

## Respuesta inmune y susceptibilidad genética en las infecciones por *Staphylococcus aureus*

Immune response and genetic susceptibility in *Staphylococcus aureus* infections

Vicente José Hernández Moreno<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7249-9348>

Manuela Herrera Martínez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6556-2771>

Kenia Margarita Sáez Escandón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4080-9387>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [vicente@infomed.sld.cu](mailto:vicente@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La infección de la piel por microorganismos del género estafilococos es la más común de todas las infecciones bacterianas en el hombre. El rango clínico de gravedad incluye a los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana, los diabéticos, y los inmunodeprimidos, como los de mayor riesgo de complicaciones. Los factores que determinan la predisposición no están totalmente explicados.

La respuesta inmunitaria al *Staphylococcus aureus* es inadecuada, ya que una infección primaria no protege al individuo contra la reinfección, que constituye un problema de salud en todas las latitudes y los grupos de edad. La identificación de condiciones genéticas que predisponen a las infecciones revela nuevas interioridades de la respuesta inmune.

**Objetivo:** Describir los elementos que determinan la susceptibilidad individual a las infecciones por *Staphylococcus aureus*.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos: SciELO, PubMed, Scopus, Google Scholar, Hinari y Elsevier. Se realizó un análisis y resumen de la información revisada.

**Conclusiones:** Se encuentran bien establecidas las vías de la inmunidad y los mecanismos a través de los cuales se produce la respuesta inmune. El conocimiento de los factores de riesgo genéticos y ambientales que permitan lograr una mejor caracterización individual y familiar de los individuos en riesgo, sería un aporte importante a la investigación científica con previsibles aplicaciones prácticas.

**Palabras clave:** susceptibilidad genética; respuesta inmune; *Staphylococcus aureus*.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Staphylococcus aureus* skin infections are the most common bacterial infections in humans. The clinical range of severity includes the patients with the virus of human immunodeficiency, the diabetics and patients that take immunosuppressor treatment like those of more risk of complications. The factors that determine the development and repetition are not completely explaining.

The immune response against to *Staphylococcus aureus* is inadequate, since a primary infection does not protect the individual against the reinfections that constitutes a problem of health in all the latitudes and age groups. The identification of genetic conditions that predispose to the infections reveals new personal affairs of the immune response.

**Objective:** To describe the elements that determine the individual susceptibility to the infections for *Staphylococcus aureus*.

**Methods:** We were carried out a bibliographical revision of the available literature, through the search automated in the databases: SciELO, Pubmed, Scopus, Google Scholar, Hinari and Elsevier. It was made an analysis and summary of the revised information.

**Conclusions:** The roads of the immunity and the mechanisms through which the immune response happens are very well established, the knowledge of genetic and environmental risk factors that allow reaching a better individual and family characterization of the individuals in risk takes place can be an important contribution to the scientific investigation with foregone practical contributions.

**Keywords:** genetic susceptibility; immune response; *Staphylococcus aureus*.

Recibido: 13/04/2023

Aceptado: 25/09/2023

## Introducción

La infección estafilocócica es conocida desde la antigüedad<sup>(1)</sup> y resulta la más común de todas las infecciones bacterianas en el hombre y la forma superficial es la foliculitis. La extensión hacia el tejido subcutáneo causa como resultado una lesión supurativa local llamada “forúnculo”, que es una enfermedad multifactorial compleja cuya prevalencia es desconocida en la mayoría de los países, y que puede causar serias complicaciones para

los sistemas de salud (independientemente del nivel de desarrollo).<sup>(2)</sup> La incidencia actual en Estados Unidos de América es de 600 por cada 100,000 habitantes (más de 1,5 millones de pacientes cada año). De ellos más de 80,000 presentan formas invasivas de infección y muere un 15 % (alrededor de 12 000 casos).<sup>(3)</sup>

Más del 90 % de los adultos con dermatitis atópica y entre un 30 y 50 % de los adultos sanos, portan colonias en fosas nasales y piel en algún momento de la vida. El 20% portan colonias de manera persistente y se puede encontrar títulos de anticuerpos IgG contra los antígenos del estafilococo en toda la población.<sup>(4, 5)</sup>

La infección por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial.<sup>(6)</sup> En los inmunocompetentes (sin historia de atopia), y en los portadores de enfermedades metabólicas. Los factores que determinan la predisposición al desarrollo y repetición no están totalmente explicados.<sup>(7)</sup> Su efecto daña la salud psicológica de familias completas en muchos países.<sup>(8)</sup>

Se ha considerado dividir los cuadros clínicos en infecciones primarias y secundarias (estas últimas incluyen la sepsis, la meningitis, la osteomielitis, la artritis, la endocarditis y la pericarditis).<sup>(9)</sup>

En Cuba constituye también una enfermedad emergente.<sup>(10)</sup> Una de las complicaciones más severas que puede causar, es el síndrome de choque tóxico activado por superantígenos.<sup>(11)</sup>

La forunculosis es un proceso relativamente frecuente que afecta a los niños, los adolescentes y los adultos, pero es más común en los adolescentes jóvenes. Se sitúa, sobre todo, en las zonas de roce como el dorso, la espalda, los muslos y los glúteos. Las narinas y el perineo son zonas propensas a la infección ya que estas bacterias se acumulan preferentemente en las cavidades nasales (35 %), perineo (20 %), axilas (5 a 10 %), ombligo y manos (13 %). En personas con dermatitis atópica fue hallado con una frecuencia 5 y 10 veces mayor que en los individuos normales. La fricción, la desnutrición, la obesidad, los defectos en la quimiotaxis y el síndrome de hiper IgE son considerados factores predisponentes.<sup>(2,12)</sup>

