

Ewa Szczuka^{1*}, Adam Kaznowski¹

¹Zakład Mikrobiologii, Instytut Biologii Eksperymentalnej, Wydział Biologii,
Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu, ul. Umultowska 89, 61-614 Poznań

Wpłynęło w styczniu 2014 r.

1. Wstęp. 2. Budowa kaset SCC*mec*. 3. Występowanie kaset SCC*mec* u gronkowców koagulazo-ujemnych. 3.1. Zróżnicowanie kaset SCC*mec* u *Staphylococcus epidermidis*. 3.2. Identyfikacja kaset występujących u szczepów *Staphylococcus haemolyticus*. 3.3. Charakterystyka kaset u *Staphylococcus hominis*. 3.4. Występowanie kaset SCC*mec* u gronkowców sporadycznie izolowanych od chorych ludzi. 3.5. Charakterystyka kaset SCC*mec* obecnych u szczepów izolowanych od zwierząt. 4. Podsumowanie

Differentiation of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci

Abstract: Staphylococcal chromosomal cassette *mec* (SCC*mec*) is a mobile genetic element that harbors the *mec* genes which encode resistance to methicillin and almost all β -lactam antibiotics. Also resistance genes for aminoglycosides, macrolides, tetracyclines can accrue on SCC*mec* elements. Coagulase-negative staphylococci are thought to be a reservoir of diverse SCC*mec* elements that can spread to *Staphylococcus aureus* or other species of *Staphylococcus*. A diversity of SCC*mec* types, with many new combinations of the *mec* and *ccr* gene complex as well as nontypeable types were recognized among the MR-CNS strains.

1. Introduction. 2. The structure of SCC*mec* elements. 3. Distribution of SCC*mec* types in coagulase-negative staphylococci. 3.1. Differentiation of SCC*mec* types in *Staphylococcus epidermidis*. 3.2. Identification of SCC*mec* in *Staphylococcus haemolyticus*. 3.3. Characteristics of SCC*mec* in *Staphylococcus hominis*. 3.4 Distribution of SCC*mec* types in sporadic staphylococcal isolates from patients. 3.5 Characteristics of SCC*mec* types in bacterial strains isolated from animal sources. 4. Summary

Słowa kluczowe: *Staphylococcus*, kasety SCC*mec*

Key words: *Staphylococcus*, staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)

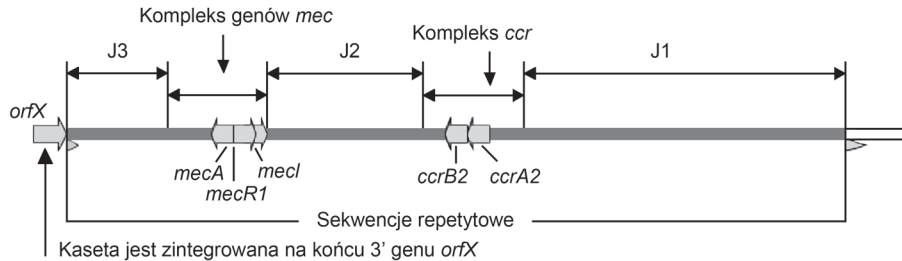
1. Wstęp

Gronkowce koagulazo-ujemne stanowią naturalną florę bakteryjną skóry i błon śluzowych człowieka, ale mogą być czynnikiem etiologicznym wielu infekcji głównie u osób z obniżoną odpornością. Za główną przyczynę wirulencji tej grupy bakterii uważa się zdolność wytwarzania biofilmu na powierzchni uszkodzonej tkanki oraz abiotycznej. Uważa się, że gronkowce koagulazo-ujemne stanowią rezerwuar genów warunkujących oporność na antybiotyki [11, 12, 26, 36].

