

Beata Podgórska<sup>1, 2\*</sup>, Danuta Kędzia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Elbląg University of Humanities and Economy

<sup>2</sup> Bacteriology Department, The Nicolas Copernicus State Hospital in Koszalin

Received in May 2018 r., accepted in August 2018 r.

**Abstract:** *Staphylococcus epidermidis* is a commensal organism and the most abundant constituent of the healthy human skin and mucous membranes microbiota. It is well adapted to colonize and evade human antimicrobial barriers. *Staphylococcus epidermidis* not only competes with potentially harmful pathogens, but also produces a plethora of proteins supporting host natural defenses. At the same time, *S. epidermidis* is an opportunistic pathogen recognised as one of the leading causes of healthcare-associated infections. *S. epidermidis* is mainly responsible for bloodstream infections and other biomedical device-related infections. Hospital strains of *S. epidermidis* form protective biofilm and are characterised with antibiotic resistance.

1. Introduction. 2. *Staphylococcus epidermidis* as a commensal organism. 2.1. Origin of *S. epidermidis*. 2.2. Human skin as *S. epidermidis* environment. 2.3. Adaptation mechanisms of *S. epidermidis*. 2.4. Mechanisms of supporting skin's antimicrobial defences. 2.5. Influence on activity of host cells. 3. *S. epidermidis* as a pathogen. 3.1. Biofilm and virulence factors. 4. Summary

#### DWA OBLICZA BAKTERII *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*, CZYLI OD KOMENSALA DO PATOGENU

**Streszczenie:** Bakterie *Staphylococcus epidermidis* są mikroorganizmami komensalnymi, wchodzącymi w skład naturalnej mikrobioty skóry i błon śluzowych człowieka. Wykształciły szereg przystosowań, które umożliwiają kolonizację skóry i pozwalają im na unikanie mechanizmów obrony przeciwdrobnoustrojowej człowieka. Bakterie *S. epidermidis* wytwarzają czynniki o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, które wspomagają barierę ochronną skóry człowieka. Z drugiej strony są jednym z najważniejszych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych. Szczepy szpitalne bakterii *S. epidermidis* wytwarzają biofilm bakteryjny i wykazują oporność na różne antybiotyki. Są odpowiedzialne głównie za zakażenia krwi oraz zakażenia związane z obecnością biomateriałów w organizmie pacjenta.

1. Wprowadzenie. 2. Bakterie *S. epidermidis* jako komensale. 2.1. Pochodzenie bakterii *S. epidermidis*. 2.2. Skóra jako środowisko życia bakterii *S. epidermidis*. 2.3. Mechanizmy adaptacyjne bakterii *S. epidermidis* do środowiska życia. 2.4. Mechanizmy wspierania bariery ochronnej skóry. 2.5. Wpływ na funkcje komórek gospodarza. 3. Bakterie *S. epidermidis* jako patogen. 3.1. Biofilm bakteryjny i czynniki wirulencji. 4. Podsumowanie

**Key words:** commensal bacteria, biofilm, *Staphylococcus epidermidis*

**Słowa kluczowe:** bakterie komensalne, biofilm, *Staphylococcus epidermidis*

## 1. Introduction

*Staphylococcus epidermidis* is one of the leading representatives of the microbiota of the skin and human mucous membranes [20, 38, 67, 82]. *S. epidermidis* belongs to the group of coagulase-negative staphylococci [5]. The commensal *S. epidermidis* accompanies humans throughout their lives as a permanent skin resident [37]. In order to stay on the surface of the skin it has developed a number of mechanisms that enable it to sense and defend itself or evade of the human innate immune system response [49, 70].

*S. epidermidis* actively supports the skin in its protective barrier functions and mechanisms of innate human immunity. It produces a number of different agents which exhibit antimicrobial action against pathogens [18, 43, 44]. Recently, there appears a growing amount of information on the beneficial effects of commensal bacteria, including *S. epidermidis* on human health [13, 43, 66, 72, 81, 86].

On the other hand, in recent years *S. epidermidis* has emerged as one of the most important etiological factors of HAI (Healthcare-Associated Infections) [95, 96]. What has contributed to this fact is the progress of medicine and introduction of invasive diagnostic and therapeutic procedures [79]. The pathogenesis of infections caused by the clinical strains of the *S. epidermidis* is mainly related to the formation of biofilm on the surfaces of biomaterials introduced into the patient's body. *S. epidermidis* is the leading factor in blood infections and infections related to the presence of biomaterials in the human body [40, 62]. It causes infections mainly in patients with immunodeficiency, in patients undergoing immunosuppressive therapy, in premature neonates, in patients infected with HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) and in long-term hospitalised or critically ill patients [28, 36]. The main clinical forms of infections caused by *S. epidermidis* include, among others, the bloodstream infections [2], infections of orthopaedic implants [65], infective endocarditis [17]

\* Corresponding autor: Beata Podgórska, Elbląg University of Humanities and Economy, Lotnicza 2, 82-300 Elbląg; phone: + 48 55 239 38 02; e-mail: pielegniarstwo@euh-e.edu.pl

or urinary tract infections associated with the presence of a urinary catheter [26].

Clinical strains of *S. epidermidis*, in addition to bio-film formation, have also developed resistance to various antibiotics. The majority of clinical isolates (from 75 to 90%) exhibit resistance to methicillin MRSE (Methicillin Resistant *Staphylococcus epidermidis*) [96], and in addition to it cross-resistance to most of  $\beta$ -lactam antibiotics [5]. Approximately 85% of them also exhibit its resistance to many other antibiotics MDRSE (Multi-drug-Resistant *S. epidermidis*) [64, 96]. Clinical strains of *S. epidermidis* are a reservoir of antibiotic resistance genes for other microorganisms in healthcare facilities [3]. These bacteria spread in hospitals all over the world and pose an increasing threat [97].

*S. epidermidis* does not have classical virulence factors, such as those produced by closely related *Staphylococcus aureus*, degradation exoenzymes or toxins, the activity of which destroys host tissues (e.g. haemolysins  $\alpha$  and  $\beta$ , leucocidins, exfoliative toxins A and B) [23]. Most of the factors that participate in the pathogenesis of the infections caused by *S. epidermidis* also plays an important role in their commensal lifestyle. This may indicate that *S. epidermidis* is not a typically pathogenic microorganism, but rather an opportunistic pathogen [69].

The aim of the paper is to present the factors which enable *S. epidermidis* to function as a commensal microorganism, supporting the mechanisms of innate human immunity and those that, on the other hand, make it one of the most important etiological factors of clinical infections.

The participation of *S. epidermidis* in triggering clinical infections, the description of the factors influencing their clonal diversity and the description of their antibiotic resistance mechanisms are presented in the article entitled: “*Staphylococcus epidermidis* as a causative agent of healthcare – associated infections”, which was published in the current issue of the quarterly *Postępy Mikrobiologii*.

## 2. *Staphylococcus epidermidis* as a commensal organism

### 2.1. Origin of *S. epidermidis*

Until recently, there was a common belief that the foetus and the environment of the uterus are sterile, and the first contact with bacteria and colonisation of the newborn occurs at the moment of the birth and within a few days after birth [48]. The researches conducted as part of the Human Microbiome Project [75], which aims to determine the composition of the human microbiota, its role in maintaining human health and its influence

on particular diseases, gave light to completely new, hitherto unknown facts. Recent researches suggest that the foetus and amniotic fluid are not completely sterile, and the first human contact with *S. epidermidis* occurs during foetal life [19, 61]. This may be indicated by the test results of the DNA (sequencing of the 16S rRNA fragment) isolated from umbilical cord blood samples obtained from neonates born by a caesarean section [29] as well as tests on pure cultures of *S. epidermidis* (identification based on the sequencing of the 16S rRNA fragment) from amniotic fluid samples [19] and from meconium (the first stool), where *S. epidermidis* has been shown to be the most numerous microorganism [45]. Due to considerable interest taken in this subject, it will surely be possible to obtain more data and ultimately clarify this issue in the near future.

Experimental studies carried out on animals confirm the possibility of transmitting *S. epidermidis* from mother to foetus [46]. It is suggested that bacteria may enter the uterus from the mother's oral cavity through the bloodstream [25]. *S. epidermidis* is among the first microorganisms with which the foetus has contact, therefore it is believed that may influence the development of the child's immune system [81] and its preparation for contact with a much greater number of microorganisms during childbirth and breastfeeding [76].

The mode of delivery has a huge influence on the initial composition of microorganisms colonising the newborn. Children born vaginally, through the birth canal, are mainly colonised by the microbes inhabiting the woman's vagina. On the other hand, in children born by caesarean section, the predominance of microorganisms which occur on the mother's skin, mainly *Staphylococcus* spp. have been demonstrated [29]. This initial composition of the microorganisms in the newborn has a huge impact on the formation of complex and stable populations of microorganisms which influence health in adult human life [6, 31, 61].

Immediately after delivery and exposure to the environment, the neonate is exposed to a wide variety of microorganisms. This is reflected in the large variation of the composition of the newborn's intestinal microbiota [76]. *Staphylococcus* spp. may enter the intestines of neonates from mothers' skin, during breastfeeding and with breast milk, in which they constitute the dominant group of microorganisms [46]. As a facultative anaerobe, *S. epidermidis* (together with *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. and *Enterobacter* spp.) is the first and main microorganism colonising the intestines of neonates. By consuming oxygen and lowering its level in the intestine, it creates living conditions for anaerobic bacteria (*Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. and *Clostridium* spp.) [61].

Studies carried out by Eggesbø [31] showed the dynamics of the quantitative and qualitative composition of

microorganisms during individual human life. A constant decrease in the number of *Staphylococcus* spp. in the intestines of children aged from 4 to 120 days has been observed [31]. The composition of intestinal microbiota in children aged 3 years is an important factor influencing their health condition and neural development [9, 77]. It is also suggested that the significant predominance of *Staphylococcus* spp. compared to *Bifidobacterium* spp. in the intestines of children may also affect their obesity [47].

## 2.2. Human skin as *S. epidermidis* environment

The human body is the living environment for a number of different species of bacteria which are essential for human development and health. *S. epidermidis* is the basic element of skin microbiota. It performs many important functions and contributes to the homeostasis of the human body [18, 43, 81]. It belongs to the group of permanent residents and constitutes a significant part of the complex population of microorganisms on the surface of the skin [37, 38, 67, 82]. Human skin is a highly diverse environment. The composition and the distribution of microorganisms depend on the topography and physiological characteristics of the niche they occupy [20, 37, 38, 67].

*S. epidermidis* prefers humid and warm places, therefore it occurs mainly on the recessed parts of the body: in armpits, under the knees, in the groins, in the gluteal fold, between the toes or near the navel [37, 82]. It also colonises the nasal cavity of healthy people (from 96 to 100%) [43]. It occurs in sebaceous areas on the forehead between the eyebrows, in the external ear canal, on the occiput [38], but also in exposed and dry areas such as the inner side of the forearm [82]. Being a facultative anaerobe, *S. epidermidis* may occur both on the skin surface and in the hair follicles where the oxygen content is reduced [82]. Apart from the skin, *S. epidermidis* also occurs on mucous membranes, such as the ones in the throat and in the genital area [60, 84].

## 2.3. Adaptation mechanisms of *S. epidermidis*

The skin is an anatomical barrier and together with various mechanisms of the innate (non-specific) immunity protects against the invasion of microorganisms into the human body [8]. It is an exceptionally hostile living environment for bacteria. Acidic skin pH (pH ~ 5), insufficient content of free water, large temperature fluctuations, exposure to UV radiation, high concentration of salt (NaCl) from sweat and the presence of AMP peptides (Antimicrobial Peptides) produced by skin cells make it possible for only some microorganisms to survive and stay permanently in this environment [8]. *S. epidermidis* belongs to the group

of permanent residents and, as one of the few microorganisms, is capable of permanent survival and recovery of its population under these unfavourable conditions [8]. In order to survive, *S. epidermidis* has developed a number of adaptations and different strategies which enable it to sense and avoid or overcome the physical, chemical and biological antimicrobial defence factors of the host [56].

*S. epidermidis* is a Gram-positive microorganism, thus the structure of the cell wall made of multiple layers of murein endows it with high stability, so that the bacterial cells are resistant to drying, osmotic shock and mechanical factors [8]. The proteins which are found in the environment of the occurrence of this bacteria may also form an additional protective layer for bacterial cells [41].

The activity of the sweat glands makes the human skin environment characterised by a variable, often high concentration of salt (NaCl). *S. epidermidis*, being a halotolerant microorganism, can survive in environments with very high concentrations of NaCl, even up to 2 M [49]. The mechanisms of this unusual resistance are still not totally understood. One of the factors that influence this capability is the exopolymer produced by *S. epidermidis*, poly- $\gamma$ -DL-glutamic acid PGA (Poly- $\gamma$ -Glutamic Acid) [49]. PGA protects bacterial cells against high concentrations of NaCl, and also against AMPs produced by skin cells and against phagocytosis effected by neutrophils [49]. *S. epidermidis* also has the ability to accumulate osmoprotectants in its cells: glycine betaine, proline, K<sup>+</sup> ions, which prevents its dehydration in the environment of high osmolarity [10, 51]. High concentrations of these substances inside bacterial cells, even in the conditions of the lack of osmotic stress, partially explain its unusual tolerance to NaCl and high osmotic pressure [51].

On the other hand, arginine deiminase and urease enzymes produced by *S. epidermidis* contribute to the reduction and neutralisation of the adverse effect of the acidic pH of the skin (pH 4.2–5.9). Arginine deiminase is an enzyme involved in the catabolism of arginine and its conversion to ornithine, ammonia and carbon dioxide [27, 58]. This enzyme is encoded by the genes organised in the *arc* operon (*arcA*, *arcB*, *arcC*, *arcD*) located within the mobile genetic element ACME (Arginine Catabolic Mobile Element), which is located in the chromosome and occurs in about 50% of the *S. epidermidis* strains [27, 63]. Depletion of L-arginine as a substrate by arginine deiminase has an additional beneficial and protective role for *S. epidermidis*, as it is also a substrate for the nitric oxide (NO) production. This compound has a bactericidal effect and is an element of both innate and adaptive immune response directed against microorganisms [27]. Another factor enabling the prevention of acidic stress is the urease, produced

by *S. epidermidis*. This enzyme catalyses the decomposition of the urea, which is a component of sweat, and one of the products of this reaction is ammonia [88].