El cromosoma circular de *S. aureus* cuenta con "islas de patogenicidad," elementos constantes con un peso de 15 - 20 kbp, las cuales son genes que codifican para las toxinas con capacidad de superantígenos. Se conocen unas 23 toxinas estafilocócicas diferentes.<sup>(13,14)</sup>

La aparición de cepas resistentes a meticilina (SAMR, del inglés *Staphylococcus aureus meticillin resistant*) fue descrita en 1960, poco tiempo después de la introducción de la meticilina en la práctica clínica.<sup>(15)</sup> En 1928, la penicilina era efectiva en el tratamiento de las infecciones pero en 1946 la frecuencia de resistencia por betalactamasas era de 60 %.<sup>(16)</sup>

El uso inadecuado de antibióticos causó una presión selectiva sobre las cepas resistentes.<sup>(17)</sup> Esto ha inducido cambios cualitativos históricos en relación con su resistencia antimicrobiana de tipo: cromosómicos (adquisición del gen *mecA* y *vanA* para las resistencias a la meticilina y a la vancomicina) y plasmídicos (adquisición de plásmidos, que crearon enzimas como las beta lactamasas que se establecieron como elementos controladores de los beta lactámicos.<sup>(12)</sup>

El mecanismo de resistencia a la meticilina fue descubierto en 1981 con la identificación de alteraciones en la afinidad de las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs, del inglés *Penicillin Binding Protein*) para unirse al antibiótico. El SAMR es multirresistente cuando, además de a los  $\beta$ -lactámicos presenta resistencia, al menos a otras tres familias de antibióticos.<sup>(1,14)</sup>

Por todo lo expresado se considera que *S. aureus* es una “bacteria exitosa”, lo cual impulsa a estudiar la respuesta inmune y los elementos que determinan la susceptibilidad de base genética individual para su padecimiento.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos: SciELO, PubMed, Scopus, Google Scholar, Hinari y Elsevier.

Se evaluaron 90 artículos, pero el estudio se circunscribió a los 46 enfocados de manera íntegra en la temática. Se incluyeron artículos originales y de revisión en los idiomas inglés y español, publicados hasta septiembre de 2022.

Se descartaron los trabajos que su temática no atañe al perfil de con nuestro objetivo.

## Análisis de la información

### **Diversidad de mecanismos de defensa que actúan frente a la infección por *Staphylococcus aureus***

La piel y otras superficies epiteliales expuestas al medio externo poseen sistemas protectores inespecíficos o innatos, que limitan la entrada de los organismos potencialmente invasivos. La mayoría de las bacterias no son capaces de atravesar la piel intacta, además los ácidos grasos que produce la piel son tóxicos para muchos microorganismos. De hecho, la patogenicidad de algunas cepas está directamente

relacionada con su capacidad para sobrevivir en la piel. El balance entre el agente biológico y la situación inmunológica determinará el resultado final de la enfermedad.<sup>(7,10,18)</sup>

La identificación de condiciones genéticas que predisponen a las infecciones por *S. aureus*. revelan nuevas interioridades de la respuesta inmune (con especial relevancia las de la piel) pues los pacientes que sufren de infecciones cutáneas recurrentes severas, poseen limitaciones con la expresión y función del receptor de IL-1 (IL-1R, del inglés *interleukin 1 receptor*), con la señalización de receptores de tipo toll (TLR, del inglés *toll-like receptor*) y como resultado del factor de diferenciación mieloide primario 88 (MyD88, del inglés *myeloid differentiation primary response gen*) o pueden presentar deficiencia del receptor de interleucina 1 asociado a cinasa 4 (IRAK4, del inglés *interleukin1 receptor associated kinase 4*) y depresión de la respuesta de las células T cooperadoras 17 (Th17, del inglés *T helper 17*), que trae como resultado el síndrome de hiper-IgE (HIES, del inglés *hiper IgE syndrom*) y su alta predisposición a las infecciones por *S. aureus*.<sup>(19)</sup>

El reclutamiento de neutrófilos al sitio de infección ocurre mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, del inglés *pattern recognition receptors*), sensores de la respuesta innata que dan inicio a la inflamación. En el contexto de *S. aureus* participan NOD1/2 (NOD, del inglés *nucleotide oligomerization domain*) que reconoce muramil dipéptidos y el receptor C tipo lectina (CLRs, del inglés *C leptin receptor*) que se une con azúcares presentes en el microorganismo en un proceso calcio dependiente, asociado con otros receptores de superficie que propician la fagocitosis.

