.*, 2012).

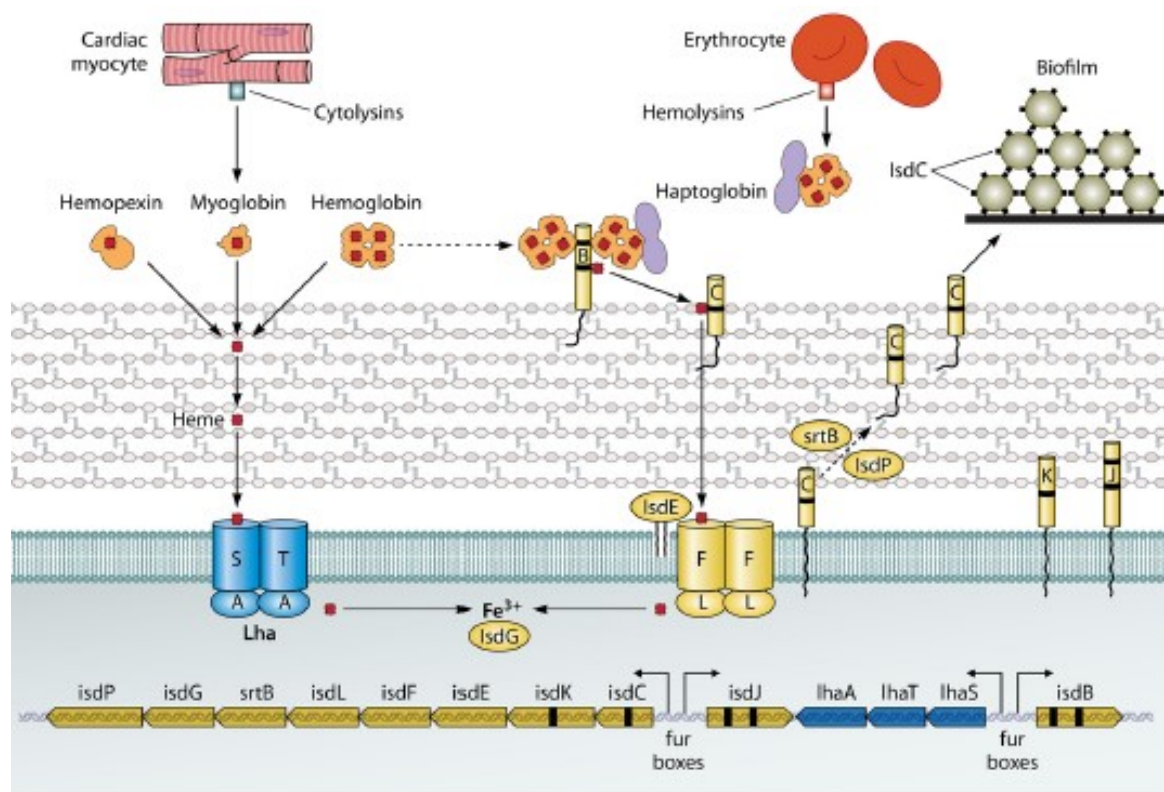


Figura 8. Adquisición del hierro del grupo hemo. En la parte inferior se muestra la organización genética del *locus isd* de *S. lugdunensis*. Las ubicaciones de las cajas *fur* y las direcciones de la transcripción después de la inducción por la limitación de hierro se muestran con flechas. La parte superior muestra la membrana celular y las ubicaciones de las proteínas Isd (lado derecho) y las proteínas Lha (lado izquierdo). Las hemoproteínas se muestran con sus moléculas de hemo unidas (rectángulos rojos), incluidos cuatro en hemoglobina y uno en mioglobina y hemopexina. La mioglobina y la hemoglobina se liberan de los miocitos y los eritrocitos, respectivamente, por la acción de toxinas citolíticas. Los guiones negros en genes y proteínas indican dominios NEAT. Se muestra el paso del grupo hemo a través de la pared celular y la membrana, junto con la liberación de Fe^{3+} por la hemo oxigenasa intracelular. Las proteínas IsdC también promueven la formación de biopelículas. Obtenida de Heilbronner y Foster, 2020.