Kasety SCC*mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec*) są mobilnymi elementami genetycznymi (MGE, mobile genetic elements), które na drodze transferu horyzontalnego mogą być przekazywane między szczepami tego samego lub różnych gatunków [12]. Kasety SCC*mec* zawierają zwykle gen *mecA*, który warunkuje oporność gronkowców na metycylinę, co oznacza oporność na antybiotyki β -laktamowe, czyli penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy i monobaktamy. Wyjątek stanowi cefalosporyna V generacji – ceftobiprol, który jest pierwszym antybiotykiem β -laktamowym aktywnym wobec MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) [30]. Gen *mecA* odpowiedzialny jest za wytwarzanie białka wiążącego penicylinę – PBP2a (penicillin binding protein 2a), które w odróżnieniu od

innych białek PBP, wykazuje obniżone powinowactwo do antybiotyków β -laktamowych i przejmuje ich funkcję. Białko PBP2a jest transpeptydazą odpowiedzialną za tworzenie mostków pentaglicynowych w peptydoglikanie, co warunkuje syntezę ściany komórkowej [16, 22]. Pochodzenie kaset SCC*mec* oraz mechanizm ich nabywania nie jest w pełni poznany. Kasety są zintegrowane z chromosomem bakteryjnym w specyficznym miejscu na końcu 3' genu *orfX* kodującego metylotransferazę rybosomalną oraz jest oskrzydłona przez proste i odwrócone sekwencje repetytywne [20, 21, 24]. Kasety SCC*mec* zawierają kompleks genów *mec* oraz rekombinazę *ccr*, która umożliwia wycinanie i specyficzną integrację kasety z chromosomem bakteryjnym (Rys. 1). W strukturę SCC*mec* bardzo często wbudowane są mobilne elementy genetyczne tj: plazmidy, transpozony, sekwencje inercyjne, w których mogą być zlokalizowane geny warunkujące oporność na antybiotyki. W kasecie mogą się znajdować również geny warunkujące wirulencję, czy też kodujące białka biorące udział w syntezie polisacharydów budujących ścianę komórkową bakterii [12]. Kasety mają wielkość od 21 do 68 tysięcy nukleotydów. Elementy SCC*mec* odznaczają się zróżnicowaną strukturą i są klasyfikowane na różne typy na podstawie występującego kompleksu genów *mec* oraz rekombinazy *ccr*. Dotychczas

* Autor korespondencyjny: Zakład Mikrobiologii, Instytut Biologii Eksperymentalnej, Wydział Biologii, Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu, ul. Umultowska 89, 61-614 Poznań, tel. 61 829 59 36, e-mail: ewasz@amu.edu.pl



Rys. 1. Schemat budowy kasety SCC*mec*. J1, J2, J3 – regiony towarzyszące. Gen *mecA* koduje oporność na metycylinę, *mecR1*, *mecI* – geny regulatorowe, *ccrB2*, *ccrA2* – geny kodujące rekombinazę

opisano 11 typów kaset SCC*mec*, w niektórych z nich wyróżniono podtypy [22, 30, 37].

Warto podkreślić, że pojawiło się dużo niejasności oraz niespójności w klasyfikacji kaset SCC*mec* jak i nazewnictwie kompleksów genów *mec* i *ccr*. W celu rozwiązania tych problemów została powołana Międzynarodowa Grupa Ekspertów ds. Klasyfikacji Kaset SCC*mec* (IWG-SCC). W wyniku jej prac zostało ujednolicone nazewnictwo kaset SCC*mec*, określone zostały wymagania, jakie muszą być spełnione, aby został zatwierdzony nowy typ kasety SCC*mec* oraz ustalono jednolite kryteria stosowane przy definiowaniu kaset SCC*mec* w badaniach epidemiologicznych. Poszczególne klonów MRSA są charakteryzowane poprzez określenie typu kasety SCC*mec*. Szpitalne szczepy MRSA (HA-MRSA, hospital acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) zawierają zazwyczaj kasety SCC*mec* typu I, II i III [13, 20, 21, 41]. Kasety typu II i III oprócz genu *mecA* mają geny kodujące oporność na aminoglikozydy, makrolidy i tetracykliny, co skutkuje wielolekoopornością. Szczepy metycylinooporne gronkowca złocistego występujące w środowisku pozaszpitalnym (CA-MRSA, community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) zawierają kasety typu IV i V, które mają jedynie gen warunkujący oporność na antybiotyki β -laktamowe [9, 28, 32]. Szczepy CA-MRSA pojawiły się w latach 90-tych XX wieku i powstały *de novo* w wyniku przekazania elementu SCC*mec* do wielu metycylinyowrażliwych klonów gronkowca złocistego (MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*). Należy podkreślić, że kasety SCC*mec* częściej występują u gronkowców koagulazo-ujemnych niż u *S. aureus*. Pomimo tego, znacznie mniej wiadomo o strukturze tych elementów u tej grupy bakterii.