El TLR2 reconoce ácido teicóico, lipoteicoico y otras lipoproteínas. Es considerado el receptor dominante para esta y otras bacterias grampositivas. Frecuentemente dimeriza con TLR1 o TLR6 y acopla con proteínas adaptadoras (TIRAP, del inglés *Toll interleukin-1 adapter protein*) MyD88 y proteínas serina/treonina kinasas IRAK-1 y 4 para iniciar eventos de señalización y activación de dos vías: la del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B, del inglés *nuclear factor kappa B*) y la de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKs, del inglés *mitogen activate protein kinases*) que derivan en la síntesis de citocinas pro inflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , del inglés *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), IL-12, p70 y quimiocinas (CXCL8, CCL2, CCL3, CCL4) esenciales en el combate de la infección. Hay plasticidad en las señales de TLR2 y se han descrito dos variantes de patrones moleculares de patógenos (PAMPs, del inglés *pathogen associated molecular patterns*), una con efecto pro inflamatorio y la otra antiinflamatoria, actuando como inmunomodulador pues su reconocimiento lo ejecutan células epiteliales, macrófagos, células dendríticas (DCs, del inglés *dendritic cells*) y neutrófilos. El TLR2 en monocitos y macrófagos induce respuesta antiinflamatoria caracterizada por la producción de IL-10. En contraste TLR2 en células

dendríticas induce respuesta Th1/Th17 pro inflamatoria con la producción de IL-12 y de IL-23.

A nivel celular, los neutrófilos son los primeros en eliminar *S. aureus*. Fagocitan la bacteria y utilizan agentes tales como ácido hipocloroso (HOCl) y radicales del oxígeno para destruirla. Esta actividad induce liberación de ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de la matriz extracelular dando lugar a las trampas extracelulares de neutrófilo (NETs, del inglés *neutrophil extracellular traps*) que controlan la diseminación del microbio y refuerzan la citotoxicidad de los agentes antimicrobianos. De este proceso resulta la eliminación del microbio y el retorno a la homeostasis del tejido inflamado. Sin embargo, en algunas circunstancias, la patogenicidad se refuerza por el ambiente enriquecido en neutrófilos, que puede producir una respuesta inmunológica aberrante, en la que participa, fundamentalmente, la respuesta inmune innata mediada por citocinas pro inflamatorias, como interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  (sintetizadas principalmente por los macrófagos) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) (generado por linfocitos T y estimulador de las citocinas previas). La producción exagerada de estas citocinas produce la denominada "cascada citocínica", responsable del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).<sup>(4,20,21)</sup>

La representación cualitativa y cuantitativa de TLR2, 1, 6 y 10, así como las moléculas accesorias CD14 y CD36 en estas células, determinará el espectro de su respuesta. La capacidad inmunomoduladora de *S. aureus* depende del tipo de célula presentadora. Por ejemplo, en la nariz, los macrófagos son las células presentadoras primarias, mientras que en la piel son más abundantes las células de *langerhans* y otras células dendríticas. Esto podría explicar por qué *S. aureus* normalmente actúa como un comensal en la nariz (es decir, el portador nasal) y es un patógeno en la piel.

*S. aureus* puede modular función y diferenciación de monocitos y macrófagos. En estudios experimentales se ha constatado que puede atenuar la fagocitosis en macrófagos y polarizar la célula a macrófago M2 con función antiinflamatoria, de manera opuesta a macrófagos M1 pro inflamatorios. También se ha reportado que puede inducir a las células de T vírgenes a diferenciarse en Th17 productoras de IL-10. La inducción de IL-10 puede facilitar evasión inmune, que bajo ciertas circunstancias es una forma de inmunomodulación, la IL-10 inhibe las respuestas proinflamatorias, y establece un ambiente antiinflamatorio. Bajo estas condiciones, disminuye la respuesta celular inmune al sitio de infección que contribuye a la eliminación del patógeno y así puede llevar a la infección crónica. Cuando los mecanismos inmunes innatos no son suficientes para eliminar la infección bacteriana, se activan los de respuesta adaptativa. Una respuesta inmune

adaptativa requiere una mezcla Th1 y Th17 junto con anticuerpos de respuesta humoral. La respuesta Th1/Th17 estimula la producción de IL-1 e IL-17A para promover la formación del absceso. La abscesificación es el sello de las infecciones por *S. aureus* y se requiere para la eliminación de bacterias por las vías de la fagocitosis y la explosión oxidativa.<sup>(4)</sup>

En el 2008, Renner identificó un polimorfismo dominante en los genes que codifican señales de transducción para el activador de transcripción-3 (STAT3) que se asocia con infecciones recurrentes por *S. aureus* y otros patógenos oportunistas. Debido a que STAT3 es clave en la diferenciación de los linfocitos T polarizados a Th17, esta condición se asocia con infecciones recurrentes frecuentemente observadas en el síndrome de Job o síndrome de Híper IgE.<sup>(3)</sup> En este síndrome una mutación en los genes de STAT3 causa bajos niveles de (ROR $\gamma$ t, del inglés *retinoid related orphan receptor*) el máximo regulador de linaje de diferenciación Th17. Así, estos pacientes muestran defecto en la producción de IL-17A y aumento de la susceptibilidad a las infecciones por *S. aureus*.