El modelo para la captura del grupo hemo y su transporte a través de la envoltura celular hasta el citoplasma puede observarse en la **Figura 8**. IsdB es una proteína anclada a sortasa A ubicada en la parte de la pared celular que está expuesta a la superficie celular. IsdB posee dos motivos NEAT. NEAT1 se une a la hemoglobina y a complejos de hemoglobina-haptoglobina, mientras que NEAT2 se une al grupo hemo. El grupo hemo se transfiere desde IsdB NEAT2 a IsdC. Para que IsdC se ancle al peptidoglucano por la sortasa B, se requiere la autolisina IsdP para escindir el peptidoglucano. Esto expone un grupo amino en el peptidoglucano para el enlace de IsdC promovido por SrtB (Heilbronner y Foster, 2020).

Se ha descubierto que existen tres genes que codifican para un transportador ECF (Aubourg *et al.*, 2021) y promueven la adquisición del grupo hemo de *S. lugdunensis* (*lhaSTA*). Estos se encuentran dentro del *locus isd*. Este sistema actúa como un segundo método de absorción del grupo hemo que permite que las bacterias lo liberen directamente de diversas hemoproteínas,

incluyendo hemoglobina, mioglobina y hemopexina (**Figura 8**). La habilidad de LhaSTA para aceptar el grupo hemo no depende de la interacción con las hemoproteínas, sino que se atribuye a la alta afinidad de los transportadores ECF por sus ligandos, lo que permite la extracción dependiente de difusión (Heilbronner y Foster, 2020).

En el estudio de Missineo y colaboradores, se ha encontrado que las proteínas expresadas por el *locus isd* están involucradas en el desarrollo de biopelículas, concretamente, la proteína IsdC (Missineo *et al.*, 2014) (**Figura 8**). La adquisición de hierro se ha descrito como un factor importante para la virulencia de *S. aureus* y *S. lugdunensis*. Aubourg y colaboradores, confirman que la mayor capacidad de *S. lugdunensis* para formar biopelículas en condiciones de restricción de hierro se asocia con la inducción de proteínas Isd (Aubourg *et al.*, 2020).

4.6.2. Otras vías de obtención de hierro

A pesar de no sintetizar sideróforos, *S. lugdunensis* puede usurpar xenosideróforos. De hecho, *S. lugdunensis* puede utilizar sideróforos de tipo hidroxamato, como la aerobactina producida por *Escherichia coli* y sideróforos de policarboxilato como SA y SB, sintetizados por *S. aureus*. *S. lugdunensis* también puede utilizar hormonas relacionadas con el estrés, como las catecolaminas. Estas pueden interactuar con la glicoproteína holotransferrina del huésped y liberar el hierro unido haciéndolo disponible para la bacteria. El mecanismo por el cual esto ocurre implica la unión directa de catecoles como la norepinefrina a la holotransferrina y la subsiguiente reducción del hierro unido a transferrina al estado de Fe²⁺ que se une débilmente a la glicoproteína del huésped (Flannagan *et al.*, 2022).

Asimismo, la presencia de *S. aureus* mejora el crecimiento de *S. lugdunensis* en condiciones limitantes de hierro de forma dependiente de estafiloferrina (Heilbronner y Foster, 2020). Que *S. lugdunensis* no pueda producir sideróforos también podría hacer que esta bacteria sea más dependiente de otros transportadores de metales independientes de sideróforos como FeoAB. La función de los transportadores Feo es transferir hierro ferroso dentro de la bacteria (Flannagan *et al.*, 2022).