The bacterial biofilm formed by some strains of *S. epidermidis* also has a protective effect against acidic nature of the skin [58, 88].

Human skin is not only a passive mechanical barrier, but also actively participates in the defence against microorganisms. Skin cells produce AMP peptides with antimicrobial activity. These small proteins with a length of 5–149 amino acids are characterised by a broad spectrum of antimicrobial activity. The main target of their attack is the cell wall or cell membrane of bacteria [34]. They are effector molecules of an innate immune system and constitute the first line of defence in humans. They protect it against pathogens, but also control the composition of natural microbiota, often showing synergistic effects [34]. The main families of AMPs produced in human skin are: cathelicidins,  $\beta$ -defensins and dermicidines [34, 54]. They are produced by keratinocytes, mast cells, neutrophils, sebocytes and they also occur in sweat [34, 35].

Defensins and cathelicidins are positively charged peptides. This is dictated by the prevailing presence of basic amino acids, mainly arginine and lysine. The cationic nature of these AMPs facilitates their bonding to negatively charged components of the bacterial cell wall, e.g. LPS (Lipopolysaccharide), TAs (Teichoic Acids), respectively, on the surface of Gram-negative and Gram-positive cells and to negatively charged phospholipids of the bacterial cell membrane. The cationic AMPs are initially attracted to the bacterial cell surface by electrostatic interactions and then incorporated into its cell membrane structure. This leads to the cell membrane damage, outflow of the bacterial cell content, and ultimately to bacterium's cell death [1, 34].

*S. epidermidis* owes its defence against the activity of cationic AMPs to the Aps system functioning efficiently in its cells [70]. This system consists of a sensor/regulator elements. The sensor element is the ApsS protein, which activates the regulation mechanisms by interacting with the AMPs. These mechanisms include the induction of the expression of *dlt* genes operon and the *mprF* gene, which leads to D-alanylation of teichoic acids and the inclusion of lysyl-phosphatidylglycerol in the bacterial cytoplasmic membrane [56, 70]. This modification of teichoic acids and the cytoplasmic membrane with positively charged molecules changes the surface charge of the bacterial cells and ultimately leads to the electrostatic repulsion of cationic AMPs [56]. The Aps system also includes a *VraFG* transporter (pump), whose action consists in removing AMPs from the cytoplasmic membrane outside the bacterial cell or importing them into the cell for proteolytic inactivation [56, 70].

On the other hand, *S. epidermidis* cells are protected against the bactericidal activity of anionic AMPs, e.g. dermicidin, by the activity of extracellularly secreted degradative enzymes, including SepA protease [15, 54]. Additionally, the polymers produced by the bacteria which also play a protective role are the exopolymers: PNAG (Poly- $\gamma$ DL-Glutamic Acid) [49] and PIA (Polysaccharide Intercellular Adhesin). PIA is an adhesin and a cationic polymer of N-acetylglucosamine, which is synthesised by strains of biofilm producing bacteria [100]. The protective role of these exopolymers is to protect the bacterial cells and isolate them from the negative effects of the AMPs [49, 90].

#### 2.4. Mechanisms of supporting skin's antimicrobial defence

*S. epidermidis*, being a commensal microorganism, constantly present on the skin, actively supports human defence mechanisms, which may even suggest its mutualistic interaction with the host. It is achieved, among others, through the production of proprietary agents by the bacteria, which have antimicrobial properties. This mechanism enables *S. epidermidis* to compete for a niche with other microorganisms and does not allow skin colonisation by pathogenic bacteria [18].

The group of proteins with antibacterial activity produced by *S. epidermidis* includes modulins soluble in phenol – PSMs (Phenol – Soluble Modulins). These small proteins, with a length of 20–44 amino acids, exhibit synergistic activity in conjunction with the AMPs of the host [18, 74]. PSMs are toxins which selectively damage the cellular membrane of pathogenic bacteria, i.a. *S. aureus*, including the strains of methicillin-resistant MRSA (Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus* of group A (*Streptococcus pyogenes*) and *Escherichia coli* [18].

Their selective activity against pathogenic bacteria prevents the PSM toxins from disturbing the structure of the skin microbiota, neither do they damage cells of the *S. epidermidis* producing them [18]. This is possible due to the secretion system functioning in *S. epidermidis*, the key element of which is the transport protein Pmt, enabling the export of PSM toxins from the inside of bacterial cells to the surrounding environment [14].

PSM proteins support the defence system of the host and play an important role in the commensal lifestyle of *S. epidermidis*, facilitating its growth and spread on the surface of the epidermis [14, 18]. However, when the skin is damaged and bacteria penetrate into the tissues of the host, they may also exhibit toxic effects in relation to them. For this reason they are included as virulence factors of *S. epidermidis* (section 3.1). PSM proteins also play an important role in the biofilm maturation processes (section 3.1).

Most strains of *S. epidermidis* (96%) produce bacteriocins, which are proteins directed against other species or strains of bacteria closely related to them. The strains of *S. epidermidis* which produce bacteriocins are not themselves subjected to their harmful effects [35, 44]. The majority of the bacteriocins produced by *S. epidermidis* belong to the lantibiotic group, e.g. epidermin, epilancin K7, Pep5, gallidermin [7], epilancin 15X [32], staphylococcine 1580 [4] epidermicin N101 [80], epicidin 280 [4] and class II bacteriocins, e.g. aureocin A70 and A53 [4].

Lantibiotics are antibacterial peptides containing thioether amino acids: lanthionine and/or methyllanthionine. Their bactericidal effect consists mainly in the formation of pores in bacterial cell membranes [7].

The bacteriocins produced by *S. epidermidis* inhibit the growth of many pathogenic bacteria, also including *S. aureus* [44]. Due to the great antibacterial potential of bacteriocins, there are great hopes for their use as a means of preventing opportunistic infections in patients with immunodeficiency disorders [44].

Another mechanism of the antagonistic activity of *S. epidermidis* against the pathogenic *S. aureus* is its production of an exoenzyme – serine protease Esp. The Esp protease hydrolyses a number of proteins crucial for the formation of biofilm, i.a. responsible for adhesion and host-pathogen interactions, also including the protein A of *S. aureus*. It also degrades the proteins of the human extracellular matrix, to which *S. aureus* becomes bound (i.a. fibronectin, fibrinogen, vitronectin) [43, 85]. For this reason, the Esp protease is also included as a virulence factor of *S. epidermidis* [69]. The Esp protease not only inhibits the formation of the biofilm produced by the *S. aureus*, but it can also degrade the biofilm that already exists [43, 85]. In the human body, the nasal cavity is the main reservoir of *S. aureus*. About one-third of the human population carry these pathogenic bacteria. Nasal colonisation is one of the main risk factors for clinical infections caused by *S. aureus* (e.g. skin infections, bloodstream infections, infective endocarditis and soft tissue infections). The presence of commensal *S. epidermidis* in the nasal cavity prevents its colonisation by pathogenic microorganisms [43, 85]. Experimental studies carried out on mice showed that the nasal application of *S. epidermidis* also prevents the colonisation by MRSA [73].

*S. epidermidis* can inhibit the production of biofilm by *S. aureus* by blocking the *quorum sensing* system of these bacteria. In addition to influencing biofilm formation, this system also controls the expression of other important virulence factors of *S. aureus*, e.g.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  toxins, serine protease, DNase, fibrinolysin, enterotoxin B, TSST1 (Toxic Shock Syndrome Toxin 1) [55].

Recent studies suggest that *S. epidermidis* colonising the human nasal cavity can also prevent viral

infections. That is possible due to the presence of Embp protein in bacterial cells, which binds influenza viruses and thus acts as a protective filter [13].

*S. epidermidis* also contribute to the production of the FFAs (Free Fatty Acids), which form an antibacterial barrier on the skin surface. FFAs on the skin surface are produced by sebocytes, but also, to a large extent, by the lipolytic activity of commensal *S. epidermidis* and *Propionibacterium acnes* [35]. Bacterial lipases hydrolyse the triglycerides of the sebum produced by the sebaceous glands, and free fatty acids are the products of this reaction. Some medium- and long-chain FFAs (C8-C18) exhibit activity against a broad spectrum of Gram-positive bacteria and constitute an important element of human innate immune system [30]. *S. epidermidis* avoid the bactericidal activity of FFAs through their enzymatic modification. That is possible thanks to the FAME enzyme (Fatty Acid Modifying Enzyme) produced by the bacteria, which catalyses the reaction of fatty acid esterification [12].

## 2.5. Influence on activity of host cells

*S. epidermidis* can favourably affect the functioning of the skin as a protective barrier also by influencing the function of the host cells.

Lipoteichoic acid present in the cell wall of *S. epidermidis* may inhibit the excessive inflammatory response of keratinocytes and the release of pro-inflammatory cytokines during skin damage, which in this case works to the disadvantage, because it significantly delays wound healing [53].

*S. epidermidis* can stimulate keratinocytes to produce AMP peptides (including  $\beta$ -defensins) or inhibit their production. The activation of keratinocytes contributes to the increased production of AMPs and preparation of the host to repel the attack of pathogenic bacteria [52]. In turn, inhibition of their activity allows the bacteria to avoid the bactericidal activity of AMPs [15, 42]. Maintaining the balance between stimulation and avoidance of the innate immune response by *S. epidermidis* is of great importance for the preservation of homeostasis and human health.

Recent research indicates another very important, protective role that *S. epidermidis* can play in the human body. Nakatsuji et al. [66] demonstrated that some strains of *S. epidermidis*, capable of producing 6-N-hydroxyaminopurine (6-HAP), have a selective ability to inhibit the growth of cancer cells (mainly skin cancers caused by UV radiation). This was confirmed by experimental research carried out on mice [66]. The 6-HAP is a molecule that inhibits the replication of DNA, and the mechanism of action probably consists in the 6-HAP molecule competing with adenine.

### 3. *S. epidermidis* as a pathogen

#### 3.1. Biofilm and virulence factors

The key role in the pathogenesis of infections caused by *S. epidermidis* is the biofilm, which is formed by some strains of these bacteria. About half of all HAI infections are related to the presence of the biofilm produced by bacteria on the surfaces of biomaterials introduced into the patient's body [68, 98].

*S. epidermidis* become preferentially bound to the surface of biomaterials introduced into the patient's body [39]. In the initial phase of the interaction of bacterial cells and abiotic surfaces, the main physical effects include Brownian motions, van der Waals attraction forces, electrostatic interactions and hydrophobic forces. This initial stage of bacterial cell binding is reversible [69].

The surfaces of biomaterials introduced into the patient's body (including vascular catheters, urological catheters, orthopaedic implants, artificial heart valves, etc.) are covered by plasma proteins and extracellular matrix proteins: albumin, fibronectin, fibrinogen, collagen, vitronectin, elastin, laminin. These proteins are recognized by the adhesins which are anchored to the bacterial cell wall [69]. The adhesins allow for the irreversible binding of bacterial cells to the surfaces of the biomaterials in the subsequent stage of biofilm formation. In this phenomenon, in *S. epidermidis* the participants involved are mainly the surface proteins: AtlE, Bap/Bhp protein [69], the MSCRAMM adhesive protein group (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) and teichoic acids [91]. At the initial stage of biofilm formation, the activity of the AtlE protein, which fulfils the dual function of both adhesin and autolysin, leads to the lysis of a small subpopulation of *S. epidermidis* cells and the release of deoxyribonucleic acid (DNA) out of them. This released fraction of extracellular DNA initiates the binding of bacterial cells to the surface of biomaterials, as well as the binding of cells between each other [94]. The biofilm produced by *S. epidermidis* is a complex structure. It consists of many layers of bacterial cells which are stabilized by the extracellular bacterial DNA, adhesion proteins, bacteria-produced exopolymers PIA and poly- $\gamma$ -DL-glutamic acid ( $\gamma$ -DL PGA) [49, 69]. The PIA exopolysaccharide (otherwise known as PNAG) is an N-acetylglucosamine polymer. The enzymes that participate in its synthesis are encoded by the genes organized in the *ica* operon (intercellular adhesion) (*icaA*, *icaD*, *icaB*, *icaC*) [99]. About 87% of clinical isolates of *S. epidermidis*, which have *ica* genes produce a bacterial biofilm, hence their presence is considered one of the main pathogenicity markers of these bacteria [100]. In some *S. epidermidis* strains, PIA exopolysaccharide functions are taken over by surface proteins,

mainly Bap / Bhp [87], Aap [78] and Embp [16].

The formation and maturation of biofilm in *S. epidermidis* is controlled by the *quorum sensing* system and *agr* genes (*agrA*, *agrC*, *agrD*, *agrB*) [55]. Fragments of the fully formed, mature biofilm become detached from it. The released fragments of the biofilm can move in the patient's body and lead to the spread of bacteria, the formation of secondary foci of infection, or the recurrence of infection [68]. This stage of biofilm development is supported by bacteria-produced Esp exoproteases, which degrade proteins found on the surface of the biofilm, as well as PSM proteins (mainly PSM $\beta$ ) which facilitate the breaking of non-covalent bonds in the biofilm [92]. PSM proteins also participate in the creation of channels within the biofilm, which allow the distribution of nutrients to all its layers and facilitate their availability to bacteria [74, 92]. Biofilm formation by bacteria is a strategy that allows them to survive and adapt to the living environment [98]. The extracellular biofilm matrix, formed by the PIA and PGA exopolymers [49, 69], provides bacteria with protection against antibiotics [11], against the activity of AMPs produced by host cells [90] and against the innate immune system of humans [50, 90]. Treatment of infections associated with biofilm formation by bacteria is complicated and is a major challenge for contemporary medicine [33].