2. Budowa kaset SCC*mec*

Kompleks genów *mec* składa się z genu strukturalnego *mecA*, genów regulatorowych: *mecR1*, *mecI* oraz sekwencji insercyjnych. U gronkowców opisano 5 klas regionu *mec* (A, B, C1, C2, D). Klasy różnią się między sobą występowaniem sekwencji insercyjnych oraz stopniem delekcji genów regulatorowych. Klasa A kom-

pleksu *mec* zawiera sekwencję insercyjną IS431, klasa B, IS1272 i IS431, klasa C, IS431, podczas gdy klasa D nie zawiera żadnej sekwencji insercyjnej. W obrębie klasy A wyodrębniono pięć wariantów (A1, A2, A3, A4 i A5), w klasie B i C odpowiednio po cztery warianty (B, B1, B₂/B2, B(L), C1, C2, C1-like i C4) [22, 30, 37].

Kompleks *ccr* składa się z genu kodującego rekombinazę oraz otaczających go otwartych ramek odczytu (ORFs). Dotychczas zostały zidentyfikowane trzy filogenetycznie odmienne rekombinazy: *ccrA*, *ccrB* i *ccrC*. Wykazują one podobieństwo sekwencji nukleotydowej poniżej 50%. W obrębie typu *ccrA* wyróżniono allotypy: *ccrA1*-A7, a w obrębie *ccrB*: allotypy *ccrB1*-B7. Zgodnie z wytycznymi ustalonymi przez IWG-SCC do tego samego allotypu *ccr* zalicza się sekwencje, które wykazują podobieństwo powyżej 85%, natomiast sekwencje *ccr* wykazujące podobieństwo od 60% do 82% uznawane są jako różne allotypy [22]. Ostatnio zidentyfikowano kolejne allotypy u *S. haemolyticus* – *ccrABshp*, a u *S. sciuri* – *ccrA7* [22, 33, 45]

W kasecie SCC*mec* występują trzy regiony towarzyszące: J1, J2 i J3, które mogą zawierać sekwencje niekodujące, pseudogeny oraz sekwencje insercyjne, plazmidy, transpozony, w których często obecne są geny warunkujące oporność na antybiotyki. Różnice w regionach J stanowią podstawę do wyróżnienia podtypów w obrębie tego samego kompleksu *mec-ccr* [22].

3. Występowanie kaset SCC*mec* u gronkowców koagulazo-ujemnych

Wśród gronkowców koagulazo-ujemnych największe zróżnicowanie kaset SCC*mec* obserwuje się u *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* i *S. hominis*, czyli gatunków najczęściej powodujących zakażenia u ludzi. Wiele kaset SCC*mec* występujących u gronkowców koagulazo-ujemnych nie można zaklasyfikować do już istniejących typów, gdyż najprawdopodobniej zawierają do tej pory nieopisane allotypy genu rekombinazy chromosomowej (*ccr*), kompleksy *mec* lub w kasetach tych występują nowe kombinacje kompleksów *ccr* i *mec* [37]. Wskazuje to na konieczność sekwencjonowania całych struktur SCC*mec* w celu poznania ich budowy.

Natomiast w większości przypadków badania dotyczące identyfikacji kaset SCCmec są przeprowadzane w oparciu o reakcję PCR, z zastosowaniem starterów zaprojektowanych do znanych sekwencji występujących w opisanych kasetach SCCmec [25, 49].