En resumen, los sistemas de adquisición de hierro de *S. lugdunensis* deben trabajar de manera concertada para proporcionar suficiente hierro que apoye el crecimiento de la bacteria (Flannagan *et al.*, 2022).

5. Conclusiones

1. *S. lugdunensis* es un comensal de la piel que produce gran cantidad de toxinas, hemolisinas, cápsula y proteínas ancladas a su superficie, además de utilizar otras estrategias que le permiten ser una de las especies más virulentas entre los estafilococos coagulasa negativos.
2. Los estudios genómicos han revelado que *S. lugdunensis* exhibe un perfil único en términos de plasticidad genómica, lo que explica algunas de sus características microbiológicas.
3. La lugdunina es un péptido antibiótico cíclico que contiene tiazolidina. Le ofrece al huésped tres niveles de protección: puede inhibir directamente y eliminar a *S. aureus*, puede trabajar sinérgicamente con los péptidos antimicrobianos producidos naturalmente por el huésped y puede inducir una respuesta inmune dentro de la piel.
4. *S. lugdunensis* es sensible a la mayoría de los agentes antimicrobianos. Sin embargo, ha ido obteniendo resistencias por la adquisición del gen *blaZ* y otros mecanismos similares de resistencia adquirida. Por lo tanto, la aparición de cepas clínicas de *S. lugdunensis* resistentes en distintas partes del mundo podría poner en peligro la eficacia de los antibióticos.
5. *S. lugdunensis* es capaz de causar infecciones en prótesis, miocardio, producir biopelículas, adquirir hierro del huésped y, al mismo tiempo, adquirir plásmidos, profagos, y elementos genéticos móviles. Por esta razón, su extraña susceptibilidad antimicrobiana está cada vez más en duda y se relaciona cada vez más con infecciones de gran importancia clínica. En definitiva, es una especie que debe ser vigilada debido a su creciente potencial patogénico.

Conclusions

1. *S. lugdunensis* is a skin commensal that produces large amounts of toxins, haemolysins, capsule, and proteins anchored to its surface, in addition to using other strategies that allow it to be one of the most virulent species among coagulase-negative staphylococci.
2. Genomic studies have revealed that *S. lugdunensis* exhibits a unique profile in terms of genomic plasticity, which explains some of its microbiological characteristics.
3. Lugdunin is a thiazolidine-containing cyclic peptide antibiotic. It offers the host three levels of protection: it can directly inhibit and eliminate *S. aureus*, it can work synergistically with antimicrobial peptides naturally produced by the host, and it can induce an immune response within the skin.
4. *S. lugdunensis* is susceptible to most antimicrobial agents. However, it has obtained resistance due to the acquisition of the *blaZ* gene, and other similar mechanisms of acquired resistance. Therefore, the emergence of resistant clinical strains of *S. lugdunensis* in different parts of the world could compromise the efficiency of antibiotics.
5. *S. lugdunensis* can cause infections in prostheses, myocardium, it is capable of producing biofilms, obtaining iron from the host and, at the same time, acquiring plasmids, prophages, and mobile genetic elements. For this reason, its rare antimicrobial susceptibility is growingly in doubt and is increasingly associated with infections of great clinical importance. In conclusion, it is a species that must be observed due to its growing pathogenic potential.