El papel de memoria inmunológica a esta bacteria es incierto. Actualmente no existen evidencias clínicas para proclamar la memoria inmune a *S. aureus*.<sup>(4)</sup>

## **Susceptibilidad individual de base genética frente a la infección por *Staphylococcus aureus***

El análisis de las bases genéticas de la susceptibilidad a las principales enfermedades infecciosas se inició hace más de 60 años. Es potencialmente el área más difícil y antigua en la genética de las enfermedades complejas no solamente porque son enfermedades altamente poligénicas con componentes genéticos importantes, sino porque existe una alta heterogeneidad interpoblacional. En todos los casos se requiere de factores ambientales esenciales en permanente interacción con el propio genoma.<sup>(22)</sup>

Los diferentes componentes genéticos realizan un papel importante en la determinación diferencial de la susceptibilidad a las principales enfermedades infecciosas de los humanos. La genética epidemiológica (que incluye los estudios de gemelos) proporciona evidencia fuerte de que la variación genética en las poblaciones humanas contribuye a la susceptibilidad a dichas enfermedades.<sup>(23)</sup>

Los primeros grupos de familias con infección cutánea recurrente por *S. aureus* fueron publicados por Zimakoff en 1988, lo que aportó importantes evidencias confirmatorias de que la agregación familiar verdadera establecía criterios suficientes para plantear la existencia de susceptibilidad genética en la forunculosis.<sup>(8)</sup>

Cada componente de la reacción inmunitaria puede estar afectado por polimorfismos genéticos (PG), los cuales otorgarán al individuo una mayor o menor susceptibilidad y determinarán finalmente el pronóstico.<sup>(9)</sup>

- *Lectina unidora de manosa* (MBL, del inglés *mannose binding lectin*). Para su máxima eficacia esta proteína debe tener valores plasmáticos adecuados que pueden verse influidos por un PG situado en la región promotora del gen consistente en un cambio de G por C en la posición -550 o -22116.
- *Receptores para FcRγ*. Dentro de este grupo existe el FcγRIIIa que es el único capaz de unirse a la subclase IgG2, esencial contra los microorganismos encapsulados. Existe una variación de G a A en el gen de FcγRIIIa que condiciona el cambio de una histidina por arginina disminuyendo la afinidad de la inmunoglobulina por estos microorganismos. El 40 % de la población blanca es homocigota para este genotipo.<sup>(23,24)</sup>
- *TLR*. Se ha identificado un PG en el gen del TLR2 (Arg753Gln) que condiciona una mayor susceptibilidad a la infección estafilocócica.<sup>(23)</sup>
- *CD14*. Se expresa fundamentalmente en los macrófagos, monocitos y neutrófilos. Existe la forma soluble (sCD14) cuyos valores se correlacionan con una mayor mortalidad en el choque séptico por bacterias grampositivas y gramnegativas.<sup>(25)</sup>

### Citocinas proinflamatorias

Factor de necrosis tumoral: existen PG asociados con valores plasmáticos más elevados de TNF-α. En los pacientes homocigotos para el alelo α2 que desarrollaron sepsis se observaron valores más elevados de TNF-α y a su vez mayor mortalidad.<sup>(23)</sup>

Interleucina-1: en siete estudios realizados se investigó el IL1B rs143634+3594C/T. El resultado de la comparación evidenció que la asociación de esta variante con la susceptibilidad a la sepsis fue significativa en modelos genéticos recesivos (OR = 0,53, 95 % CI = 0,34-0,82,  $p = 0,034$ ).<sup>(23)</sup>

Interleucina-6: existe un PG en la región promotora de este gen (-174 G/C) que se ha relacionado con el pronóstico de esta enfermedad. Se ha notado que este PG no afecta a la incidencia. Sin embargo, los pacientes homocigotos G/G que desarrollaron sepsis tuvieron porcentajes de supervivencia superiores que el resto de los genotipos.<sup>(26,23)</sup>



## Citocinas antiinflamatorias

Interleucina-10: una producción excesiva inhibe la expresión del interferón- $\gamma$  y retrasa la eliminación de los patógenos intracelulares. Dentro de la región promotora de este gen existen micro satélites con repeticiones CA y SNPs: -1082 (G/A), -819 (C/T) y -562 (C/A). In vitro: el PG -1082G se asoció con valores más elevados de esta citocina.<sup>(27)</sup>

## Elementos de la coagulación

Inhibidor del activador de plasminógeno 1: (*PAI-1*, del inglés *plasminogen activator inhibitor 1*). En la región promotora de este gen existe un PG consistente en la inserción/delección 4G/5G en la posición -675. Los pacientes 4G presentan valores plasmáticos superiores de PAI-1.<sup>(28,23)</sup>

Evidencias de susceptibilidad genética también han sido aportadas por los estudios de asociación alélica que incluyen polimorfismos asociados a la infección por *S. aureus*. La gravedad y la duración de la infección por SAMR varía ampliamente entre los individuos. Los resultados revelaron que una mutación ubicada en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de la región DNMT3A del cromosoma 2p se expresó en aproximadamente el 62 % de los pacientes que eliminaron su infección por SAMR, mientras que se expresó en solo el 9 % en aquellos que tenían infecciones persistentes.