3.1. Różnicowanie kaset SCCmec u *Staphylococcus epidermidis*

Z danych literaturowych wynika, że kasetka typu IV jest najczęściej występującą u bakterii należących do gatunku *S. epidermidis*. Na podkreślenie zasługuje fakt, że dominującą pozycję kasetka ta zajmuje w populacjach bakterii pochodzących z różnych obszarów geograficznych: z Francji, Portugalii, Kanady, Japonii i Meksyku [1, 10, 11, 28, 34]. U *S. epidermidis* stwierdzono również obecność kaset SCCmec typu I, II, III, V, VI i VIII [27, 31, 34, 38, 48, 52]. Badania przeprowadzone przez Ibrahema i wsp. [19] wykazały bardzo wysoki odsetek szczepów MRSE (methicillin resistant *S. epidermidis*), u których nie można było zidentyfikować kaset SCCmec. Jedynie u trzech izolatów MRSE stwierdzono występowanie kasety SCCmec typu I, a u dwóch kasetę typu IV. Szczepy te zostały wyizolowane z przedsionka nosa mieszkańców północnych regionów Finlandii. Również wśród populacji szwedzkich szczepów zaobserwowano wysoki odsetek kaset SCCmec, których przynależności do znanych typów nie można było określić. Ponadto stwierdzono występowanie nietypowych kombinacji kompleksu genu *mec* i rekombinazy *ccr* [40]. W innych badaniach wykazano, że szczepy *S. epidermidis* zawierają w swoim genomie wiele kopii genu *ccr* jak również różne jego allotypy [13, 19, 26, 35, 40].

Występowanie wielu kopii genów kodujących rekombinazę chromosomalną w genomie bakterii może wynikać z dużej łatwości nabywania ruchomych elementów genetycznych przez szczepy *S. epidermidis*. Uważa się, że zachodzące częste zdarzenia rekombinacyjne oraz wysoka plastyczność genomu tych bakterii zadecydowały o sukcesie *S. epidermidis* jako patogena zakażeń szpitalnych [36]. Duże różnicowanie kaset SCCmec u bakterii w środowisku szpitalnym upatruje się również w ekspozycji ich na antybiotyki, które w stężeniach subinhibicyjnych mogą nie tylko modulować ekspresję genów, ale również wpływać na horyzontalny transfer kaset SCCmec [34]. Ponadto transfer kaset jest ułatwiony w biofilmie, ze względu na bardzo duże zagęszczenie komórek bakteryjnych w tej strukturze. Znacznie mniejsze różnicowanie kaset zaobserwowano wśród szczepów CA-MRSE (community-associated methicillin resistant *S. epidermidis*), zidentyfikowano jedynie kasetę typu IV i V.

Liczni autorzy wskazują, że szczepy *S. epidermidis* stanowią rezerwuara kaset SCCmec dla metycylinowrażliwych szczepów gronkowca złocistego [17, 22].

Należy podkreślić, że kasety typu IV, są kasetami najmniejszymi i tym samym najbardziej mobilnymi. Nabycie kaset przez MSSA skutkuje opornością na antybiotyki β -laktamowe i powstaniem MRSA [22, 38]. W warunkach *in vitro* wykazano transfer kasety SCCmec IV ze szczepu *S. epidermidis* do *S. aureus* [47]. Również wyniki badań Barberi i wsp. [1] wskazują na możliwość transferu kasety typu IV występującej u *S. epidermidis* do CA-MRSA, ponieważ wykazano podobieństwo sekwencji SCCmec u tych gatunków. Kolejny przykład międzygatunkowego transferu kasety SCCmec został podany przez Blendala i wsp. [3]. Szczepy *S. epidermidis* i *S. aureus* wyizolowane od hospitalizowanego noworodka miały tą samą kasetę SCCmec typu IVa, a ich sekwencje wykazały >98% podobieństwa.