In addition to the bacterial biofilm, *S. epidermidis* virulence factors include the toxins produced by it, including mainly PSM proteins (Phenol Soluble Modulins). PSMs play an important role in the commensal lifestyle of bacteria (section 2.4); they are simultaneously an important factor in its virulence [74]. The activity of PSMs in the pathogenesis of the infections caused by *S. epidermidis* has many aspects. One of them is the participation in the maturation and spreading of bacterial biofilms [74, 92], others are their cytolytic and proinflammatory activity. The strongest cytolytic activity among all types of modulins synthesized by *S. epidermidis* is demonstrated by the PSM $\delta$ , called toxin  $\delta$  or haemolysin  $\delta$  [14, 91]. PSM $\delta$  is produced by the majority of *S. epidermidis* isolates (95%) [76]. The expression of the gene encoding toxin  $\delta$  is regulated by the *quorum sensing* system and the Agr regulatory factor [93]. The toxin  $\delta$  exhibits cytolytic activity towards both prokaryotic and eukaryotic cells. It causes, among others, damage to neutrophils and haemolysis of erythrocytes [15]. It can also strongly damage the host tissues. There have been reports of necrotizing enterocolitis in neonates caused by the activity of PSM $\delta$  toxin [71, 83]. PSM toxins may also exert proinflammatory influence by activating neutrophils and the release of proinflammatory cytokines [15]. PSMs produced by *S. epidermidis*, however, have much weaker toxic effect and are not as destructive as those which are synthesized by *S. aureus* [15, 23].

There are only a few reports on the clinical strains of *S. epidermidis*, producing other toxins, e.g. enterotoxins, mainly SEC3 (Staphylococcal Enterotoxin C3) and SEIL (Staphylococcal Enterotoxin – Like toxin L) [59, 76], or the toxin of the toxic shock syndrome (TSST-1) [24, 57]. Both enterotoxins and the TSST-1 are superantigens. They stimulate the immune system to exhibit excessive immune response. They cause an increase in lymphocyte proliferation and the release of proinflammatory cytokines, which leads to the exacerbation of the symptoms of infection and TSS (Toxic Shock Syndrome) [23, 89].

Enterotoxins are mainly produced by coagulase – positive *S. aureus* [23]. They are small, thermostable proteins, which are mainly responsible for food poisoning induced by these bacteria [22].

The SEC3 and SEIL enterotoxins produced by *S. epidermidis* are encoded by the genes located within the SePI pathogenicity islands (*S. epidermidis* Pathogenicity Island) located in the bacterial chromosome. The SePI is a mobile genetic element. Its presence has been detected so far in one clinical strain of *S. epidermidis* [59].

The presence of enterotoxins and TSST-1 produced by *S. epidermidis* was detected mainly in patients with bacteraemia who had had a toxic shock syndrome [21, 76].

#### 4. Summary

*S. epidermidis* is the dominant element of the microbiota of the skin and mucous membranes of humans. Skin colonization by *S. epidermidis* plays an important role in maintaining homeostasis and human health. *S. epidermidis* has developed various strategies which allows it to adapt to the living environment of the human skin and avoid the innate mechanisms of immune response. Thanks to the synthesized antibacterial agents, *S. epidermidis* actively supports the human immune system.

The main factors responsible for the pathogenicity of the clinical strains of *S. epidermidis* are the bacterial biofilm and resistance to antibiotics.

#### Acknowledgements

The article was translated by EURO-ALPHABET from Polish into English under agreement 659 / P-DUN / 2018 and funded by the Ministry of Science and Higher Education.

#### References

- Agarwal S., Sharma G., Dang S., Gupta S., Gabrani R.: Antimicrobial peptides as anti-infectives against *Staphylococcus epidermidis*. *Med. Princ. Pract.* **25**, 301–308 (2016)
- Asaad A.M., Qureshib M.A., Hasanc S.M.: Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. *Infect. Dis.* **48**, 356–360 (2016)
- Barbier F., Ruimy R. i wsp.: Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the community: high homology of SCCmec IV between *Staphylococcus epidermidis* and major clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* **15**, 270–281 (2010)
- Bastos M.C., Ceotto H., Coelho M.L., Nascimento J.S.: Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **10**, 38–61 (2009)
- Becker K., Heilmann C., Peters G.: Coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **27**, 870–926 (2014)
- Biasucci G., Benenati B., Morelli L., Bessi E., Boehm G.: Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J. Nutr.* **138**, 1796–1800 (2008)
- Bierbaum G., Gotz F., Peschel A., Kupke T., van de Kamp M., Sahl H.G.: The biosynthesis of the lantibiotics epidermin, gallidermin, Pep5 and epilancin K7. *Antonie van Leeuwenhoek*, **69**, 119–127 (1996)
- Bojar R.A., Holland K.T.: Review: the human cutaneous microflora and factors controlling colonisation. *World J. Microb. Biot.* **18**, 889–903 (2002)
- Borre Y.E., Moloney R.D., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F.: The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv. Exp. Med. Biol.* **817**, 373–403 (2014)
- Cayley S., Lewis B.A., Record M.T.: Origins of the osmoprotective properties of betaine and proline in *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.* **174**, 1586–1595 (1992)
- Cerca N., Jefferson K.K., Oliveira R., Pier G.B., Azeredo J.: Comparative antibody-mediated phagocytosis of *Staphylococcus epidermidis* cells grown in a biofilm or in the planktonic state. *Infect. Immun.* **74**, 4849–4855 (2006)
- Chamberlain N.R., Brueggemann S.A.: Characterisation and expression of fatty acid modifying enzyme produced by *Staphylococcus epidermidis*. *J. Med. Microbiol.* **46**, 693–697 (1997)
- Chen H.W., Liu P.F., Liu Y.T., Kuo S., Zhang X.Q., Schooley R.T., Rohde H., Gallo R.L., Huang C.M.: Nasal commensal *Staphylococcus epidermidis* counteracts influenza virus. *Sci. Rep.* **6**, 278–279 (2016)
- Cheung G.Y.C., Joo H-S., Chatterjee S.S., Otto M.: Phenol-soluble modulins – critical determinants of staphylococcal virulence. *FEMS Microbiol. Rev.* **38**, 698–719 (2014)
- Cheung G.Y., Rigby K., Wang R., Queck S.Y., Braughton K.R., Whitney A.R., Teintze M., DeLeo F.R., Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* strategies to avoid killing by human neutrophils. *Plos Pathog.* **6**, e1001133 (2010)
- Christner, M., Rohde i wsp.: The giant extracellular matrix-binding protein of *Staphylococcus epidermidis* mediates biofilm accumulation and attachment to fibronectin. *Mol. Microbiol.* **75**, 187–207 (2010)
- Chu V.H., Fowler V.G.J. i wsp.: Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* **46**, 232–242 (2008)
- Cogen A.L., Gallo R.L. i wsp.: Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 192–200 (2010)
- Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S.: Human gut colonisation may be initiated *in utero* by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports*, **6**, DOI: 10.1038/srep23129 (2016)
- Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R.: Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, **326**, 1694–1697 (2009)

21. Crass B.A., Bergdoll, M.S.: Involvement of coagulase-negative staphylococci in toxic shock syndrome. *J. Clin. Microbiol.* **23**, 43–45 (1986)
22. Cretenet M., Even S., Le Loir Y.: Unveiling *Staphylococcus aureus* enterotoxin production in dairy products: a review of recent advances to face new challenges. *Dairy Sci. Technol.* **91**, 127–150 (2011)
23. Cunha M.L., Calsolari R.A.O.: Toxigenicity in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbiol. Insights*, **1**, 13–24 (2008)
24. Cunha M.L., Calsolari R.A.O., Araújo Jr.J.P.: Detection of enterotoxin and toxic shock syndrome toxin 1 genes in *Staphylococcus*, with emphasis on coagulase-negative staphylococci. *Microb. Immun.* **51**, 381–390 (2007)
25. Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H., Ruby J.D., Lee M.J.: Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. *J. Periodontol.* **76**, 171–177 (2005)
26. De N., Godlove M.: Prevalence of *S. aureus* and *S. epidermidis* among patients with indwelling catheters and their antibiogram using some commonly used antibiotics. *J. Am. Sci.* **6**, 515–520 (2010)
27. Diep B.A., Perdreau-Remington F. i wsp.: Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, **367**, 731–739 (2006)
28. Domingo P., Fontanet A.: Management of complications associated with totally implantable ports in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS*, **15**, 7–13 (2001)
29. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R.: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 11971–11975 (2010)
30. Drake D.R., Brogden K.A., Dawson D.V., Wertz P.W.: Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface. *J. Lipid Res.* **49**, DOI: 10.1194/jlr.R700016-JLR200 (2008)
31. Eggesbø M., Moen B., Peddada S., Baird D., Rugtveit J., Midtvedt T., Bushel P.R., Sekelja M., Rudi K.: Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS*, **119**, DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02688.x (2011)
32. Ekkelenkamp M.B., Hanssen M., Danny Hsu S.T., de Jong A., Milatovic D., Verhoef, J., van Nuland N.A.: Isolation and structural characterization of epilancin 15X, a novel lantibiotic from a clinical strain of *Staphylococcus epidermidis*. *FEBS Lett.* **579**, 1917–1922 (2005)
33. Franca A., Carvalhais V., Vilanova M., Pier G.B., Cerca N.: Characterization of an *in vitro* fed-batch model to obtain cells released from *S. epidermidis* biofilms. *AMB Express*, **6**, DOI: 10.1186/s13568-016-0197-9 (2016)
34. Gallo R.L., Hooper L.V.: Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat. Rev. Immunol.* **12**, 503–516 (2013)
35. Gallo R.L., Nakatsuji T.: Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J. Invest. Dermatol.* **131**, 1974–1980 (2011)
36. Ghassemi A., Farhangi H., Badiie Z., Banihashem A., Mosaddegh M.R.: Evaluation of nosocomial infection in patients at hematology-oncology ward of Dr. Sheikh children's hospital. *Iran. J. Ped. Hematol. Oncol.* **5**, 179–185 (2015)
37. Grice E.A., Segre J.A.: The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* **9**, 244–253 (2011)
38. Grice E.A., Segre J.A. i wsp.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, **29**, 1190–1192 (2009)
39. Gristina A.: Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*, **237**, 1588–1595 (1987)
40. Hidron A.I., Edwards J.R., Patel J., Horan T.C., Sievert D.M., Pollock D.A., Fridkin S.K.: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29**, 996–1011 (2008)
41. Hirai Y.: Survival of bacteria under dry conditions; from a viewpoint of nosocomial infection. *J. Hosp. Infect.* **19**, 191–200 (1991)
42. Holland D.B., Bojar R.A., Farrar M.D., Holland K.T.: Differential innate immune responses of a living skin equivalent model colonized by *Staphylococcus epidermidis* or *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.* **290**, 149–155 (2009)
43. Iwase T., Uehara Y., Shinji H., Tajima A., Seo H., Takada K., Agata T., Mizunoe Y.: *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature*, **465**, 346–349 (2010)
44. Janek D., Zipperer A., Kulik A., Krismer B., Peschel A.: High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by nasal *Staphylococcus* strains against bacterial competitors. *Plos Pathog.* **12**, e1005812 (2016)
45. Jiménez E., Marin M.L., Martin R., Odriozola J.M., Olivares M., Xaus J., Fernández L., Rodríguez J.M.: Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res. Microbiol.* **159**, 187–193 (2008a)
46. Jimenez E., Delgado S., Maldonado A., Arroyo R., Albuja M., Garcia N., Jarrod M., Fernandez L., Gomez A., Rodriguez J.M.: *Staphylococcus epidermidis*: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiol.* **8**, DOI: 10.1186/1471-2180-8-143 (2008b)
47. Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E.: Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 534–538 (2008)
48. Keyworth, N., Millar, M.R., Holland, K.T.: Development of cutaneous microflora in premature neonates. *Arch. Dis. Child.* **67**, 797–801 (1992)
49. Kocianova S., Vuong C., Yao Y., Voyich J.M., Fischer E.R., DeLeo F.R., Otto M.: Key role of poly-gamma-DL-glutamic acid in immune evasion and virulence of *Staphylococcus epidermidis*. *J. Clin. Invest.* **115**, 688–694 (2005)
50. Kristian S., Birkenstock T., Sauder U., Mack D., Gotz F., Landmann R.: Biofilm formation induces C3a release and protects *Staphylococcus epidermidis* from IgG and complement deposition and from neutrophil-dependent killing. *J. Infect. Dis.* **197**, 1028–1035 (2008)
51. Kunin C.M., Rudy J.: Effect of NaCl-induced osmotic stress on intracellular concentrations of glycine betaine and potassium in *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, and staphylococci. *J. Lab. Clin. Med.* **118**, 217–224 (1991)
52. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., Macleod D.T., Leichte A., Ryan A.F., Di Nardo A., Gallo R.L.: Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 2211–2221 (2010)
53. Lai Y., Gallo R.L. i wsp.: Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat. Med.* **15**, 1377–1382 (2009)
54. Lai Y., Villaruz A.E., Li M., Cha D.J., Sturdevant D.E., Otto M.: The human anionic antimicrobial peptide dermcidin induces proteolytic defence mechanisms in staphylococci. *Mol. Microbiol.* **63**, 497–506 (2007)
55. Le K.Y., Otto M.: Quorum-sensing regulation in staphylococci – an overview. *Front. Microbiol.* **6**, DOI: 10.3389/fmicb.2015.01174 (2015)
56. Li M., Lai Y., Villaruz A.E., Cha D.J., Sturdevant D.E., Otto M.: Gram-positive three-component antimicrobial peptide-sensing system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 9469–9474 (2007)