En otra serie de experimentos los investigadores demostraron que las variantes de DNMT3A podían alterar la respuesta del hospedero a la infección a través del aumento de la metilación de genes reguladores clave, lo que resultó en una producción reducida de interleucina-10 y, a su vez, permitió una respuesta inmune más protectora. “La creciente prevalencia de infecciones por estafilococos resistentes a los antibióticos ha creado una necesidad urgente de comprender mejor quién es más susceptible a estas infecciones difíciles de tratar y por qué”. El mecanismo parece ser una mayor metilación de las regiones reguladoras de genes y de niveles más bajos de IL-10.<sup>(29)</sup> Se ha encontrado asociación entre genotipos heterocigóticos de la región DNMT3A, relacionados con corto tiempo de resolución de bacteriemia por SAMR.<sup>(30)</sup>

Los antígenos del sistema de grupo sanguíneo ABO (A, B y H) son fuertemente expresados en una gran variedad de células y tejidos humanos.<sup>(31)</sup> El significado clínico del sistema ABO se extiende de la transfusión de sangre a una importante participación en el desarrollo de diversas enfermedades.<sup>(32)</sup>

Se han encontrado asociaciones de interés a varias enfermedades infecciosas con el sistema ABO que, incluyen el riesgo para enfermar o ventajas selectivas de determinados grupos.<sup>(33,34)</sup>

Un estudio genético mediante mapeo de mezcla en más de 50 000 sujetos demostró que dos polimorfismos nucleotídicos únicos en la región MHC de clase II en el cromosoma 6 se asocian con susceptibilidad a las infecciones por *S. aureus* con alto nivel de significación.<sup>(35)</sup> Además dos polimorfismos de simple nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphisms*) en la región II del sistema HLA están asociados a la susceptibilidad a la infección por *S. aureus*.<sup>(36)</sup>

Estudios de expresión génica demostraron que la rapamicina inhibe la fosforilación de STAT3 indicando que el receptor del complejo de la rapamicina 1 en mamíferos (mTORC1, del inglés *mammalian target of rapamycin complex 1*) regula la activación de STAT3 y que la inactivación de STAT3 produce sobreexpresión de genes proinflamatorios en macrófagos, por tanto, la rapamicina previene la localización nuclear de STAT3.<sup>(37)</sup>

También la autofagia es gobernada por activación de STAT3. Entonces, mTORC1 y STAT3 están asociados con autofagia y apoptosis. Una nueva función del eje mTORC1/STAT3 es la regulación de la muerte celular y provee señales para la piroptosis en las células fagocíticas.<sup>(38,39)</sup>

Un grupo de factores de riesgo contribuyentes, mejoran o retardan la respuesta inmune frente a *S. aureus* junto a una posible susceptibilidad genética subyacente.

El estrés crónico y a largo plazo conduce a niveles persistentemente altos de cortisol y corticoesteroides que causan resistencia al cortisol y efectos antiinflamatorios deteriorados en el sistema inmunológico. De esta manera el individuo se hace más vulnerable y aumenta su probabilidad de contraer enfermedades infecciosas.<sup>(40)</sup>

La dopamina se ha considerado un neurotransmisor clave entre el sistema nervioso y el sistema inmune, así como un mediador producido y liberado por las propias células inmunes que, junto con la adrenalina y noradrenalina, puede modular diferentes procesos inmunológicos.<sup>(41)</sup> La respuesta al estrés se da a nivel fisiológico, cognitivo y motor, cada uno con su sintomatología específica.<sup>(42)</sup>

Entendiendo como factor de riesgo aquella característica o circunstancia detectada en individuos o grupos, asociada a la alta probabilidad de experimentar un daño a la salud, es evidente que, además del estrés, otros factores de riesgo se han planteado en el curso y desarrollo de la infección por *S. aureus*, como los hábitos tóxicos, la exposición al sol, la malnutrición, los trastornos hormonales y el síndrome metabólico. Un gran interés ha suscitado recientemente el inflamasoma que puede activarse por depósito de cantidades excesivas de sustancias endógenas en los tejidos.<sup>(21)</sup>

## Mecanismos de control epigenéticos generales

En 1942 Conrad Waddington introduce el término (Control epigenético) que es la interacción causal entre genes y sus productos que modifican la expresión fenotípica. Son los cambios heredables colectivos en el fenotipo debido a procesos que ocurren independientemente de la secuencia primaria del ADN. Comprenden en lo fundamental la metilación de ADN, modificación de histonas y otros procesos adicionales como los ácidos ribonucleicos (ARN) no-codificantes, priones, efectos de posición cromosómica y los mecanismos polycomb.

La metilación del ADN parece ser un proceso central en los controles epigenéticos. Este se lleva a cabo mediante la transferencia de un grupo *methyl de S-adenosylmethionine* (SAM) a la posición 5 de citosina en cierto dinucleótido CpG. Es catalizada por DNA *methyltransferasa* (DNMTs). En general, la mayor metilación de la región reguladora de un gen se relaciona con una disminución de su actividad génica y viceversa, aunque hay notables excepciones en este dogma.

El involucramiento de la modificación de las histonas y factores de transcripción (FT) provee un potencial enorme de señales. Más de 100 modificaciones químicas son posibles en las histonas realizadas por diferentes familias de genes que codifican para enzimas modificadoras y desmodificadoras. Muchas de estas enzimas requieren metabolitos comunes, como sustratos o cofactores para regular el código de las histonas y de esta manera regular los genes. Estos componentes metabólicos se pueden afectar por la dieta y nutrientes, estatus metabólico del cuerpo (hipoxia, hiperglicemia, *status redox*, inflamación) y por desbalances endocrinos y enfermedades que alteren el ácido ribonucleico mensajero (mRNA, del inglés *messenger ribonucleic acid*) y el nivel de proteínas de las enzimas que modifican las histonas.