6. Bibliografía

- Almazán Alonso, C., Amores Antequera, C., Cantudo Muñoz, P., Moya Martín, C., & Gómez Fernández, L.** (2013). *Staphylococcus lugdunensis*: características clínicas, microbiológicas, y sensibilidad antibiótica de 27 casos. *Revista del Laboratorio Clínico*, 6(1), 26-31.
- Amin, S. J., Patel, R. M., Gutowski, C. J., & Kim, T. W. B.** (2021). Outcomes after antibiotic megaspacer implantation in patients with severe chronic periprosthetic infections. *Journal of Orthopaedic Research*, 39(2).
- Anguera, I., Del Río, A., Miró, J. M., Martínez-Lacasa, X., Marco, F., et al.** (2005). *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart (British Cardiac Society)*, 91(2).
- Arciola, C. R., Campoccia, D., & Montanaro, L.** (2018). Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nature Reviews Microbiology*, 16, 397–409.
- Argemi, X., Hansmann, Y., Riegel, P., & Prévost, G.** (2017d). Is *Staphylococcus lugdunensis* Significant in Clinical Samples? *Journal of Clinical Microbiology*, 55(11), 3167 – 3174.
- Argemi, X., Martin, V., Loux, V., Dahyot, S., Lebeurre, J., et al.** (2017b). Whole-Genome Sequencing of Seven Strains of *Staphylococcus lugdunensis* Allows Identification of Mobile Genetic Elements. *Genome Biology and Evolution*, 9(5), 1183–1189.
- Argemi, X., Prévost, G., Riegel, P., Keller, D., Meyer, N., et al.** (2017a). VISLISI trial, a prospective clinical study allowing identification of a new metalloprotease and putative virulence factor from *Staphylococcus lugdunensis*. *Clinical Microbiology and Infection*. 23(5), 334.e1–334.e8.
- Argemi, X., Matelska, D., Ginalski, C., Riegel, P., Hansmann, Y., et al.** (2018). Comparative genomic analysis of *Staphylococcus lugdunensis* shows a closed pan-genome and multiple barriers to horizontal gene transfer. *BMC Genomics*, 19(621).
- Argemi, X., Hansmann, Y., Prola, K., & Prévost, G.** (2019). Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1215.
- Argemi, X., Prévost, G., Riegel, P., Provot, C., Badel-Berchoux, S., et al.** (2017c). Kinetics of biofilm formation by *Staphylococcus lugdunensis* strains in bone and joint infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 88(4), 298-304.
- Askar, M., Bloch, B. & Bayston, R.** (2018). Small-colony variant of *Staphylococcus lugdunensis* in prosthetic joint infection. *Arthroplasty Today*. 4, 257-260.
- Aties López, L., Moya Jústiz, G., Antúnez Coca, J., & Milá Pascual, M.** (2020). Significación clínica y aspectos microbiológicos para el diagnóstico de pacientes con *Staphylococcus lugdunensis*. *Medisan*, 24(2), 303-311. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368463016013>
- Aubourg, M., Dhalluin, A., Gravey, F., Pottier, M., Thomy, N., et al.** (2020). Phenotypic and proteomic approaches of the response to iron-limited condition in *Staphylococcus lugdunensis*. *BMC Microbiology*, 20(1), 328.
- Aubourg, M., Gravey, F., Dhalluin, A., & Giard, J-C.** (2021). Identification of the iron-limitation stimulon in *Staphylococcus lugdunensis*. *Archives of Microbiology*, 203(6), 3687-3694.
- Aubourg, M., Pottier, M., Léon, A., Bernay, B., Dhalluin, A., et al.** (2022). Inactivation of the Response Regulator AgrA Has a Pleiotropic Effect on Biofilm Formation, Pathogenesis and Stress Response in *Staphylococcus lugdunensis*. *Microbiology Spectrum*, 10(1).
- Becker, K., Heilmann, C., & Peters, G.** (2014). Coagulase-Negative Staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(4), 870 - 926.
- Bitschar, K., Sauer, B., Focken, J., Dehmer, H., Moos, S., et al.** (2019). Lugdunin amplifies innate immune responses in the skin in synergy with host- and microbiota-derived factors. *Nature Communications*, 10, 2730.
- Böcher, S., Tønning, B., Skov, R. L., & Prag, J.** (2009). *Staphylococcus lugdunensis*, a Common Cause of Skin and Soft Tissue Infections in the Community. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(4), 946 - 950.
- Cercenado, E.** (2009). *Staphylococcus lugdunensis*: Un Estafilococo Coagulasa negativo diferente de los demás. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(3), 139–142.
- Chassain, B., Lemée, L., Didi, J., Thiberge, J. M., Brisse, S., et al.** (2012). Multilocus Sequence Typing Analysis of *Staphylococcus lugdunensis* Implies a Clonal Population Structure. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(9), 3003–3009.
- Chiu, K. H. Y., Lam, R. P. K., Chan, E., Lau, S. K. P., & Woo, P. C. Y.** (2020). Emergence of *Staphylococcus lugdunensis* as a Cause of Urinary Tract Infection: Results of the Routine Use of MALDI-TOF MS. *Microorganisms*, 8(3), 381.