57. Lina G., Fleer A., Etienne J., Greenland T.B., Vandenesch F.: Coagulase-negative staphylococci isolated from two cases of toxic shock syndrome lack superantigenic activity, but induce cytokine production. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **13**, 81–86 (1996)
58. Lindgren J.K., Fey P.D. i wsp.: Arginine deiminase in *Staphylococcus epidermidis* functions to augment biofilm maturation through pH homeostasis. *J. Bacteriol.* **196**, 2277–2289 (2014)
59. Madhusoodanan J., Gill, S.R. i wsp.: An enterotoxin – bearing pathogenicity island in *Staphylococcus epidermidis*. *J. Bacteriol.* **193**, 1854–1862 (2011)
60. Majchrzak K., Mierzwińska-Nastalska E., Chmura A., Kwiatkowski A., Paczek L., Młynarczyk G., Szymanek-Majchrzak K.: Comparison of staphylococcal flora in denture plaque and the surface of the pharyngeal mucous membrane in kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* **48**, 1590–1597 (2016)
61. Martin R., Knol J.: Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. *Plos One*, **11**, e0158498 (2016)
62. McCann M.T., Gilmore B.F., Gorman S.P.: *Staphylococcus epidermidis* device-related infections: pathogenesis and clinical management. *J. Pharm. Pharmacol.* **60**, 1551–1571 (2008)
63. Miragaia M., Diep B.A. i wsp.: Genetic diversity of arginine catabolic mobile element in *Staphylococcus epidermidis*. *Plos One*, **6**, e7722 (2009)
64. Miragaia M., Thomas J.C., Couto I., Enright M.C., de Lencastre H.: Inferring a population structure for *Staphylococcus epidermidis* from multilocus sequence typing data. *J. Bacteriol.* **189**, 2540–2552 (2007)
65. Montanaro L., Speziale P., Campoccia D., Ravaioli S., Cangini I., Pietrocola G., Giannini S., Arciola C.: Scenery of *Staphylococcus* implant infections in orthopedics. *Future Microbiol.* **6**, 1329–1349 (2011)
66. Nakatsuji T., Gallo R.L. i wsp.: A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci. Adv.* **4**, DOI: 10.1126/sciadv.aao4502 (2018)
67. Oh J., Byrd A.L., Deming C., Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Kong H.H., Segre J.A.: Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*, **514**, 59–64 (2014)
68. Otto M.: Staphylococcal infections: mechanisms of biofilm maturation and detachment as critical determinants of pathogenicity. *Annu. Rev. Med.* **64**, 175–188 (2013)
69. Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* – the ‘accidental’ pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* **7**, 555–567 (2009a)
70. Otto M.: Bacterial sensing of antimicrobial peptides. *Contrib. Microbiol.* **16**, 136–149 (2009b)
71. Overturf G.D., Sherman M.P., Scheifele D.W., Wong L.C.: Neonatal necrotizing enterocolitis associated with delta toxin – producing methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **9**, 88–91 (1990)
72. Park Y.J., Lee H.K.: The role of skin and orogenital microbiota in protective immunity and chronic immune-mediated inflammatory disease. *Front. Immunol.* **10**, DOI: 10.3389/fimmu.2017 (2018)
73. Park B., Iwase T., Liu G.Y.: Intranasal application of *S. epidermidis* prevents colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in mice. *Plos One*, **6**, e25880 (2011)
74. Peschel A., Otto M.: Phenol-soluble modulins and staphylococcal infection. *Nat. Rev. Microbiol.* **11**, 667–673 (2013)
75. Peterson, J., S., Guyer M. i wsp.: The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* **19**, 2317–2323 (2009)
76. Pinheiro L., Brito C.I., de Oliveira A., Martins P.Y., Pereira V.C., da Cunha M.L.: *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus*: molecular detection of cytotoxin and enterotoxin genes. *Toxins*, **7**, 3688–3699 (2015)
77. Rodríguez J.M., Collado M.C. i wsp.: The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* **2**, DOI: 10.3402/mehd.v26.26050 (2015)
78. Rohde H., Burdelski C., Bartscht K., Hussain M., Buck F., Horstkotte M.A., Knobloch J.K., Heilmann C., Herrmann M., Mack D.: Induction of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation via proteolytic processing of the accumulation-associated protein by staphylococcal and host proteases. *Mol. Microbiol.* **55**, 1883–1895 (2005)
79. Rupp M.E., Archer G.L.: Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin. Infect. Dis.* **19**, 231–245 (1994)
80. Sandiford S., Upton M.: Identification, characterization, and recombinant expression of epidermicin N101, a novel unmodified bacteriocin produced by *Staphylococcus epidermidis* that displays potent activity against staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 1539–1547 (2012)
81. Scharschmidt T.C.: Establishing tolerance to commensal skin bacteria: timing is everything. *Dermatol. Clin.* **35**, DOI: 10.1016/j.det.2016.07.007 (2017)
82. Scharschmidt T.C., Fischbach M.A.: What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* **1**, 83–89 (2013)
83. Scheifele D.W., Bjornson G.L., Dyer R.A., Dimmick J.E.: Delta-like toxin produced by coagulase-negative staphylococci is associated with neonatal necrotizing enterocolitis. *Infect. Immun.* **55**, 2268–2273 (1987)
84. Sharon I., Morowitz M.J., Thomas B.C., Costello E.K., Relman D.A., Banfield J.F.: Time series community genomics analysis reveals rapid shifts in bacterial species, strains, and phage during infant gut colonization. *Genome Res.* **23**, 111–120 (2013)
85. Sugimoto S., Iwamoto T., Takada K., Okuda K., Tajima A., Iwase T., Mizunoe Y.: *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. *J. Bacteriol.* **195**, 1645–1655 (2013)
86. Thomas S., Prendergast G.C. i wsp.: The host microbiome regulates and maintains human health: a primer and perspective for non microbiologists. *Cancer Res.* **15**, 1783–1812 (2017)
87. Tormo M.A., Knecht E., Gotz F., Lasa I., Penades J.R.: Bap-dependent biofilm formation by pathogenic species of *Staphylococcus*: evidence of horizontal gene transfer? *Microbiology*, **151**, 2465–2475 (2005)
88. Vandecandelaere I., Van Nieuwerburgh F., Deforce D., Coenye T.: Metabolic activity, urease production, antibiotic resistance and virulence in dual species biofilms of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. *Plos One*, **12**, e0172700 (2017)
89. Vasconcelos N.G., Cunha M.L.R.: Staphylococcal enterotoxins: molecular aspects and detection methods. *J. Public Health Epidemiol.* **2**, 29–42 (2010)
90. Vuong C., Voyich J.M., Fischer E.R., Braughton K.R., Whitney A.R., DeLeo F.R., Otto M.: Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system. *Cell. Microbiol.* **6**, 269–275 (2004)
91. Vuong C., Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes Infect.* **4**, 481–489 (2002)
92. Wang R., Khan B.A., Cheung G.Y., Bach T.H., Jameson-Lee M., Kong K.F., Queck S.Y., Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* surfactant peptides promote biofilm maturation and dissemination of biofilm-associated infection in mice. *J. Clin. Invest.* **121**, 238–248 (2011)

93. Wang R, Otto M. i wsp.: Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat. Med.* **13**, 1510–1514 (2007)
94. Whitchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S.: Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*, **295**, 1487 (2002)
95. Widerström M., Wiström J., Edebro H., Marklund E., Backman M., Lindqvist P., Mønsen T.: Colonization of patients, healthcare workers, and the environment with healthcare-associated *Staphylococcus epidermidis* genotypes in an intensive care unit: a prospective observational cohort study. *BMC Infect. Dis.* DOI: 10.1186/s12879-016-2094-x (2016)
96. Widerström M., McCullough C.A., Coombs G.W., Mønsen T., Christiansen K.J.: A multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* clone (ST2) is an ongoing cause of hospital-acquired infection in a Western Australian Hospital. *J. Clin. Microbiol.* **50**, 2147–2151 (2012)
97. Widerström M., Mønsen T., Karlsson C., Wiström J.: Molecular epidemiology of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in a Swedish county hospital: evidence of intra- and interhospital clonal spread. *J. Hosp. Infect.* **64**, 177–183 (2006)
98. Wu H., Moser C., Wang H.Z., Høiby N., Song Z.J.: Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int. J. Oral Sci.* **7**, DOI: 10.1038/ijos.2014.65 (2014)
99. Ziebuhr W., Hennig S., Eckart M., Kranzler H., Batzilla C., Kozitskaya S.: Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **28**, 14–20 (2006)
100. Ziebuhr W., Heilmann C., Götz F., Meyer P., Wilms K., Straube E., Hacker J.: Detection of the intercellular adhesion gene cluster (*ica*) and phase variation in *Staphylococcus epidermidis* blood culture strains and mucosal isolates. *Infect. Immun.* **65**, 890–896 (1997)

Beata Podgórska<sup>1,2\*</sup>, Danuta Kędzia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Elbląska Uczelnia Humanistyczno-Ekonomiczna w Elblągu

<sup>2</sup> Zakład Mikrobiologii, Szpital Wojewódzki w Koszalinie

Wpłynęło w maju, zaakceptowano w sierpniu 2018 r.

**Streszczenie:** Bakterie *Staphylococcus epidermidis* są mikroorganizmami komensalnymi, wchodzącymi w skład naturalnej mikrobioty skóry i błon śluzowych człowieka. Wykształciły szereg przystosowań, które umożliwiają kolonizację skóry i pozwalają im na unikanie mechanizmów obrony przeciwdrobnoustrojowej człowieka. Bakterie *S. epidermidis* konkurują z mikroorganizmami patogennymi. Wytwarzają czynniki o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, wspomagają barierę ochronną skóry człowieka. Z drugiej strony są jednym z ważniejszych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych. Szczepy szpitalne *S. epidermidis* wytwarzają biofilm i wykazują oporność na różne antybiotyki. Są odpowiedzialne głównie za zakażenia krwi oraz zakażenia związane z obecnością biomateriałów w organizmie pacjenta.

1. Wprowadzenie. 2. Bakterie *S. epidermidis* jako komensale. 2.1. Pochodzenie *S. epidermidis*. 2.2. Skóra jako środowisko życia *S. epidermidis*. 2.3. Mechanizmy adaptacyjne *S. epidermidis* do środowiska życia. 2.4. Mechanizmy wspierania bariery ochronnej skóry. 2.5. Wpływ na funkcje komórek gospodarza. 3. *S. epidermidis* jako patogen. 3.1. Biofilm bakteryjny i czynniki wirulencji. 4. Podsumowanie

#### FROM A COMMENSAL TO A PATHOGEN – TWO FACES OF *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*

**Abstract:** *Staphylococcus epidermidis* is a commensal organism and the most abundant constituent of the healthy human skin and mucous membrane microbiota. It is well adapted to colonize and evade human antimicrobial barriers. *Staphylococcus epidermidis* not only competes with potentially harmful pathogens, but also produces a plethora of proteins supporting host natural defenses. At the same time, *Staphylococcus epidermidis* is an opportunistic pathogen recognized as one of the leading causes of healthcare-associated infections. *Staphylococcus epidermidis* is mainly responsible for bloodstream infections and other biomedical device-related infections. Hospital strains of *Staphylococcus epidermidis* form protective biofilm and are characterized by their resistance to various antibiotics.

1. Introduction. 2. *Staphylococcus epidermidis* as a commensal organism. 2.1. Origin of *S. epidermidis*. 2.2. Human skin as *S. epidermidis* environment. 2.3. Adaptation mechanisms of *S. epidermidis*. 2.4. Mechanisms supporting skin's antimicrobial defences. 2.5. Impact on the activity of host cells. 3. *S. epidermidis* as a pathogen. 3.1. Bacterial biofilm and virulence factors. 4. Summary

**Słowa kluczowe:** bakterie komensalne, biofilm, *Staphylococcus epidermidis*

**Keywords:** commensal bacteria, biofilm, *Staphylococcus epidermidis*

## 1. Wprowadzenie

Bakterie *Staphylococcus epidermidis* są jednym z czołowych przedstawicieli mikrobioty skóry i błon śluzowych człowieka [20, 38, 67, 82]. Należą do grupy koagulazo-ujemnych gronkowców [5]. Komensalne bakterie *S. epidermidis* towarzyszą człowiekowi przez całe życie jako stali rezydenci skóry [37]. Aby utrzymać się na powierzchni skóry wykształciły szereg mechanizmów, które umożliwiają im wyczuwanie i obronę lub ominięcie odpowiedzi układu immunologicznego człowieka [49, 70].

Bakterie *S. epidermidis* aktywnie wspierają skórę w jej funkcjach bariery ochronnej i mechanizmy wrodzonej odporności człowieka. Wytwarzają szereg różnych czynników, które mają działanie przeciwdrobnoustrojowe, skierowane przeciw bakteriom patogennym [18, 43, 44]. Ostatnio pojawia się coraz więcej informacji na temat korzystnego wpływu bakterii komensalnych, w tym także *S. epidermidis* na zdrowie człowieka [13, 43, 66, 72, 81, 86].

Z drugiej strony w ostatnich latach *S. epidermidis* wyłonił się jako jeden z ważniejszych czynników etiologicznych zakażeń związanych z opieką medyczną HAI (Healthcare-Associated Infections) [95, 96]. Doprowadził do tego postęp medycyny i wprowadzenie inwazyjnych zabiegów diagnostycznych i leczniczych [79]. Patogeneza zakażeń wywołanych przez szpitalne szczepy bakterii *S. epidermidis* wiąże się głównie z tworzeniem przez nie biofilmu na powierzchniach biomateriałów wprowadzanych do organizmu pacjenta. Bakterie *S. epidermidis* są wiodącym czynnikiem zakażeń krwi oraz zakażeń związanych z obecnością w organizmie człowieka biomateriałów [40, 62]. Wywołują zakażenia głównie u pacjentów z deficytami immunologicznymi, u pacjentów poddawanych terapii immunosupresyjnej, wcześniaków, pacjentów zakażonych wirusem HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), długotrwanie hospitalizowanych i krytycznie chorych [28, 36]. Do głównych postaci klinicznych zakażeń wywołanych przez *S. epidermidis* należą m.in. zakażenia łożyska naczyniowego [2], zakażenia implantów orto-

\* Autor korespondencyjny: Beata Podgórska, Elbląska Uczelnia Humanistyczno-Ekonomiczna, ul. Lotnicza 2, 82-300 Elbląg; tel. 55 239 38 02; e-mail: pielegniarstwo@euh-e.edu.pl

pedycznych [65], infekcyjne zapalenie wsierdza [17], czy zakażenia dróg moczowych związane obecnością cewnika moczowego [26].