En general la activación de la expresión de genes está relacionada con la acetilación y fosforilación de histonas, la inhibición de la expresión génica relacionada con la desacetilación de las histonas, la biotinilación y la sumoilación y los procesos de la metilación y ubiquitinación, que dependen de residuo de histona diana, se relacionarán con la activación o inhibición de genes. Las alteraciones epigenéticas están siendo ya incorporadas como elementos valiosos en la posible identificación de biomarcadores, además debido a su naturaleza reversible pueden constituirse en factores de mejoría de síntomas si se utilizaran con enfoques terapéuticos.<sup>(43)</sup>

Los mecanismos de control epigenético en la infección por *S. aureus* se articulan desde su interacción con el neutrófilo que lleva a la muerte de la bacteria mediante la fagocitosis y el

estallido respiratorio que genera las especies reactivas del oxígeno: peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), hidroxilo ( $OH\cdot$ ), oxígeno singlete ( $O_1$ ), iones nitrilos.<sup>(6)</sup>

Múltiples micronutrientes realizan un papel vital en el apoyo de todos los aspectos de la respuesta inmune y por lo tanto, su ingesta y estado deben considerarse en el contexto de la susceptibilidad a la infección. La respuesta inflamatoria cierra la brecha entre la inmunidad innata y la adaptativa, y está regulada por las vitaminas A, C, E y B6, así como por el hierro, el cinc y el cobre.<sup>(44,45)</sup>

El cinc es el elemento más relacionado con la inmunidad. Este elemento es tóxico en concentraciones elevadas por lo que la regulación de los niveles de cinc intracelular (homeostasis) es una maquinaria finamente controlada. El cinc se une al factor de transcripción regulador de captación de cinc (Zur, del inglés *zinc uptake regulator*) y favorece su unión al ADN (en concreto a la región promotora de los genes regulados). Como resultado de esta unión queda interrumpida la transcripción y por tanto, también la expresión génica. En presencia de cinc, los genes regulados por Zur se encuentran silenciados. En cambio, en ausencia de cinc, el factor Zur no puede unirse al ADN y los genes regulados por este factor de transcripción pasan a expresarse. La deficiencia de cinc al igual que la de hierro son las más frecuentes que se reportan en la práctica diaria. El cinc es fundamental para el funcionamiento de más de 200 enzimas diferentes.<sup>(46)</sup>

En la literatura revisada es notorio que esta infección constituye un problema de salud en todas las latitudes y grupos de edad, lo que ha llevado a la realización de un volumen importante de publicaciones sobre el tema con vigencia hasta la actualidad, pues se han añadido nuevos puntos de interés como la resistencia antibiótica y los aspectos de susceptibilidad genética diferencial en base a polimorfismos genéticos en el humano.

Aunque en la actualidad existe la tecnología suficiente para diferenciar las características genéticas individuales y reconocer ciertos polimorfismos que tienen importancia en cuanto a la susceptibilidad y el pronóstico de enfermedades infecciosas graves, dicho conocimiento sobre las variaciones genéticas en la inmunidad innata y las citocinas inflamatorias pueden ayudar a distinguir pacientes de alto riesgo, sigue siendo por ahora improbable, que las personas conozcan su susceptibilidad individual con base a estudios moleculares previos a una infección por *S. aureus*.

Por tanto, en nuestro contexto el conocimiento de factores de riesgo genéticos y ambientales que permitan alcanzar una mejor caracterización individual y familiar de los individuos en riesgo puede ser un aporte importante a la investigación científica con previsible aportes prácticos.

## Conclusiones

Se encuentran bien establecidas las vías de la inmunidad y los mecanismos a través de los cuales se produce la respuesta inmune. El conocimiento de los factores de riesgo genéticos y ambientales que permitan lograr una mejor caracterización individual y familiar de los individuos en riesgo, sería un aporte importante a la investigación científica con previsibles aplicaciones prácticas.

## Referencias bibliográficas

1. Benito Pascual D. Líneas genéticas, virulencia y resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* en diferentes orígenes. Análisis de marcadores de adaptación al huésped y comportamiento en *Caenorhabditis elegans* [tesis]. España: Universidad de la Rioja; 2015 [acceso 17/11/2022]. Disponible en: <file:///C:/Users/vicente/Downloads/Dialnet-LineasGeneticasVirulenciaYResistenciaAntibioticos-46745.pdf>
2. Sánchez L, Saldaña S. Infecciones cutáneas bacterianas. *Dermatol. Perú.* ene./abr. 2006;16(1):7-31.
3. Yeaman MR, Filler SG, Schmidt CS, Ibrahim AS, Edwards JE Jr, Hennessey JP Jr. Applying convergent immunity to innovative vaccines targeting *Staphylococcus aureus*. *Front Immunol.* 2014;5:463. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00463>
4. Li Z, Peres AG, Damian AC, Madrenas J. Immunomodulation and Disease Tolerance to *Staphylococcus aureus*. *Pathogens.* 2015;4(4):793-815. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens4040793>
5. Tsang S. TJ, McHugh MP, Guerendiain D, Gwynne PJ, Boyd J, Simpson AHRW, et al. Underestimation of *Staphylococcus aureus* (MRSA and MSSA) carriage associated with standard culturing techniques: One third of carriers missed. *Bone Joint Res.* 2018;7(1):79-84. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.71>
6. Miller LS, Cho JS. Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:505-18. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3010>
7. Nowicka D, Grywalska E. *Staphylococcus aureus* and Host Immunity in Recurrent Furunculosis. *Dermatology.* 2019;235(4):295-305. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499184>
8. Zimakoff J, Rosdahl VT, Petersen W, Scheibel J. Recurrent staphylococcal furunculosis in families. *Scand J Infect Dis.* 1988;20:403-5.