3.2. Identyfikacja kaset występujących u szczepów *Staphylococcus haemolyticus*

U bakterii z gatunku *S. haemolyticus* zidentyfikowano kasety typu IV, V i VII, jednakże występują one u niewielkiej liczby szczepów [5, 8, 35, 45]. U szczepu JCSC1435, którego cały genom został zsekwencjonowany, stwierdzono obecność kasety SCCmec [42]. Analizując wyniki badań można stwierdzić, że w genomie *S. haemolyticus* najczęściej występuje klasa C kompleksu *mec*, która jest charakterystyczna dla kasety typu V. Kompleks ten jednak często nie występuje z rekombinazą typu *ccrC* jak to ma miejsce w kasecie SCCmec typu V, ale z innymi typami rekombinaz *ccr* [5, 45]. Ponadto wielu autorów wskazuje, że w genomie *S. haemolyticus* występuje wiele kopii genów rekombinazy *ccr*, przy czym niektórych nie można przyporządkować do określonego allotypu [13, 26, 35]. Ostatnio u szczepów *S. haemolyticus* zostały zidentyfikowane nieznanne przedtem allotypy genów rekombinazy *ccr*: *ccrA7*, *ccrA8*, *ccrAB_{SHP}* [33, 45]. Niemniej jednak nadal wysoki odsetek szczepów *S. haemolyticus* ma kasety, których nie można zaklasyfikować do znanych typów [12, 13, 26].

Uważa się, że *S. haemolyticus* jest rezerwuarem kaset SCCmec typu V dla innych gatunków gronkowców. W literaturze opisano przypadek jej transferu ze szczepu *S. haemolyticus* do *S. aureus* [2]. Powstały klon MRSA był odpowiedzialny za epidemie na oddziale noworodkowym w szpitalu uniwersyteckim w Örebro w Szwecji. Hipoteza transferu kasety między tymi gatunkami została poparta wysokim stopniem podobieństwa sekwencji (99%) fragmentu kompleksu *mec* występującego w kasetach SCCmec typu V u wyżej wymienionych gatunków. Natomiast analiza PFGE wykazała identyczne profile DNA dla tych szczepów. Inne klony MRSA izolowane na terenie tego szpitala nie zawierały kasety SCCmec typu V.

3.3. Charakterystyka kaset SCCmec u *Staphylococcus hominis*

W genomie szczepów *S. hominis* wykryto kasety SCCmec typu III, VI, VIII oraz o nieokreślonej przynależności [4, 10, 12, 13, 19, 31]. Należy jednak zaznaczyć, że badano pojedyncze izolaty. Bouchmani i wsp. [4] opisali występowanie u *S. hominis* nowej kasety SCCmec o unikatowej kompozycji kompleksu *mec* i *ccr*. Zawiera ona klasę A kompleksu *mec* i gen rekombinazy typu *ccrAB1*. Często w genomach szczepów *S. hominis* występują dwa różne typy genów rekombinazy (*ccrAB1*, *ccrAB4*) i jeden kompleks *mec* (klasa A). Podobne rezultaty uzyskali Mendoga-Olazarán i wsp. [29]. Opisali oni szczepy, które w genomie mają jeden kompleks *mec* oraz dwa typy genów rekombinaz *ccr*: *ccrAB1*, *ccrC* lub *ccrAB4*, *ccrC*, jak również szczepy mające jeden kompleks *mec* oraz trzy typy genów rekombinaz: *ccrAB1*, *ccrAB4* i *ccrC*. Zdaniem wyżej wymienionych autorów uzyskane dane wskazują na możliwość występowania w jednej kasecie SCCmec kilku genów rekombinaz *ccr*, czy też występowaniu genów *ccr* w kilku kasetach ułożonych tandemowo. Również wśród szczepów *S. hominis* nie mających genu *mecA* stwierdzono występowanie genów rekombinaz: *ccrC*, *ccrAB1*, *ccrAB4* i *ccrAB2*.