- Constanza Muñoz, L., Pinilla, G., & Navarrete, J. (2017). Biopelícula en *Staphylococcus* spp.: estructura, genética y control. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37 (1), 18-29. <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2017/ei171e.pdf>
- Didi, J., Lemée, L., Gibert, L., Pons, J. L., & Pestel-Caron, M. (2014). Multi-Virulence-Locus Sequence Typing of *Staphylococcus lugdunensis* Generates Results Consistent with a Clonal Population Structure and Is Reliable for Epidemiological Typing. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(10), 3624–3632.
- Dubois-Brissonnet, F., Trotier, E., & Briandet, R. (2016). The Biofilm Lifestyle Involves an Increase in Bacterial Membrane Saturated Fatty Acids. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1673.
- Fariña, N., Carpinelli, L., Samudio, M., Guillén, R., Laspina, F., *et al.* (2013) *Staphylococcus* coagulasa-negativa clínicamente significativos. Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Revista chilena de infectología*, 30(5), 480-488.
- Fernández Fernández, R. (2018). *Staphylococcus lugdunensis: Fenotipos y Genotipos de resistencia a antibióticos, producción y caracterización de sustancias antimicrobianas*. (Trabajo fin de máster, Universidad de La Rioja). <https://zaguan.unizar.es/record/76309/files/TAZ-TFM-2018-221.pdf>.
- Flanagan, R. S., Brozyna, J. R., Kumar, B., Adolf, L. A., Power, J. J., *et al.* (2022). *In vivo* growth of *Staphylococcus lugdunensis* is facilitated by the concerted function of heme and non-heme iron acquisition mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*.
- Flores Umanzor, E. J., San Antonio, R., Jimenez Britez, G. J., & Caldentey, G. (2016). *Staphylococcus lugdunensis*: an unusual and aggressive cause of infective endocarditis. *BJM Case Reports*.
- Frank, K. L., & Patel, R. (2008). Poly-N-Acetylglucosamine Is Not a Major Component of the Extracellular Matrix in Biofilms Formed by icaADBC-Positive *Staphylococcus lugdunensis* Isolates. *American Society for Microbiology*, 75(10), 4728 - 4742.
- Frenay, J., Brun, Y., Bes, M., Meugnier, H., Grimont, F., *et al.* (1988). *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus Schleiferi* sp. nov., two species from human clinical specimens. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 38(2), 168–172.
- Gao, Y., Cao, D., Zhu, J., Feng, H., Luo, X., *et al.* (2020). Structural insights into assembly, operation, and inhibition of a type I restriction–modification system. *Nature Microbiology*, 5, 1107–1118.
- García Colmenero, L., Martín-Ezquerro, G., Sánchez-Schmidt, J. M., Segura, S., & Pujol, R. M. (2018). The role of *Staphylococcus lugdunensis* in skin and soft tissue infections. *European Journal of Dermatology*, 28(4), 551–553.
- García-Malinis, A. J., Milagro, A., Torres Sopena, L., & Gilaberte, Y. (2021). *Staphylococcus lugdunensis* Skin Infection: Report of 16 Cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 112(2), 261-265.
- Heilbronner, S., Holden, M. T. G., van Tonder, A., Geoghegan, J. A., Foster, T.J., *et al.* (2011). Genome sequence of *Staphylococcus lugdunensis* N920143 allows identification of putative colonization and virulence factors. *FEMS Microbiology Letters*, 322(1), 60-67.
- Heilbronner, S., Hanses, F., Monk, I. R., Speziale, P., & Foster, T. J. (2013). Sortase A promotes virulence in experimental *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis. *Microbiology*, 159, 2141-2152.
- Heilbronner, S., & Foster, T. J. (2020). *Staphylococcus lugdunensis*: A skin commensal with invasive pathogenic potential. *American Society for Microbiology*, 34(2)
- Heilbronner, S. (2021). *Staphylococcus lugdunensis*. *Trends in Microbiology*, 29(12), 1143–1145.
- Heilmann, C., Ziebuhr, W., & Becker, K. (2018). Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clinical Microbiology and Infection*, 25(9), 1071-1080.
- Heldt Manica, L.A., & Cohen, P.R. (2017). *Staphylococcus lugdunensis* Infections of the Skin and Soft Tissue: A Case Series and Review. *Dermatologic Therapy*, 7(4), 555–562.
- Hou, T-Y., Chiang-Ni, C., & Teng, S-H. (2019). Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(2), 404-414.
- Huck, V., Schneider, M. F., Gorzelanny, C., & Schneider, S. W. (2014). The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology. *Thrombosis and Haemostasis*, 111(4), 598-609.
- Ibáñez de Aldecoa, A. L., Zafra, O., & González-Pastor, J. E. (2017). Mechanisms and Regulation of Extracellular DNA Release and Its Biological Roles in Microbial Communities. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1390.
- Jochim, A., Adolf, L., Belikova, D., Schilling, N. A., Setyawati, I., *et al.* (2020). An ECF-type transporter scavenges heme to overcome iron-limitation in *Staphylococcus lugdunensis*. *eLife*, 9.
- Kao, C. Y., Lu, J. J., Lin, L. C., Lin, H. C., & Chang, S. C. (2021). Phylogenetic Distribution of CRISPR-Cas Systems in *Staphylococcus lugdunensis*. *Microbioloy Spectrum*, 9(3).