Szpitalne szczepy bakterii gatunku *S. epidermidis* oprócz zdolności wytwarzania biofilmu wykształciły także oporność na różne antybiotyki. Większość izolatów szpitalnych (od 75 do 90%) wykazuje oporność na metycylinę MRSE (Methicillin Resistant *Staphylococcus epidermidis*) [96], a wraz z nią krzyżową oporność na większość antybiotyków  $\beta$ -laktamowych [5]. Około 85% z nich wykazuje także oporność na wiele innych antybiotyków MDRSE (Multidrug-Resistant *S. epidermidis*) [64, 96]. Szpitalne szczepy *S. epidermidis* stanowią w placówkach opieki medycznej rezerwuarny genów oporności na antybiotyki, które mogą być przekazywane innym mikroorganizmom w tym środowisku [3]. Bakterie te rozprzestrzeniają się w szpitalach na całym świecie i stwarzają coraz większe zagrożenie [97].

Bakterie *S. epidermidis* nie posiadają klasycznych czynników wirulencji, takich jak wytwarzają blisko z nimi spokrewnione *Staphylococcus aureus*, egzoenzymów degradacyjnych czy toksyn, których aktywność niszczy tkanki gospodarza (np. hemolizyn  $\alpha$  i  $\beta$ , leukocydyny, toksyn ekfoliatywnych A i B) [23]. Większość czynników, które uczestniczą w patogenezie zakażeń wywołanych przez *S. epidermidis* odgrywa ważną rolę także w ich komensalnym trybie życia. Może to wskazywać, że *S. epidermidis* nie jest mikroorganizmem typowo patogennym, a raczej patogenem oportunistycznym [69].

Celem artykułu jest przedstawienie czynników, które umożliwiają bakteriom *S. epidermidis* funkcjonowanie jako mikroorganizmu komensalnego, wspomagającego mechanizmy odporności wrodzonej człowieka oraz tych, które z drugiej strony czynią go jednym z ważniejszych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych.

Udział bakterii *S. epidermidis* w wywoływaniu zakażeń szpitalnych, opis czynników, które mają wpływ na ich różnorodność klonalną oraz opis wytworzonych mechanizmów oporności na antybiotyki przedstawiono w artykule pt. „*Staphylococcus epidermidis* jako czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych”, który opublikowano na stronie 348 bieżącego zeszytu *Postępów Mikrobiologii*.

## 2. Bakterie *S. epidermidis* jako komensale

### 2.1. Pochodzenie *S. epidermidis*

Jeszcze do niedawna panowało powszechne przekonanie, że płód oraz środowisko macicy jest jałowe, a pierwszy kontakt z bakteriami i kolonizacja noworodka następuje dopiero w chwili jego narodzin oraz w ciągu kilku dni po narodzinach [48]. Badania prowadzone w ramach programu Human Microbiome [75],

który ma na celu określenie składu ludzkiej mikrobioty, jej roli w utrzymaniu zdrowia człowieka oraz wpływie na poszczególne jednostki chorobowe dały światło na całkiem nowe, dotychczas nieznanne fakty. Ostatnie badania sugerują, że płód i płyn owodniowy nie są całkowicie sterylne, a pierwszy kontakt człowieka z *S. epidermidis* ma miejsce już podczas życia płodowego [19, 61]. Mogą na to wskazywać wyniki badań DNA (sekwencjonowanie fragmentu 16S rRNA) wyizolowanego z próbek krwi pępowinowej pobranej od dzieci narodzonych przez cesarskie cięcie [29], a także badania hodowlane, które umożliwiły wyizolowanie czystych kultur bakterii *S. epidermidis* (identyfikacja na podstawie sekwencjonowania fragmentu 16S rRNA) z próbek płynu owodniowego [19] oraz z mekonium czyli smółki (pierwszy kał), gdzie jak wykazano, bakterie *S. epidermidis* są najliczniej występującymi mikroorganizmami [45]. Z uwagi na duże zainteresowanie tym tematem zapewne możliwe będzie uzyskanie większej ilości danych i ostateczne wyjaśnienie tej kwestii w najbliższym czasie.

Badania eksperymentalne przeprowadzone na zwierzętach potwierdzają możliwość przenoszenia bakterii *S. epidermidis* z organizmu matki na płód [46]. Sugeruje się, że bakterie te mogą przedostawać się do środowiska macicy z jamy ustnej matki poprzez krwiobieg [25]. *S. epidermidis* jest jednym z pierwszych mikroorganizmów z jakimi ma kontakt płód, stąd uważa się, że może mieć wpływ na kształtowanie układu immunologicznego dziecka [81] i jego przygotowanie na zetknięcie ze znacznie większą liczbą różnorodnych drobnoustrojów podczas porodu oraz karmienia piersią [76].

Sposób narodzin ma ogromny wpływ na początkowy skład mikroorganizmów kolonizujących noworodka. Dzieci, które rodzą się, przez kanał rodny są kolonizowane głównie przez mikroorganizmy zasiedlające pochwę kobiety. Natomiast u dzieci przychodzących na świat przez cesarskie cięcie wykazano przewagę mikroorganizmów, które występują na skórze matki, w tym głównie bakterii z rodzaju *Staphylococcus* [29]. Ten początkowy skład mikroorganizmów u noworodka ma ogromny wpływ na tworzenie złożonych i stabilnych populacji mikroorganizmów, które mają wpływ na zdrowie w dorosłym życiu człowieka [6, 31, 61].

Tuż po porodzie i ekspozycji na środowisko organizm noworodka jest kolonizowany przez wiele różnych rodzajów mikroorganizmów. Ma to odzwierciedlenie w dużym zróżnicowaniu składu mikrobioty jelitowej noworodka [76]. Bakterie *Staphylococcus* spp. mogą przedostawać się do jelit niemowląt ze skóry matki, podczas karmienia piersią a także wraz z mlekiem matki, w którym stanowią dominującą grupę mikroorganizmów [46]. Jako fakultatywne beztlenowce, bakterie *S. epidermidis* (wraz z *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. i *Enterobacter* spp.) są pierwszymi i głównymi mikroorganizmami kolonizującymi

jelita niemowląt. Wykorzystując tlen i obniżając jego poziom w jelicie stwarzają warunki dla życia bakterii beztlenowych (*Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. i *Clostridium* spp.) [61].

Badania przeprowadzone przez Eggesbø [31] wykazały dynamikę składu ilościowego i jakościowego mikroorganizmów podczas życia osobniczego człowieka. Obserwowano stałe obniżanie liczby bakterii *Staphylococcus* spp. w jelitach dzieci począwszy od 4 do 120 dnia ich życia [31]. Skład mikrobioty jelit dzieci w wieku 3 lat jest istotnym czynnikiem wpływającym na stan ich zdrowia i neurorozwoju [9, 77]. Sugeruje się także, że znaczna przewaga liczebności bakterii *Staphylococcus* spp. w stosunku do *Bifidobacterium* spp. w jelitach dzieci może mieć wpływ także na ich naotyłość [47].

## 2.2. Skóra jako środowisko życia *S. epidermidis*

Ciało ludzkie jest środowiskiem życia wielu różnych rodzajów mikroorganizmów, które są niezbędne dla rozwoju i zdrowia człowieka. Bakterie *S. epidermidis* są podstawowym elementem mikrobioty skóry. Spełniają wiele ważnych funkcji i przyczyniają się do utrzymania homeostazy organizmu człowieka [18, 43, 81]. Należą do grupy stałych rezydentów i stanowią znaczącą część złożonej populacji mikroorganizmów na powierzchni skóry [37, 38, 67, 82]. Skóra człowieka jest bardzo zróżnicowanym środowiskiem. Skład i rozmieszczenie mikroorganizmów zależy od topografii i właściwości fizjologicznych, zajmowanej przez nie niszy [20, 37, 38, 67].

Bakterie *S. epidermidis* preferują miejsca wilgotne o wyższej temperaturze, dlatego występują głównie w zagłębieniach ciała: pod pachami, pod kolanami, w pachwinach, fałdzie pośladkowym, pomiędzy palcami, w okolicach pępka [37, 82]. Kolonizują także jamę nosową zdrowych osób (od 96 do 100%) [43]. Występują w obszarach łojowych, na czole pomiędzy brwiami, w zewnętrznym kanale słuchowym, na potylicy [38], ale także na obszarach odsłoniętych i suchych takich jak wewnętrzna strona przedramienia [82]. Jako fakultatywne beztlenowce bakterie *S. epidermidis* mogą występować zarówno na powierzchni skóry jak i w mieszkach włosowych, gdzie jest obniżona zawartość tlenu [82]. Poza skórą występują także na błonach śluzowych, np. gardła czy dróg rodnych [60, 84].

## 2.3. Mechanizmy adaptacyjne *S. epidermidis* do środowiska życia

Skóra stanowi barierę anatomiczną i wraz różnymi mechanizmami odporności wrodzonej (nieswoistej) chroni przed wnikaniem mikroorganizmów do wnętrza organizmu człowieka [8]. Jest wyjątkowo nieprzyjaznym środowiskiem życia dla bakterii. Kwaśny odczyn (pH ~5), niewystarczająca zawartość wolnej

wody, duże wahania temperatury, ekspozycja na promieniowanie UV, wysokie stężenie soli (NaCl) pochodzącej z potu oraz obecność białek przeciwbakteryjnych AMP (Antimicrobial Peptides), wytwarzanych przez komórki skóry sprawiają, że tylko niektóre mikroorganizmy mają możliwość przetrwania i przebywania na stałe w tym środowisku [8]. Bakterie *S. epidermidis* należą do grupy stałych rezydentów i jako jedne z nielicznych mikroorganizmów są zdolne do stałego utrzymywania się przy życiu i odtwarzania swojej populacji w tych niesprzyjających warunkach [8]. Aby przetrwać wykształciły szereg przystosowań oraz stosują różne strategie, które umożliwiają im wyczuwanie i omijanie bądź przewyciężanie fizycznych, chemicznych i biologicznych czynników obrony przeciwdrobnoustrojowej gospodarza [56].

Bakterie *S. epidermidis* są mikroorganizmami Gram-dodatnimi, tak więc już sama struktura ściany komórkowej zbudowanej z wielu warstw mureiny nadaje im wysoką stabilność, dzięki czemu komórki bakterii są odporne na wysychanie, szok osmotyczny i czynniki mechaniczne [8]. Dodatkową warstwę ochronną dla komórek bakterii mogą tworzyć także białka, które znajdują się w środowisku ich występowania [41].

Aktywność gruczołów potowych sprawia, że środowisko ludzkiej skóry charakteryzuje się zmiennym, często wysokim stężeniem soli (NaCl). Bakterie *S. epidermidis* jako mikroorganizmy halotolerancyjne mogą przetrwać w środowiskach o bardzo wysokich stężeniach soli NaCl, sięgających nawet do 2 M [49]. Mechanizmy tej niezwyklej oporności wciąż nie są całkowicie poznane. Jednym z czynników, który ma na to wpływ jest wytwarzany przez nie egzopolimer, kwas poli- $\gamma$ -DL-glutamowy PGA (Poly- $\gamma$ -Glutamic Acid) [49]. PGA chroni bakterie nie tylko przed wysokim stężeniem NaCl, ale także przed białkami przeciwdrobnoustrojowymi AMP wytwarzanymi przez komórki skóry oraz przed fagocytozą przez neutrofile [49]. Bakterie *S. epidermidis* mają także zdolność gromadzenia w swoich komórkach osmoprotektantów: betainy glicynowej, proliny, jonów  $K^+$ , które zapobiegają ich odwodnieniu w środowisku o wysokiej osmolarności [10, 51]. Wysokie stężenia tych substancji wewnątrz komórek bakterii, nawet w warunkach braku stresu osmotycznego częściowo wyjaśniają ich niezwykłą tolerancję na NaCl i wysokie ciśnienie osmotyczne [51].

Z kolei do ograniczenia niekorzystnego wpływu kwaśnego odczynu skóry (pH 4,2–5,9), i jego neutralizacji przyczyniają się wytwarzane przez *S. epidermidis* enzymy, deiminaza argininowa oraz ureaza. Deiminaza argininowa to enzym, który jest zaangażowany w katabolizm argininy i jej konwersję do ornityny, amoniaku i dwutlenku węgla [27, 58]. Enzym ten jest kodowany przez geny zorganizowane w operonie *arc* (*arcA*, *arcB*, *arcC*, *arcD*), znajdującym się w obrębie

mobilnego elementu genetycznego ACME (Arginine Catabolic Mobile Element), który jest zlokalizowany w chromosomie i występuje u około 50% szczepów bakterii gatunku *S. epidermidis* [27, 63]. Wyczerpanie L-argininy jako substratu przez deiminazę argininową ma dodatkowo korzystne i ochronne znaczenie dla bakterii *S. epidermidis*, ponieważ jest ona także substratem do produkcji tlenku azotu (NO). Związek ten ma działanie bakteriobójcze i jest elementem zarówno wrodzonej jak i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko mikroorganizmom [27]. Innym czynnikiem umożliwiającym przeciwdziałaniu stresowi kwasowemu jest wytwarzana przez *S. epidermidis* ureaza. Enzym ten katalizuje rozkład mocznika, który jest składnikiem potu, a jednym z produktów tej reakcji jest amoniak [88].

Ochronne działanie przed kwaśnym odczynem skóry ma także biofilm bakteryjny tworzony przez niektóre szczepy bakterii *S. epidermidis* [58, 88].