3.4. Występowanie kaset SCCmec u gronkowców sporadycznie izolowanych od chorych ludzi

Budowa kaset SCCmec u gatunków gronkowców rzadko wywołujących zakażenia u ludzi jest słabo poznana. U *S. capitis* zidentyfikowano kasety typu I, II, III, IV i V, u *S. warneri* typu III i IV, a u *S. sciuri*, *S. saprophyticus* i *S. cohnii* typu III. U pojedynczych izolatów *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi* i *S. massiliensis* wykryto odpowiednio kasety typu I, IV i V [19, 31, 52]. Wśród gronkowców koagulazo-ujemnych występują również kasety, których nie można zidentyfikować w oparciu o przyjęte kryteria. U szczepów *S. saprophyticus* stwierdzono występowanie kasety SCCmec mającej zidentyfikowany kompleks *mec*- klasę A i nieznaną typ rekombinazy *ccr* [39]. Higashide i wsp. [15] opisali u tego gatunku kasety SCCmec z unikatową kompozycją kompleksu *mec* (klasa A) i *ccr* (*ccrA1/ccrB3*). U *S. sciuri* zidentyfikowano allotyp – *ccrA7*, który tworzy kompleks z genem rekombinazy *ccrB*, co wskazuje na zachodzące rekombinacje między różnymi typami genów *ccr* [45]. Nieznany wcześniej typ kasety SCCmec o wielkości 35 kbp, został opisany u *S. cohnii* [51]. Zawiera ona klasę A kompleksu *mec* i nowo odkryte warianty genów rekombinaz: *ccrA5* i *ccrB3* oraz dwa geny w rejonie J_1 . Geny *ccrA* i *ccrB* wykazują 89,7% podobieństwa z genami rekombinazy *ccrA_{SHP}* występującymi u *S. haemolyticus* oraz 90% podobieństwa

z genami *ccrB3* występującymi u *S. pseudintermedius*. Do kasety przylega dodatkowy element SCC, w którym obecne są geny kodujące rekombinazę – *ccrC*. Kaseta SCCmec i element SCC prawdopodobnie zostały wbudowane do genomu bakteryjnego niezależnie od siebie, a nie jako jeden kompleks SCCmec-SCC.

3.5. Charakterystyka kaset SCCmec obecnych u szczepów izolowanych od zwierząt

Najwięcej danych zgromadzono dotąd o kasetach SCCmec występujących u szczepów izolowanych z materiałów pobranych od chorych ludzi, natomiast znacznie mniej wiadomo o kasetach występujących u gronkowców izolowanych od zwierząt. Przyjmuje się, że bakterie pochodzące od zwierząt są rezerwuarem kaset SCCmec dla gronkowców zasiedlających organizm człowieka [6, 7, 18]. Hipoteza ta została poparta analizą sekwencyjną, która wykazała bardzo wysoki stopień podobieństwa genu *mecA* występującego u *S. fleurettii* (komensualnej bakterii bytującej u zwierząt) i *S. aureus* [43].

Kaseta SCCmec typu III najczęściej występuje u szczepów *S. lentus*, *S. xylosum*, *S. pasteurii*, *S. rostri* izolowanych od różnych zwierząt. Na podkreślenie zasługuje fakt, że kaseta ta zawiera geny warunkujące oporności na różne klasy antybiotyków [46, 50]. U gatunków *S. pasteurii*, *S. rostri*, *S. capitis*, *S. saprophyticus* i *S. cohnii* odnotowano również występowanie kasety typu IV [44]. Natomiast szczepy zaliczane do gatunku *S. sciuri*, które często izolowane są od dziko żyjących zwierząt, zawierają w swoich genomach kasety typu I, III i V [14, 44]. U szczepów tych również stwierdzono występowanie kaset SCCmec, których nie sklasyfikowano w oparciu o przedstawione kryteria [44]. Ponadto wykazano obecność kaset nietypowych, mających zidentyfikowany kompleks *mec*, a nieokreślony typ rekombinazy chromosomalnej, co może sugerować istnienie nowych allotypów u tych gatunków. Co ciekawe, zidentyfikowano również kasety typu III, w której stwierdzono występowanie genów regulatorowych kompleksu *mec* oraz genów kodujących rekombinazę chromosomalną przy równoczesnym braku genu *mecA*. Z kolei Ibrahim i wsp. [19], stwierdzili występowanie kaset SCCmec, u których występował gen *mecA*, a nie było genów regulatorowych, co wskazuje, że kompleks *mec* może podlegać częściowej delecji.