- Kao, C.-Y., Wu, H.-H., Chang, S.-C., Lin, L.-C., Liu, T.-P., et al.** (2022). Accurate detection of oxacillin-resistant *Staphylococcus lugdunensis* by use of agar dilution. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 55(2), 234-240.
- King, A. M. Q., Adams, M. J., Carstens, E. B., & Lefkowitz, E. J.** (2012). Virus Taxonomy. *Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 86-98.
- Lambe, D. W., Jeffery, C., Ferguson, K. P., & Cooper, M. D.** (1994). Examination of the glycocalyx of four species of *Staphylococcus* by transmission electron microscopy and image analysis. *Microbios*, 78(316), 133-143.
- Lebeurre, J., Dahyot, S., Diene, S., Paulay, A., Aubourg, M., et al.** (2019). Comparative Genome Analysis of *Staphylococcus lugdunensis* shows clonal complex-dependent diversity of the putative virulence factor, *ess*/Type VII Locus. *Frontiers in Microbiology*.
- Leis, B. T., Parekh, D. D., Macknak, B. F., & Kogilwaimath, S.** (2022). *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis: lower mortality in the contemporary era? *CJC Open*.
- Liesenborghs, L., Peetermans, M., Claes, J., Veloso, T. R., Vandenbriele, C., et al.** (2016). Shear-Resistant Binding to von Willebrand Factor Allows *Staphylococcus lugdunensis* to Adhere to the Cardiac Valves and Initiate Endocarditis. *The Journal of Infectious Diseases*, 213(7), 1148-1156.
- Lin, L. C., Cheng, C. W., Chang, S. C., & Lu, J. J.** (2021). Molecular Epidemiological Survey of *Staphylococcus lugdunensis* Isolates With Variable Number of Repeats in the von Willebrand Factor-Binding Protein Gene. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11.
- Liu, M., Cao, H., Lau, A., Chow, K-H., Ling-yi Lai, E., et al.** (2019). Structures of SCCmec elements in methicillin-resistant *Staphylococcus lugdunensis* are closely related to those harboured by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medical Microbiology*, 68(9), 1367-1372.
- Lourtet-Hascöët, J., Bicart-See, A., Félicé, M. P., Giordano, G., & Bonnet, E.** (2016). *Staphylococcus lugdunensis*, a serious pathogen in periprosthetic joint infections: comparison to *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *International Journal of Infectious Diseases*, 51, 56-61.
- Maglangit, F., Yu, Y., & Deng, H.** (2021). Bacterial pathogens: threat or treat (a review on bioactive natural products from bacterial pathogens). *Natural Products Reports*, 38(4), 782-821.