Skóra ludzka nie stanowi jedynie pasywnej, mechanicznej bariery, lecz także aktywnie uczestniczy w obronie przed mikroorganizmami. Komórki skóry wytwarzają białka AMP o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Te małe białka o długości 5–149 aminokwasów charakteryzują się szerokim spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Głównym celem ich ataku jest ściana lub błona komórkowa bakterii [34]. Są one cząsteczkami efektorowymi nieswoistej odpowiedzi immunologicznej i stanowią pierwszą linię obrony u człowieka. Chronią go przed patogenami, ale także kontrolują skład naturalnej mikrobioty, często wykazując z nią działanie synergistyczne [34]. Głównymi rodzinami białek AMP wytwarzanymi w skórze człowieka są: katelicydyny,  $\beta$ -defensyny i dermicydyny [34, 54]. Są one produkowane przez keratynocyty, komórki tuczne, neutrofile, sebocyty a także występują w pocie [34, 35].

Defensyny i katelicydyny są białkami o ładunku dodatnim. Jest to podyktowane przewagą obecności aminokwasów zasadowych, głównie argininy i lizyny. Kationowy charakter tych białek AMP ułatwia ich wiązanie z ujemnie naładowanymi składnikami ściany komórkowej bakterii, np. lipopolisacharydem LPS (Lipopolysaccharide), kwasami teichojowymi TA (Teichoic Acid), odpowiednio na powierzchni komórek bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich oraz z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błony komórkowej bakterii. Kationowe białka AMP początkowo są przyciągane do powierzchni komórki bakterii przez oddziaływanie elektrostatyczne, a następnie wbudowane w strukturę jej błony komórkowej. Prowadzi to do uszkodzenia błony komórkowej, wypłynięcia zawartości komórki bakterii, a ostatecznie do jej śmierci [1, 34].

Ochronę przed aktywnością kationowych białek AMP bakterie *S. epidermidis* zawdzięczają sprawnie działają-

cemu w ich komórkach systemowi Aps [70]. System ten składa się z układu czujnik / regulator. Elementem czujnikowym jest białko ApsS, które oddziałując z białkiem AMP aktywuje mechanizmy regulacji. Mechanizmy te obejmują indukcję ekspresji genów operonu *dlt* i genu *mprF*, co prowadzi odpowiednio do D-alanylnacji kwasów teichojowych oraz włączenia lizylo-fosfatydyloglicerolu do błony cytoplazmatycznej bakterii [56, 70]. Ta modyfikacja kwasów teichojowych i błony cytoplazmatycznej dodatnio naładowanymi cząsteczkami zmienia ładunek powierzchniowy komórek bakterii i ostatecznie prowadzi do elektrostatycznego odpychania kationowych białek AMP [56]. W skład systemu Aps wchodzi także transporter (pompa) VraFG, którego działanie polega na usuwaniu białek AMP z błony cytoplazmatycznej na zewnątrz komórki bakterii albo ich importowanie do wnętrza komórki w celu inaktywacji proteolitycznej [56, 70].

Z kolei przed bakteriobójczą aktywnością białek AMP o charakterze anionowym, m.in. dermicydyną, komórki bakterii *S. epidermidis* są chronione przez aktywność wydzielanych zewnątrzkomórkowo enzymów degradacyjnych, m.in. proteazy SepA [15, 54]. Dodatkowo rolę ochronną pełnią także wytwarzane przez bakterie egzopolimery: kwas poli- $\gamma$ -DL-glutamowy PNAG [49] i polisacharyd PIA (Polysaccharide Intercellular Adhesin). PIA jest adhezyną i kationowym polimerem N-acetyloglukozaminy, który jest syntetyzowany przez szczepy bakterii wytwarzające biofilm [100]. Rola ochronna tych egzopolimerów polega na osłonięciu komórek bakterii i ich odizolowaniu od negatywnego wpływu białek AMP [49, 90].

#### 2.4. Mechanizmy wspierania bariery ochronnej skóry

Bakterie *S. epidermidis* jako mikroorganizmy komensalne, stale przebywające na skórze aktywnie wspierają mechanizmy obronne człowieka, co może nawet sugerować ich mutualistyczny związek z gospodarzem. Odbywa się to między innymi przez wytwarzanie przez bakterie własnych czynników, które mają właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Mechanizm ten umożliwia bakteriom *S. epidermidis* konkurowanie o niszę z innymi mikroorganizmami i nie zezwala na kolonizację skóry przez bakterie patogenne [18].

Do grupy białek o aktywności przeciwbakteryjnej wytwarzanych przez *S. epidermidis* należą modulatory rozpuszczalne w fenolu PSM (Phenol-Soluble Modulin). Te małe białka, o długości 20–44 aminokwasów wykazują działanie synergistyczne z białkami AMP gospodarza [18, 74]. PSM są toksynami, które selektywnie uszkodzają błonę komórkową bakterii patogennej, między innymi *S. aureus*, w tym także szczepów metycylooopornych MRSA (Methicillin-Resistant

*Staphylococcus aureus*), *Streptococcus* grupy A (*Streptococcus pyogenes*) oraz bakterii *Escherichia coli* [18].

Ich selektywna aktywność w stosunku do komórek bakterii patogennych sprawia, że toksyny PSM nie naruszają struktury mikrobioty skóry, w tym także nie uszkadzają komórek wytwarzających je bakterii *S. epidermidis* [18]. Jest to możliwe dzięki funkcjonującemu u *S. epidermidis* systemowi sekrecji, którego kluczowym elementem jest białko transportowe Pmt, umożliwiające eksport toksyn PSM z wnętrza wytwarzających je komórek bakterii do otaczającego środowiska [14].

Białka PSM wspierają system obronny gospodarza i spełniają istotną rolę w komensalnym stylu życia bakterii *S. epidermidis* ułatwiając im wzrost i rozprzestrzenianie się na powierzchni naskórka [14, 18]. Jednak kiedy skóra jest uszkodzona a bakterie wnikają w głąb tkanek gospodarza mogą wykazywać w stosunku do nich także działanie toksyczne. Z uwagi na to są zaliczane do czynników wirulencji bakterii *S. epidermidis* (rozdział 3.1). Białka PSM spełniają także istotną rolę w procesach dojrzewania biofilmu (rozdział 3.1).

Większość szczepów *S. epidermidis* (96%) produkuje bakteriocyny, które są białkami skierowanymi przeciwko innym gatunkom lub szczepom bakterii blisko z nimi spokrewnionych. Szczepy *S. epidermidis* wytwarzające bakteriocyny same nie podlegają ich szkodliwemu działaniu [35, 44]. Większość bakteriocyn wytwarzanych przez *S. epidermidis* należy do grupy lantibiotyków, np.: epidermina, epilancyna K7, Pep5, gallidermina [7], epilancyna 15X [32], stafylokokcyna 1580 [4] epidermicyna N101 [80], epicydyna 280 [4] i bakteriocyn klasy II, np.: aureocyny A70 i 53 [4].

Lantibiotyki są antybakteryjnymi peptydami zawierającymi tioeterowe aminokwasy lantioninę i/lub metyllantioninę. Ich działanie bakteriobójcze polega głównie na tworzeniu porów w błonach komórkowych bakterii [7].

Wytwarzane przez *S. epidermidis* bakteriocyny hamują wzrost wielu bakterii patogennych, w tym także *S. aureus* [44]. Ze względu na wielki potencjał przeciwbakteryjny bakteriocyn ostatnio pokłada się wielkie nadzieje na ich wykorzystanie jako środków zapobiegających zakażeniom oportunistycznym u pacjentów z deficytami układu odpornościowego [44].

Innym mechanizmem antagonistycznego oddziaływania *S. epidermidis* w stosunku do patogennych bakterii *S. aureus* jest wytwarzanie przez nie egzoenzymu, proteazy serynowej Esp. Proteaza Esp hydrolizuje szereg białek kluczowych dla powstawania biofilmu, m.in. odpowiedzialnych za adhezję oraz interakcje gospodarz-patogen, w tym także białko A bakterii *S. aureus*. Degraduje także białka macierzy zewnątrzkomórkowej człowieka, do których wiążą się komórki bakterii *S. aureus* (m.in. fibronektynę, fibrynogen, witronektynę) [43, 85]. Z uwagi na to proteaza Esp jest zaliczana

także do czynników wirulencji *S. epidermidis* [69]. Proteaza Esp nie tylko hamuje powstawanie biofilmu, wytwarzanego przez *S. aureus*, ale może także degradować biofilm który już istnieje [43, 85]. W organizmie człowieka głównym rezerwuarem *S. aureus* jest jama nosowa. Około jedna trzecia populacji ludzkiej jest nosicielem tych patogennych bakterii. Kolonizacja nozdrzy jest jednym z głównych czynników ryzyka zakażeń szpitalnych wywoływanych przez *S. aureus* (m.in. zakażeń skóry, zakażeń łożyska naczyniowego, infekcyjnego zapalenia wsierdza, zakażeń tkanek miękkich). Obecność komensalnych bakterii *S. epidermidis* w jamie nosowej zapobiega jej kolonizacji przez mikroorganizmy patogenne [43, 85]. Badania eksperymentalne przeprowadzone na myszach wykazały, że donosowa aplikacja bakterii *S. epidermidis* zapobiega także kolonizacji przez szczepy MRSA [73].

Bakterie *S. epidermidis* mogą hamować wytwarzanie biofilmu przez *S. aureus* także poprzez blokowanie systemu *quorum sensing* tych bakterii. System ten oprócz wpływu na tworzenie biofilmu kontroluje także ekspresję innych ważnych czynników wirulencji *S. aureus*, np. toksyn  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , proteazy serynowej, DN-azy, fibrynolizyny, enterotoksyny B, toksyny zespołu wstrząsu toksycznego TSST1 [55].

Ostatnie badania sugerują, że bakterie *S. epidermidis* kolonizujące jamę nosową człowieka mogą zapobiegać także infekcjom wirusowym. Jest to możliwe dzięki obecności w komórkach bakterii białka Embp, które jak wykazano wiąże wirusy grypy i przez to działa jak filtr ochronny [13].

Bakterie *S. epidermidis* przyczyniają się także do wytwarzania wolnych kwasów tłuszczowych FFA (Free Fatty Acids), które na powierzchni skóry tworzą barierę przeciwbakteryjną. FFA na powierzchni skóry są wytwarzane przez sebocyty, ale w dużym stopniu także poprzez aktywność lipolityczną komensalnych bakterii *S. epidermidis* oraz bakterii *Propionibacterium acnes* [35]. Bakteryjne lipazy hydrolizują trójglicerydy sebum produkowanego przez gruczoły łojowe, a produktem tej reakcji są wolne kwasy tłuszczowe. Niektóre średnio- i długołańcuchowe FFA (C8-C18) wykazują działanie przeciw szerokiemu spektrum bakterii Gram-dodatnich i stanowią ważny element odporności wrodzonej człowieka [30]. Bakterie *S. epidermidis* unikają bakteriobójczej aktywności FFA przez ich modyfikację enzymatyczną. Umożliwia to wytwarzany przez bakterie enzym FAME (Fatty Acid Modifying Enzyme), który katalizuje reakcję estryfikacji kwasów tłuszczowych [12].

## 2.5. Wpływ na funkcje komórek gospodarza

Bakterie *S. epidermidis* mogą korzystnie wpływać na funkcjonowanie skóry jako bariery ochronnej także poprzez wpływ na funkcje komórek gospodarza.

Kwas lipoteichojoyowy obecny w ścianie komórkowej bakterii *S. epidermidis* może hamować nadmierną odpowiedź zapalną keranocytów oraz uwalnianie cytokin prozapalnych podczas uszkodzenia skóry, co w tym przypadku działa na niekorzyść, ponieważ znacznie opóźnia gojenie rany [53].

Bakterie *S. epidermidis* mogą pobudzać keranocyty do produkcji białek AMP (m.in.  $\beta$ -defensyn), lub hamować ich wytwarzanie. Aktywacja keranocytów przyczynia się do wzmożonego wytwarzania białek AMP i przygotowania gospodarza do odparcia ataku bakterii patogennych [52]. Z kolei hamowanie ich aktywności pozwala bakteriom uniknąć bakterio-bójczego działania białek AMP [15, 42]. Utrzymanie równowagi pomiędzy stymulacją a unikaniem przez bakterie *S. epidermidis* wrodzonej odpowiedzi immunologicznej ma ogromne znaczenie dla zachowania homeostazy i zdrowia człowieka.

Najnowsze badania wskazują na kolejną bardzo ważną, ochronną rolę jaką mogą spełniać bakterie *S. epidermidis* w organizmie człowieka. Nakatsuji i wsp. [66] wykazali, że niektóre szczepy bakterii *S. epidermidis*, zdolne do wytwarzania 6-N-hydroksyamino-puryny (6-HAP), mają wybiórczą zdolność hamowania wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych (głównie nowotworów skóry wywołanych przez promieniowanie UV). Potwierdziły to badania eksperymentalne przeprowadzone na myszach [66]. 6-HAP jest cząsteczką, która hamuje replikację kwasu DNA, a mechanizm działania polega prawdopodobnie, na konkuroowaniu cząsteczki 6-HAP z adeniną.

### 3. *S. epidermidis* jako patogen

#### 3.1. Biofilm bakteryjny i czynniki wirulencji

Kluczowe znaczenie w patogenezie zakażeń wywołanych przez *S. epidermidis* ma biofilm, który jest tworzony przez niektóre szczepy tych bakterii. Około połowa wszystkich zakażeń HAI ma związek z obecnością biofilmu wytwarzanego przez bakterie na powierzchniach biomateriałów wprowadzonych do organizmu pacjenta [68, 98].