9. Mirzaei R, Ranjbar R, Karampoor S, Goodarzi R, Hasanvand H. The Human Immune System toward *Staphylococcus aureus*. *Open Microbiol J*. 2020;14:164-70. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874285802014010164>
10. Hernández Loriga W, Padrón Álvarez JE, Pérez Pedraza A, González Díaz J, Riesgo Mayea L, Barrabí Arango I, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Cubana Med Trop*. 2018 [acceso 13/12/2022];70(2):1-9. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602018000200011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602018000200011)
11. Fernández Plaza T, Madrenas J, Dekaban GA. Role of IL-10 in the Immune Response to *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage [tesis]. Canadá: The University of Western Ontario; 2012.
12. Rodríguez Rodríguez JA, García Urquijo A, Lorenzo Manzanos R, García González ME. Suceptibilidad y patrones fenotípicos antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* en la piel de quemados hospitalizados. *Acta Méd Centro*. 2018 [acceso 13/12/2022];12(4):1-7 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2018/mec184c.pdf>
13. Malachowa N, Deleo FR. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(18):3057-71.
14. Aguayo Reyes AI. Caracterización del cassette cromosómico estafilocócico SCCmec en aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina con fenotipo comunitario [tesis]. Chile: Universidad de Concepción; 2020 [acceso 06/12/2022]. Disponible en: <http://repositorio.udec.cl/xmlui/handle/11594/1048?show=full>
15. Guaca-González YM, Moncayo-Ortíz JI, Santacruz-Ibarra JJ, Álvarez-Aldana A. Comparación de métodos fenotípico y genotípico en la detección de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en centros hospitalarios de Pereira. *Rev Méd Risaralda*. 2018 [acceso 06/12/2022];24(2):85-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0122-06672018000200085&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672018000200085&lng=es).
16. de Jong NWM, van Kessel KPM, van Strijp JAG. Immune Evasion by *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2). DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0061-2019>
17. Espejo JL, Rodríguez KL, Rodríguez MF, Gómez Ramírez AP. Identificación genotípica de *Staphylococcus* con fenotipo meticilino resistente aislados de muestras de humanos, animales y ambiente. *Rev Investig Vet Perú*. 2019 [acceso 05/10/2022];30(1):364-76. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1609-91172019000100037](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172019000100037)

18. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Inmunología. 13th. ed. Barcelona: Wiley-Blackwell; 2017 [acceso 13/12/2022]. Disponible en: [https://www.amazon.co.uk/Roitts-Essential-Immunology-Essentials-Delves/dp/1118415779/ref=sr\\_1\\_1?qid=1671575795&refinements=p\\_27%3Alvan+M.+Roitt&s=books&sr=1-1](https://www.amazon.co.uk/Roitts-Essential-Immunology-Essentials-Delves/dp/1118415779/ref=sr_1_1?qid=1671575795&refinements=p_27%3Alvan+M.+Roitt&s=books&sr=1-1)
19. Scott-Taylor TH, Axinia SC, Amin S, Pettengell R. Immunoglobulin G; structure and functional implications of different subclass modifications in initiation and resolution of allergy. *Immun Inflamm Dis.* 2018;6(1):13-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.192>
20. Miller LS, Fowler VG, Jr, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. *FEMS Microbiol Rev.* 2020;44(1):123-53. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz030>
21. Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, et al. Respuesta inmunoinflamatoria en la Covid-19. Barcelona: Médica Panamericana; 2021 [acceso 16/06/2022] Disponible en: [https://seciss.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2021/01/1\\_4936247548705767702.pdf](https://seciss.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2021/01/1_4936247548705767702.pdf)
22. Espinosa Brito AD, Espinosa Roca AA. La susceptibilidad individual como determinante de la salud de las personas. *Rev Cubana Med.* 2019 [acceso 01/09/2022];57(2):1-12. Disponible en: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/45>
23. Lu H, Wen D, Wang X, Gan L, Du J, Sun J, et al. Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2313-0>
24. Ahou Amiah M, Ouattara A, Tea Okou D, Simon-Pierre Assanvo NG, Yavo W. Polymorphisms in Fc Gamma Receptors and Susceptibility to Malaria in an Endemic Population. *Front Immunol.* 2020;11:561142. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.561142>
25. Jiménez-Sousa MÁ, Liu P, Medrano LM, Fernández-Rodríguez A, Almansa R, Gómez-Sánchez E, et al. Association of CD14 rs2569190 polymorphism with mortality in shock septic patients who underwent major cardiac or abdominal surgery: A retrospective study. *Sci Rep.* 2018;8(1):2698. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20766-7>
26. Hu P, Chen Y, Pang J, Chen X. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis. *Innate Immun.* 2019;25(8):465-72. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425919872818>
27. Mohammadi S, Saghaeian Jazi M, Zare Ebrahimabad M, Eghbalpour F, Abdolahi N,