- McHardy, I. H., Veltman, J., Hindler, J., Bruxvoort, K., Carvalho, M. M., et al.** (2016). Clinical and Microbiological Aspects of β -Lactam Resistance in *Staphylococcus lugdunensis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(2), 585-595.
- Missineo, A., Di Poto, A., Geoghegan, J. A., Rindi, S., Heilbronner, S., et al.** (2014). IsdC from *Staphylococcus lugdunensis* Induces Biofilm Formation under Low-Iron Growth Conditions. *Infection and Immunity, ASM Journals*, 82(6), 2448-2459.
- Nguyen, H. T. T., Nguyen, T. H., & Otto, M.** (2020). The staphylococcal exopolysaccharide PIA – Biosynthesis and role in biofilm formation, colonization, and infection. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 3324-3334.
- Noh, T., Zervos, T. M., Chen, A., & Chedid, M.** (2019). Treatment of a *Staphylococcus lugdunensis* cervical epidural abscess. *BMJ Case Reports*, 12(3).
- Noguchi, N., Fukuzawa, M., Wajima, T., Yokose, K., Suzuki, M., et al.** (2018). Specific clones of *Staphylococcus lugdunensis* may be associated with colon carcinoma. *Journal of Infection and Public Health*, 11(1), 39-42.
- Parthasarathy, S., Shah, S., Raja-Sager, A., Rangan, A., & Durugu, S.** (2020). *Staphylococcus lugdunensis*: Review of Epidemiology, Complications, and Treatment. *Cureus*, 12(6).
- Penesyan, A., Paulsen, I. T., Kjelleberg, S., & Gillings, M. R.** (2021). Three faces of biofilms: a microbial lifestyle, a nascent multicellular organism, and an incubator for diversity. *npj Biofilms and Microbiomes*, 7(80).
- Poorinmohammad, N., Hamed, J., & Moghaddam, M. H. A. M.** (2018). Sequence-based analysis and prediction of lantibiotics: A machine learning approach. *Computational Biology and Chemistry*, 77, 199-206.
- Qian, W., Wang, W., Zhang, J., Liu, M., Fu, Y., et al.** (2021). Equivalent effect of extracellular proteins and polysaccharides on biofilm formation by clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis*. *Biofouling, The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research*, 37(3), 327-340.
- Rajendran, N. B., Eikmeier, J., Becker, K., Hussain, M., Peters, G., et al.** (2015). Important contribution of the novel locus comEB to extracellular DNA-dependent *Staphylococcus lugdunensis* biofilm formation. *Infection and Immunity*, 83(12), 4682-4692.
- Ravaioli, S., Campoccia, D., Speziale, P., Pietrocola, G., Zatorska, B., et al.** (2020). Various biofilm matrices of the emerging pathogen *Staphylococcus lugdunensis*: exopolysaccharides, proteins, eDNA and their correlation with biofilm mass. *Biofouling: The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research*, 36(1), 86-100.