Bakterie *S. epidermidis* wiążą się preferencyjnie do powierzchni biomateriałów wprowadzanych do organizmu pacjenta [39]. We wstępnej fazie interakcji komórek bakterii i powierzchni abiotycznych główne znaczenie odgrywają oddziaływania fizyczne, m.in.: ruchy Browna, siły przyciągania van der Waalsa, oddziaływania elektrostatyczne oraz siły hydrofobowe. Ten początkowy etap wiązania komórek bakterii jest odwracalny [69].

Powierzchnie wprowadzonych do organizmu pacjenta biomateriałów (m.in.: cewników naczyniowych, cewników urologicznych, implantów ortopedycznych,

sztucznych zastawek serca itp.) pokrywają się białkami osocza i białkami macierzy zewnątrzkomórkowej: albuminą, fibronektyną, fibrynogenem, kolagenem, witronektyną, elastyną, lamininą. Białka te są rozpoznawane przez adhezyny, które są zakotwiczone w ścianie komórkowej bakterii [69]. Adhezyny umożliwiają nieodwracalnie wiązanie komórek bakterii do powierzchni biomateriałów w dalszym etapie tworzenia biofilmu. W zjawisku tym u *S. epidermidis* uczestniczą głównie białka powierzchniowe AtlE, białko Bap/Bhp [69], grupa białek adhezyjnych MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) oraz kwasy teichojoyowe [91]. W początkowym etapie tworzenia biofilmu aktywność białka AtlE, które spełnia podwójną funkcję zarówno adhezyny jak i autolizyny, prowadzi do lizy małej subpopulacji komórek bakterii *S. epidermidis* i uwolnienia z nich kwasu DNA. Ta uwolniona frakcja zewnątrzkomórkowego DNA (extracellular DNA) inicjuje wiązanie komórek bakterii do powierzchni biomateriałów, a także wiązanie komórek pomiędzy sobą [94]. Wytwarzany przez *S. epidermidis* biofilm jest strukturą złożoną. Składa się z wielu warstw komórek bakterii, które są stabilizowane przez zewnątrzkomórkowe DNA bakterii, białka adhezyjne i wytwarzane przez bakterie egzopolimery PIA i kwas poli- $\gamma$ -DL-glutamowy PGA [49, 69]. Egzopolisacharyd PIA (inaczej zwany PNAG) jest polimerem N-acetyloglukozaminy. Enzymy, które biorą udział w jego syntezie są kodowane przez geny zorganizowane w operonie *ica* (intercellular adhesion) (*icaA*, *icaD*, *icaB*, *icaC*) [99]. Około 87% szpitalnych szczepów bakterii gatunku *S. epidermidis*, które posiadają geny *ica* wytwarza biofilm bakteryjny, stąd ich obecność uznaje się za jeden z głównych markerów patogenności tych bakterii [100]. W niektórych szczepach *S. epidermidis* funkcje egzopolisacharydu PIA przejmują białka powierzchniowe, głównie Bap/Bhp [87], Aap [78] i Embp [16].

Formowanie i dojrzewanie biofilmu u *S. epidermidis* kontrolowane jest przez system *quorum sensing* i geny *agr* (*agrA*, *agrC*, *agrD*, *agrB*) [55]. Z uformowanego, dojrzałego biofilmu mogą odrywać się jego fragmenty. Te uwolnione fragmenty biofilmu mogą przemieszczać się w organizmie pacjenta i przyczyniać się do rozprzestrzeniania się bakterii, powstawania wtórnych ognisk zakażenia, bądź nawrotów infekcji [68]. Ten etap rozwoju biofilmu wspierają produkowane przez bakterie egzoproteazy Esp, które degradują białka znajdujące się na powierzchni biofilmu, oraz białka PSM (głównie PSM $\beta$ ), które ułatwiają rozrywanie wiązań niekowalencyjnych w biofilmie [92]. Białka PSM uczestniczą także w tworzeniu kanałów wewnątrz biofilmu, które umożliwiają dystrybucję składników odżywczych do wszystkich jego warstw i ułatwiają ich dostępność dla bakterii [74, 92]. Tworzenie przez bakterie biofilmu jest strategią umożliwiającą im przetrwanie



i przystosowanie się do środowiska życia [98]. Zewnątrzkomórkowa macierz biofilmu, utworzona przez egzopolimery PIA i PGA [49, 69], zapewnia bakteriom ochronę przed dostępem antybiotyków [11], przed aktywnością białek AMP, wytwarzanych przez komórki gospodarza [90] oraz przed działaniem wrodzonego układu odpornościowego człowieka [50, 90]. Leczenie zakażeń, związanych z tworzeniem przez bakterie biofilmu jest skomplikowane i stanowi duże wyzwanie dla dzisiejszej medycyny [33].

Poza biofilmem do czynników wirulencji bakterii *S. epidermidis* należą wytwarzane przez nie toksyny, wśród nich głównie białka PSM (moduliny rozpuszczalne w fenolu). Białka PSM spełniają ważną rolę w komensalnym stylu życia bakterii (rozdz. 2.4), równocześnie stanowią ważny czynnik ich wirulencji [74]. Aktywność białek PSM w patogenezie zakażeń wywołanych przez *S. epidermidis* ma wiele aspektów. Jednym z nich jest udział w dojrzewaniu i rozprzestrzenianiu biofilmu bakteryjnego [74, 92], innym jest ich aktywność cytolityczna oraz prozapalna. Najsilniejszą aktywność cytolityczną spośród wszystkich typów modulin syntetyzowanych przez *S. epidermidis*, wykazuje białko PSM $\delta$ , nazywane toksyną  $\delta$  lub hemolizyną  $\delta$  [14, 91]. Białko PSM $\delta$  jest wytwarzane przez większość szczepów bakterii *S. epidermidis* (95%) [76]. Ekspresja genu kodującego toksynę  $\delta$  jest regulowana przez system *quorum sensing* i czynnik regulatorowy Agr [93]. Toksyna wykazuje aktywność cytolityczną zarówno w stosunku do komórek prokariotycznych jak i eukariotycznych. Powoduje między innymi uszkodzenie neutrofilów oraz hemolizę erytrocytów [15]. Może również silnie uszkadzać tkanki gospodarza. Odnotowano przypadki martwiczego zapalenia jelit u noworodków wywołane aktywnością toksyny PSM $\delta$  [71, 83]. Toksyny PSM mogą także wywierać działanie prozapalne poprzez aktywację neutrofilów i uwalnianie cytokin prozapalnych [15]. Białka PSM produkowane przez *S. epidermidis* mają jednak znacznie słabsze działanie toksyczne i nie są tak destrukcyjne jak te, które są syntetyzowane przez *S. aureus* [15, 23].

Istnieją nieliczne doniesienia o wytwarzaniu przez szpitalne szczepy bakterii *S. epidermidis*, innych toksyn, np. enterotoksyn, głównie SEC3 (Staphylococcal Enterotoxin C3) i SEL (Staphylococcal Enterotoxin-Like toxin L) [59, 76], czy toksyny zespołu wstrząsu toksycznego (TSST-1) [24, 57]. Zarówno enterotoksyny jak i toksyna TSST-1 są superantygenami. Pobudzają układ odpornościowy do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Powodują wzrost proliferacji limfocytów oraz uwalnianie cytokin prozapalnych, co prowadzi do zaostrzenia objawów infekcji i wstrząsu toksycznego TSS (Toxic Shock Syndrome) [23, 89].

Enterotoksyny są produkowane głównie przez koagulazo-dodatnie bakterie *S. aureus* [23]. Są małymi,

termostabilnymi białkami odpowiedzialnymi przede wszystkim za wywoływane przez te bakterie zatrucia pokarmowe [22].

Enterotoksyny SEC3 i SEL produkowane przez *S. epidermidis* są kodowane przez geny znajdujące się w obrębie wysp patogenności SePI (*S. epidermidis* Pathogenicity Island) zlokalizowanych w chromosomie bakterii. Wyspa patogenności SePI jest mobilnym elementem genetycznym. Jej obecność wykryto dotychczas w jednym klinicznym szczepie *S. epidermidis* [59].

Obecność enterotoksyn oraz toksyny TSST-1, wytwarzanych przez bakterie *S. epidermidis* wykrywano głównie u pacjentów z bakteriecią, u których wystąpił syndrom szoku toksycznego [21, 76].

#### 4. Podsumowanie

Bakterie *S. epidermidis* są dominującym elementem mikrobioty skóry i błon śluzowych człowieka. Kolonizacja skóry przez *S. epidermidis* odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy i zdrowia człowieka.

Bakterie *S. epidermidis* wykształciły różne strategie umożliwiające im przystosowanie się do środowiska życia, jakim jest skóra człowieka i unikania wrodzonych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej.

Dzięki syntetyzowanym czynnikom antibakteryjnym *S. epidermidis* aktywnie wspierają układ immunologiczny człowieka.

Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za patogenność szpitalnych szczepów bakterii *S. epidermidis* jest wytwarzany przez nie biofilm oraz oporność na antybiotyki.

#### Piśmiennictwo

1. Agarwal S., Sharma G., Dang S., Gupta S., Gabrani R.: Antimicrobial peptides as anti-infectives against *Staphylococcus epidermidis*. *Med. Princ. Pract.* **25**, 301–308 (2016)
2. Asaad A.M., Qureshib M.A., Hasanc S.M.: Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. *Infect. Dis.* **48**, 356–360 (2016)
3. Barbier F., Ruimy R. i wsp.: Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the community: high homology of SCCmec IV between *Staphylococcus epidermidis* and major clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* **15**, 270–281 (2010)
4. Bastos M.C., Ceotto H., Coelho M.L., Nascimento J.S.: Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **10**, 38–61 (2009)
5. Becker K., Heilmann C., Peters G.: Coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **27**, 870–926 (2014)
6. Biasucci G., Benenati B., Morelli L., Bessi E., Boehm G.: Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J. Nutr.* **138**, 1796–1800 (2008)
7. Bierbaum G., Gotz F., Peschel A., Kupke T., van de Kamp M., Sahl H.G.: The biosynthesis of the lantibiotics epidermin, galli-

- dermin, Pep5 and epilancin K7. *Antonie van Leeuwenhoek*, **69**, 119–127 (1996)
8. Bojar R.A., Holland K.T.: Review: the human cutaneous microflora and factors controlling colonisation. *World J. Microb. Biot.* **18**, 889–903 (2002)
  9. Borre Y.E., Moloney R.D., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F.: The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv. Exp. Med. Biol.* **817**, 373–403 (2014)
  10. Cayley S., Lewis B.A., Record M.T.: Origins of the osmoprotective properties of betaine and proline in *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.* **174**, 1586–1595 (1992)
  11. Cerca N., Jefferson K.K., Oliveira R., Pier G.B., Azeredo J.: Comparative antibody-mediated phagocytosis of *Staphylococcus epidermidis* cells grown in a biofilm or in the planktonic state. *Infect. Immun.* **74**, 4849–4855 (2006)
  12. Chamberlain N.R., Brueggemann S.A.: Characterisation and expression of fatty acid modifying enzyme produced by *Staphylococcus epidermidis*. *J. Med. Microbiol.* **46**, 693–697 (1997)
  13. Chen H.W., Liu P.F., Liu Y.T., Kuo S., Zhang X.Q., Schooley R.T., Rohde H., Gallo R.L., Huang C.M.: Nasal commensal *Staphylococcus epidermidis* counteracts influenza virus. *Sci. Rep.* **6**, 278–279 (2016)
  14. Cheung G.Y.C., Joo H.-S., Chatterjee S.S., Otto M.: Phenol-soluble modulins – critical determinants of staphylococcal virulence. *FEMS Microbiol. Rev.* **38**, 698–719 (2014)
  15. Cheung G.Y., Rigby K., Wang R., Queck S.Y., Braughton K.R., Whitney A.R., Teintze M., DeLeo F.R., Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* strategies to avoid killing by human neutrophils. *Plos Pathog.* **6**, e1001133 (2010)
  16. Christner, M., Rohde i wsp.: The giant extracellular matrix-binding protein of *Staphylococcus epidermidis* mediates biofilm accumulation and attachment to fibronectin. *Mol. Microbiol.* **75**, 187–207 (2010)
  17. Chu V.H., Fowler V.G.J. i wsp.: Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* **46**, 232–242 (2008)
  18. Cogen A.L., Gallo R.L. i wsp.: Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 192–200 (2010)
  19. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S.: Human gut colonisation may be initiated *in utero* by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports*, **6**, DOI: 10.1038/srep23129 (2016)
  20. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R.: Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, **326**, 1694–1697 (2009)
  21. Crass B.A., Bergdoll M.S.: Involvement of coagulase-negative staphylococci in toxic shock syndrome. *J. Clin. Microbiol.* **23**, 43–45 (1986)
  22. Cretenet M., Even S., Le Loir Y.: Unveiling *Staphylococcus aureus* enterotoxin production in dairy products: a review of recent advances to face new challenges. *Dairy Sci. Technol.* **91**, 127–150 (2011)
  23. Cunha M.L., Calsolari R.A.O.: Toxigenicity in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbiol. Insights*, **1**, 13–24 (2008)
  24. Cunha M.L., Calsolari R.A.O., Araujo Jr.J.P.: Detection of enterotoxin and toxic shock syndrome toxin 1 genes in *Staphylococcus*, with emphasis on coagulase-negative staphylococci. *Microb. Immun.* **51**, 381–390 (2007)
  25. Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H., Ruby J.D., Lee M.J.: Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. *J. Periodontol.* **76**, 171–177 (2005)
  26. De N., Godlove M.: Prevalence of *S. aureus* and *S. epidermidis* among patients with indwelling catheters and their antibiogram using some commonly used antibiotics. *J. Am. Sci.* **6**, 515–520 (2010)
  27. Diep B.A., Perdreau-Remington F. i wsp.: Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, **367**, 731–739 (2006)
  28. Domingo P., Fontanet A.: Management of complications associated with totally implantable ports in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS*, **15**: 7–13 (2001)
  29. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R.: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 11971–11975 (2010)
  30. Drake D.R., Brogden K.A., Dawson D.V., Wertz P.W.: Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface. *J. Lipid Res.* **49**, DOI: 10.1194/jlr.R700016-JLR200 (2008)
  31. Eggesbø M., Moen B., Peddada S., Baird D., Rugtveit J., Midvedt T., Bushel P.R., Sekelja M., Rudi K.: Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS*, **119**, DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02688.x (2011)
  32. Ekkelenkamp M.B., Hanssen M., Danny Hsu S.T., de Jong A., Milatovic D., Verhoef, J., van Nuland N.A.: Isolation and structural characterization of epilancin 15X, a novel lantibiotic from a clinical strain of *Staphylococcus epidermidis*. *FEBS Lett.* **579**, 1917–1922 (2005)
  33. Franca A., Carvalhais V., Vilanova M., Pier G.B., Cerca N.: Characterization of an *in vitro* fed-batch model to obtain cells released from *S. epidermidis* biofilms. *AMB Express*, **6**, DOI: 10.1186/s13568-016-0197-9 (2016)
  34. Gallo R.L., Hooper L.V.: Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat. Rev. Immunol.* **12**, 503–516 (2013)
  35. Gallo R.L., Nakatsuji T.: Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J. Invest. Dermatol.* **131**, 1974–1980 (2011)
  36. Ghassemi A., Farhangi H., Badiie Z., Banihashem A., Mosaddegh M.R.: Evaluation of nosocomial infection in patients at hematology-oncology ward of Dr. Sheikh children's hospital. *Iran. J. Ped. Hematol. Oncol.* **5**, 179–185 (2015)
  37. Grice E.A., Segre J.A.: The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* **9**, 244–253 (2011)
  38. Grice E.A., Segre J.A. i wsp.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, **29**, 1190–1192 (2009)
  39. Gristina A.: Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*, **237**, 1588–1595 (1987)
  40. Hidron A.I., Edwards J.R., Patel J., Horan T.C., Sievert D.M., Pollock D.A., Fridkin S.K.: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29**, 996–1011 (2008)
  41. Hirai Y.: Survival of bacteria under dry conditions; from a viewpoint of nosocomial infection. *J. Hosp. Infect.* **19**, 191–200 (1991)
  42. Holland D.B., Bojar R.A., Farrar M.D., Holland K.T.: Differential innate immune responses of a living skin equivalent model colonized by *Staphylococcus epidermidis* or *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.* **290**, 149–155 (2009)
  43. Iwase T., Uehara Y., Shinji H., Tajima A., Seo H., Takada K., Agata T., Mizunoe Y.: *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature*, **465**, 346–349 (2010)
  44. Janek D., Zipperer A., Kulik A., Krismer B., Peschel A.: High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by