- Tabarraei A, *et al.* Interleukin 10 gene promoter polymorphisms (rs1800896, rs1800871 and rs1800872) and haplotypes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus and IL10 levels in an Iranian population. *Int J Immunogenet.* 2019;46(1):20-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/iji.12407>
28. Abdelaziz A, Abd H, Fouad G, Abdelrahman M. Study of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) as Prognostic Marker in Sepsis. *J Adv Med Med Res.* 2021;33(18):81-6 DOI: <https://doi.org/10.9734/jammr/2021/v33i1831057>
29. Equipo editorial de Lab Médica en español. Encuentran mutación que determina la naturaleza de la respuesta del huésped a la infección por SARM. España: LabMedica; 2019 [acceso 26/03/2022]. Disponible en: <https://www.labmedica.es/microbiologia/articulos/294779515/encuentran-mutacion-que-determina-la-naturaleza-de-la-respuesta-del-huesped-a-la-infeccion-por-sarm.html>
30. Mba Medie F, Sharma-Kuinkel BK, Ruffin F, Chan LC, Rossetti M, Chang YL, *et al*; the MRSA Systems Immunobiology Group. Genetic variation of DNA methyltransferase-3A contributes to protection against persistent MRSA bacteremia in patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(40):20087-96. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1909849116>
31. Shabeeb S, Khan A. ABO blood group association and COVID-19. COVID-19 susceptibility and severity: a review. *Hematol Transfus Cell Ter.* 2022;44(1):70-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.07.006>
32. Birhanu Abegaz S. Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6629060. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6629060>
33. The Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, *et al.* Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522-34. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
34. Zalba Marcos S, Antelo ML, Galbete A, Etayo M, Ongay E, García-Erce JA. Infección y trombosis asociada a la COVID-19: posible papel del grupo sanguíneo ABO. *Med Clí (Barc.)*.2020;155(8):340-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.020>
35. Cyr DD, Allen AS, Du GJ, Ruffin F, Adams C, Thaden JT, *et al.* Evaluating genetic susceptibility to Staphylococcus aureus bacteremia in African Americans using admixture mapping. *Genes Immun.* 2017;18(2):95-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/gene.2017.6>
36. De Lorenze GN, Nelson CL, Scott WK, Allen AS, Ray GT, Tsai AL, *et al.* Polymorphisms in HLA class II genes are associated with susceptibility to Staphylococcus aureus infection in



- a white population. Infect Dis. 2016;213(5):816-23. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv483>
37. Yao R, Chen Y, Hao H, Guo Z, Cheng X, Ma Y, *et al.* Pathogenic effects of inhibition of mTORC1/ STAT3 axis facilitates Staphylococcus aureus-induced pyroptosis in human macrophages. Cell Commun Signal. 2020;18(1):187. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00677-9>
38. Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis. Trends Cell Biol 2017;27(9):673-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.05.005>
39. Orning P, Weng D, Starheim K, Ratner D, Best Z, Lee B, *et al.* Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8 dependent cleavage of gasdermin D and cell death. Science. 2018;362(6418):1064-9. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aau2818>
40. Bae YS, Shin EC, Bae YS, Van Eden WV. Editorial: Stress and Immunity. Front Immunol. 2019;10:245. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00245>
41. Parrado AC. Modulación dopaminérgica del sistema inmune cutáneo: Efectos de sustancias disruptoras endocrinas [tesis]. Argentina: CONICET; 2018 [acceso 05/10/2022]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/83699>
42. Ortega Navas MC. La Psiconeuroinmunología y la promoción de la salud. XII Congreso Internacional de Teoría de la Educación. España: Universitat de Barcelona; 2011 [acceso 18/07/2022]. Disponible en: <https://www.cite2011.com/wp-content/Comunicaciones/Neurociencia/15.pdf>
43. Casavilca-Zambrano S, Cancino-Maldonado K, Jaramillo-Valverde L, Guio H. Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. Rev Neuropsiquiatr. 2019[acceso 06/12/2022];82(4):266-73. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-85972019000400005&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972019000400005&lng=es).
44. Muñoz Jáuregui AM, Gómez Mendoza J, Ignacio Cconchoy F, Barriga Rodríguez D, Portugal Melgar A, Baquerizo Sedano Luis, *et al* (eds). Nutrición e inmunidad: Covid-19: La pandemia del siglo XXI. Lima: Universidad San Ignacio de Loyola; 2020 [acceso 18/07/2022]. Disponible en: <https://repositorio.usil.edu.pe/server/api/core/bitstreams/3dde2848-2b71-4e5d-ad2d-6e5ebf936711/content>
45. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients. 2020;12(1):236. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010236>

46. Balsalobre C. El zinc es capaz de modular la virulencia de la bacteria Escherichia coli. España: Universitat de Barcelona; 2 mayo 2018 [acceso 11/04/2022]. Disponible en: [http://www.immedicohospitalario.es/noticia/13907/el-zinc-es-capaz-de-modular-la-virulencia-de-la-bacteria-escherichia-coli?utm\\_source=news\\_2018-04-30&utm\\_medium=Email&utm\\_campaign=mailing&email](http://www.immedicohospitalario.es/noticia/13907/el-zinc-es-capaz-de-modular-la-virulencia-de-la-bacteria-escherichia-coli?utm_source=news_2018-04-30&utm_medium=Email&utm_campaign=mailing&email)

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Revisión bibliográfica, confección del manuscrito, revisión y corrección del artículo.* Vicente J. Hernández Moreno.

*Revisión, corrección y discusión de los resultados:* Manuela Herrera Martínez.

*Procesamiento digital del documento, maquetación del artículo:* Kenia Margarita Sáez Escandón.