- Rossi, C. C., Souza-Silva, T., Araújo-Alves, A. V., & Giambiagi-deMarval, M. (2017). CRISPR-Cas Systems Features and the Gene-Reservoir Role of Coagulase-Negative Staphylococci. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1545.
- Santamaría, R., Sevillano, L., González, I., Martín, J., Genilloud, O. *et al.* (2018). Efecto de la sobreexpresión de los genes SCO4441 y SCO4442 sobre la producción de antibióticos en *Streptomyces*. *CSIC*. <http://hdl.handle.net/10261/183349>
- Sauer, C. (2019). *Staphylococcus lugdunensis and its influence on the nasal microbiome*. (Tesis doctoral, Universidad Eberhard Karls de Tübingen). <https://repositorium.ixtheo.de/xmlui/bitstream/handle/10900/96839/ClaudiaSauer.pdf?sequence=1&isAllowed=n>
- Schilling, N. A., Berscheid, A., Schumacher, J., Saur, J. S., Konnerth, M. C., *et al.* (2019). Synthetic Lugdunin Analogues Reveal Essential Structural Motifs for Antimicrobial Action and Proton Translocation Capability. *Angewandte Chemie, a Journal of the German Chemical Society*, 58(27), 9234-9238.
- Schoch, C. L., Ciuffo, S., Domrachev, M., Hottton, C. L., Kannan, S., *et al.* (2020). NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *National Center for Biotechnology Information*.
- Shao, Y., Harrison, E. M., Bi, D., Tai, C., He, X., *et al.* (2011). TADB: a web-based resource for Type 2 toxin-antitoxin *loci* in bacteria and archaea. *Nucleic Acids Research*, 39(1), 606-611.
- Sontisiri, P. (2019). *Design, syntheses, and anti-multidrug resistant bacteria analyses of derived lugdunin cyclic peptide*. (Tesis doctoral, Universidad de Thammasat). http://ethesisarchive.library.tu.ac.th/thesis/2019/TU_2019_5909040080_10541_11401.pdf
- Taha, L., Stegger, M., & Söderquist, B. (2019). *Staphylococcus lugdunensis*: antimicrobial susceptibility and optimal treatment options. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38, 1449-1455.
- Tse, H., Tsoi, H. W., Leung, S. P., Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., *et al.* (2010). Complete Genome Sequence of *Staphylococcus lugdunensis* Strain HKU09-01. *Journal of Bacteriology*, 192(5), 1471-1472.
- Verdaguer Rius, R. (2001). *Staphylococcus lugdunensis*. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/slug.pdf>
- Veliev, A., & Nakipoğlu, Y. (2022). Investigation of *Staphylococcus lugdunensis* and Selected Coagulase Negative Staphylococci Isolated from Blood Culture bottles and Determination of their Sensitivities to Antibiotics. *Pakistan Journal Of Medical Sciences*, 38(3), 657-662.
- Vorkapic, D., Pressler, K., & Schild, S. (2016). Multifaceted roles of extracellular DNA in bacterial physiology. *Current Genetics*, 62, 71-79.
- Warne, B., Harkins, C. P., Harris, S. R., Vatsiou, A., Stanley-Wall, N., *et al.* (2016). The Ess/Type VII secretion system of *Staphylococcus aureus* shows unexpected genetic diversity. *BMC Genomics*, 17, 222.
- Wu, Yong-Jin. (2017). Chapter 5.5 - Five-Membered Ring Systems: With N and S Atom. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, 29, 315-336.
- Zapotoczna, M., Heilbronner, S., Speziale, P., & Foster, T. J. (2012). Iron-regulated surface determinant (Isd) proteins of *Staphylococcus lugdunensis*. *Journal of Bacteriology*, 194(23), 6453-6467.
- Zipperer, A., Konnerth, M. C., Laux, C., Berscheid, A., Janek, D., *et al.* (2016). Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*, 535, 511-516.