- nasal *Staphylococcus* strains against bacterial competitors. *Plos Pathog.* **12**, e1005812 (2016)
45. Jiménez E., Marin M.L., Martin R., Odriozola J.M., Olivares M., Xaus J., Fernández L., Rodríguez J.M.: Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res. Microbiol.* **159**, 187–193 (2008a)
  46. Jimenez E., Delgado S., Maldonado A., Arroyo R., Albuja M., Garcia N., Jarrod M., Fernandez L., Gomez A., Rodriguez J.M.: *Staphylococcus epidermidis*: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiol.* **8**, DOI: 10.1186/1471-2180-8-143 (2008b)
  47. Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E.: Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 534–538 (2008)
  48. Keyworth, N., Millar, M.R, Holland, K.T.: Development of cutaneous microflora in premature neonates. *Arch. Dis. Child.* **67**, 797–801 (1992)
  49. Kocianova S., Vuong C., Yao Y., Voyich J.M., Fischer E.R., DeLeo F.R., Otto M.: Key role of poly-gamma-DL-glutamic acid in immune evasion and virulence of *Staphylococcus epidermidis*. *J. Clin. Invest.* **115**, 688–694 (2005)
  50. Kristian S., Birkenstock T., Sauder U., Mack D., Gotz F., Landmann R.: Biofilm formation induces C3a release and protects *Staphylococcus epidermidis* from IgG and complement deposition and from neutrophil-dependent killing. *J. Infect. Dis.* **197**, 1028–1035 (2008)
  51. Kunin C.M., Rudy J.: Effect of NaCl-induced osmotic stress on intracellular concentrations of glycine betaine and potassium in *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, and staphylococci. *J. Lab. Clin. Med.* **118**, 217–224 (1991)
  52. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., Macleod D.T., Leichte A., Ryan A.F., Di Nardo A., Gallo R.L.: Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 2211–2221 (2010)
  53. Lai Y., Gallo R.L. i wsp.: Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat. Med.* **15**, 1377–1382 (2009)
  54. Lai Y., Villaruz A.E., Li M., Cha D.J., Sturdevant D.E., Otto M.: The human anionic antimicrobial peptide dermcidin induces proteolytic defence mechanisms in staphylococci. *Mol. Microbiol.* **63**, 497–506 (2007)
  55. Le K.Y., Otto M.: Quorum-sensing regulation in staphylococci – an overview. *Front. Microbiol.* **6**, DOI: 10.3389/fmicb.2015.01174 (2015)
  56. Li M., Lai Y., Villaruz A.E., Cha D.J., Sturdevant D.E., Otto M.: Gram-positive three-component antimicrobial peptide-sensing system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 9469–9474 (2007)
  57. Lina G., Fleer A., Etienne J., Greenland T.B., Vandenesch F.: Coagulase-negative staphylococci isolated from two cases of toxic shock syndrome lack superantigenic activity, but induce cytokine production. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **13**, 81–86 (1996)
  58. Lindgren J.K., Fey P.D. i wsp.: Arginine deiminase in *Staphylococcus epidermidis* functions to augment biofilm maturation through pH homeostasis. *J. Bacteriol.* **196**, 2277–2289 (2014)
  59. Madhusoodanan J., Gill, S.R. i wsp.: An enterotoxin-bearing pathogenicity island in *Staphylococcus epidermidis*. *J. Bacteriol.* **193**, 1854–1862 (2011)
  60. Majchrzak K., Mierzwińska-Nastalska E., Chmura A., Kwiatkowski A., Paczek L., Młynarczyk G., Szymanek-Majchrzak K.: Comparison of staphylococcal flora in denture plaque and the surface of the pharyngeal mucous membrane in kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* **48**, 1590–1597 (2016)
  61. Martin R., Knol J.: Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. *Plos One*, **11**, e0158498 (2016)
  62. McCann M.T., Gilmore B.F., Gorman S.P.: *Staphylococcus epidermidis* device-related infections: pathogenesis and clinical management. *J. Pharm. Pharmacol.* **60**, 1551–1571 (2008)
  63. Miragaia M., Diep B.A. i wsp.: Genetic diversity of arginine catabolic mobile element in *Staphylococcus epidermidis*. *Plos One*, **6**, e7722 (2009)
  64. Miragaia M., Thomas J.C., Couto I., Enright M.C., de Lencastre H.: Inferring a population structure for *Staphylococcus epidermidis* from multilocus sequence typing data. *J. Bacteriol.* **189**, 2540–2552 (2007)
  65. Montanaro L., Speziale P., Campoccia D., Ravaoli S., Cangini I., Pietrocola G., Giannini S., Arciola C.: Scenery of *Staphylococcus* implant infections in orthopedics. *Future Microbiol.* **6**, 1329–1349 (2011)
  66. Nakatsuji T., Gallo R.L. i wsp.: A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci. Adv.* **4**, DOI: 10.1126/sciadv.aao4502 (2018)
  67. Oh J., Byrd A.L., Deming C., Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Kong H.H., Segre J.A.: Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*, **514**, 59–64 (2014)
  68. Otto M.: Staphylococcal infections: mechanisms of biofilm maturation and detachment as critical determinants of pathogenicity. *Annu. Rev. Med.* **64**, 175–188 (2013)
  69. Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* – the ‘accidental’ pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* **7**, 555–567 (2009a)
  70. Otto M.: Bacterial sensing of antimicrobial peptides. *Contrib. Microbiol.* **16**, 136–149 (2009b)
  71. Overturf G.D., Sherman M.P., Scheifele D.W., Wong L.C.: Neonatal necrotizing enterocolitis associated with delta toxin-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **9**, 88–91 (1990)
  72. Park Y.J., Lee H.K.: The role of skin and orogenital microbiota in protective immunity and chronic immune-mediated inflammatory disease. *Front. Immunol.* **10**, DOI: 10.3389/fimmu.2017 (2018)
  73. Park B., Iwase T., Liu G.Y.: Intranasal application of *S. epidermidis* prevents colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in mice. *Plos One*, **6**, e25880 (2011)
  74. Peschel A., Otto M.: Phenol-soluble modulins and staphylococcal infection. *Nat. Rev. Microbiol.* **11**, 667–673 (2013)
  75. Peterson, J., S., Guyer M. i wsp.: The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* **19**, 2317–2323 (2009)
  76. Pinheiro L., Brito C.I., de Oliveira A., Martins P.Y., Pereira V.C., da Cunha M.L.: *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus*: molecular detection of cytotoxin and enterotoxin genes. *Toxins*, **7**, 3688–3699 (2015)
  77. Rodríguez J.M., Collado M.C. i wsp.: The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* **2**, DOI: 10.3402/mehd.v26.26050 (2015)
  78. Rohde H., Burdelski C., Bartscht K., Hussain M., Buck F., Horstkotte M.A., Knobloch J.K., Heilmann C., Herrmann M., Mack D.: Induction of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation via proteolytic processing of the accumulation-associated protein by staphylococcal and host proteases. *Mol. Microbiol.* **55**, 1883–1895 (2005)
  79. Rupp M.E., Archer G.L.: Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin. Infect. Dis.* **19**, 231–245 (1994)
  80. Sandiford S., Upton M.: Identification, characterization, and recombinant expression of epidermicin N101, a novel unmodified bacteriocin produced by *Staphylococcus epidermidis* that displays potent activity against staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 1539–1547 (2012)

81. Scharschmidt T.C.: Establishing tolerance to commensal skin bacteria: timing is everything. *Dermatol. Clin.* **35**, DOI: 10.1016/j.det.2016.07.007 (2017)
82. Scharschmidt T.C., Fischbach M.A.: What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* **1**, 83–89 (2013)
83. Scheifele D.W., Bjornson G.L., Dyer R.A., Dimmick J.E.: Delta-like toxin produced by coagulase-negative staphylococci is associated with neonatal necrotizing enterocolitis. *Infect. Immun.* **55**, 2268–2273 (1987)
84. Sharon I., Morowitz M.J., Thomas B.C., Costello E.K., Relman D.A., Banfield J.F.: Time series community genomics analysis reveals rapid shifts in bacterial species, strains, and phage during infant gut colonization. *Genome Res.* **23**, 111–120 (2013)
85. Sugimoto S., Iwamoto T., Takada K., Okuda K., Tajima A., Iwase T., Mizunoe Y.: *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. *J. Bacteriol.* **195**, 1645–1655 (2013)
86. Thomas S., Prendergast G.C. i wsp.: The host microbiome regulates and maintains human health: a primer and perspective for non microbiologists. *Cancer Res.* **15**, 1783–1812 (2017)
87. Tormo M.A., Knecht E., Gotz F., Lasa I., Penades J.R.: Bap-dependent biofilm formation by pathogenic species of *Staphylococcus*: evidence of horizontal gene transfer? *Microbiology*, **151**, 2465–2475 (2005)
88. Vandecandelaere I., Van Nieuwerburgh F., Deforce D., Coenye T.: Metabolic activity, urease production, antibiotic resistance and virulence in dual species biofilms of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. *Plos One*, **12**, e0172700 (2017)
89. Vasconcelos N.G., Cunha M.L.R.: Staphylococcal enterotoxins: molecular aspects and detection methods. *J. Public Health Epidemiol.* **2**, 29–42 (2010)
90. Vuong C., Voyich J.M., Fischer E.R., Braughton K.R., Whitney A.R., DeLeo F.R., Otto M.: Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system. *Cell. Microbiol.* **6**, 269–275 (2004)
91. Vuong C., Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes Infect.* **4**, 481–489 (2002)
92. Wang R., Khan B.A., Cheung G.Y., Bach T.H., Jameson-Lee M., Kong K.F., Queck S.Y., Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* surfactant peptides promote biofilm maturation and dissemination of biofilm-associated infection in mice. *J. Clin. Invest.* **121**, 238–248 (2011)
93. Wang R., Otto M. i wsp.: Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat. Med.* **13**, 1510–1514 (2007)
94. Whitchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S.: Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*, **295**, 1487 (2002)
95. Widerström M., Wiström J., Edebro H., Marklund E., Backman M., Lindqvist P., Mønsen T.: Colonization of patients, healthcare workers, and the environment with healthcare-associated *Staphylococcus epidermidis* genotypes in an intensive care unit: a prospective observational cohort study. *BMC Infect. Dis.* DOI: 10.1186/s12879-016-2094-x (2016)
96. Widerström M., McCullough C.A., Coombs G.W., Mønsen T., Christiansen K.J.: A multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* clone (ST2) is an ongoing cause of hospital-acquired infection in a Western Australian Hospital. *J. Clin. Microbiol.* **50**, 2147–2151 (2012)
97. Widerström M., Mønsen T., Karlsson C., Wiström J.: Molecular epidemiology of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in a Swedish county hospital: evidence of intra- and interhospital clonal spread. *J. Hosp. Infect.* **64**, 177–183 (2006)
98. Wu H., Moser C., Wang H.Z., Høiby N., Song Z.J.: Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int. J. Oral Sci.* **7**, DOI: 10.1038/ijos.2014.65 (2014)
99. Ziebuhr W., Hennig S., Eckart M., Kranzler H., Batzilla C., Kozitskaya S.: Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **28**, 14–20 (2006)
100. Ziebuhr W., Heilmann C., Götz F., Meyer P., Wilms K., Straube E., Hacker J.: Detection of the intercellular adhesion gene cluster (*ica*) and phase variation in *Staphylococcus epidermidis* blood culture strains and mucosal isolates. *Infect. Immun.* **65**, 890–896 (1997)