4. Podsumowanie

Obserwuje się ogromne zróżnicowanie kaset SCCmec występujących u gronkowców koagulazo-ujemnych. Pomimo intensywnie prowadzonych badań, nadal struktura wielu kaset SCCmec nie została poznana, a obecne w nich kompleksy *mec* i *ccr* nie zostały ziden-

tyfikowane. Wyniki wielu analiz świadczą o występowaniu nowych kompozycji kompleksu *mec* i genu rekombinazy chromosomalnej w tych kasetach. Nie ulega wątpliwości, że ogromne zróżnicowanie elementów SCC_{mec} stwarza konieczność ich sekwencjonowania. Na podstawie przeprowadzonych analiz sekwencyjnych stwierdzono, że geny *ccr* są znacznie bardziej zróżnicowane niż kompleks *mec*. Ponadto w genomie komórki bakteryjnej może występować wiele kopii genów *ccr* i różnych allotypów tych genów, co z kolei wskazuje na duże zdolności rekombinacyjne tych bakterii.

Uważa się, że metycylinooporne gronkowce koagulazo-ujemne stanowią rezerwuar kaset SCC_{mec} dla metycylinowrażliwych szczepów *S. aureus*. Skutkuje to nabyciem przez te bakterie oporności na antybiotyki β-laktamowe, a niekiedy także na inne klasy antybiotyków, co z kolei ogranicza opcje terapeutyczne, jakie mogą być zastosowane w leczeniu infekcji powodowanych przez te bakterie. Zatem poznanie kaset SCC_{mec} u gronkowców koagulazo-ujemnych umożliwi wnioskowanie o rozprzestrzenianiu się oporności na antybiotyki nie tylko wśród szczepów gronkowców koagulazo-ujemnych, ale również *S. aureus*.

Piśmiennictwo

- Barbier F, Ruppé E, Hernandez D, Lebeaux D, Francois P, Felix B, Desprez A, Maiga A, Woerther P.L., Gaillard K, Jeanrot C., Wolff M., Schrenzel J., Andremont A., Ruimy R.: Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the community: high homology of SCC_{mec} IVa between *Staphylococcus epidermidis* and major clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* **202**, 270–281 (2010)
- Berglund C., Söderquist B.: The origin of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate at a neonatal ward in Sweden—possible horizontal transfer of a staphylococcal cassette chromosome *mec* between methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Infect.* **14**, 1048–1056 (2008)
- Bloemendaal A.L., Brouwer E.C., Fluit A.C.: Methicillin resistance transfer from *Staphylococcus epidermidis* to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a patient during antibiotic therapy. *PLoS One*, **5**, e11841 (2010)
- Bouchami O., Ben Hassen A., de Lencastre H., Miragaia M.: Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus hominis* (MRSHo): low clonality and reservoirs of SCC_{mec} structural elements. *PLoS One* **6**, e21940 (2011)
- Bouchami O., Ben Hassen A., de Lencastre H., Miragaia M.: High prevalence of *mec* complex C and *ccrC* is independent of SCC_{mec} type V in *Staphylococcus haemolyticus*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 605–614 (2011)
- Chrobak D., Kizerwetter-Świda M., Rzewuska M., Binek M.: Metycylinooporne szczepy *Staphylococcus intermedius* występujące u psów jako potencjalny rezerwuar genu *mecA*. *Post. Mikrobiol.* **48**, 235–242 (2009)
- Descloux S., Rossano A., Perreten V.: Characterization of new staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC_{mec}) and topoisomerase genes in fluoroquinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 1818–1823 (2008)
- Feßler A.T., Billerbeck C., Kadlec K., Schwarz S.: Identification and characterization of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from bovine mastitis. *J. Antimicrob. Chemother.* **65**, 1576–1582 (2010)
- Fey P.D., Saïd-Salim B., Rupp M.E., Hinrichs S.H., Boxrud D.J., Davis C.C., Kreiswirth B.N., Schlievert M.: Comparative molecular analysis of community or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 196–203 (2003)
- Garza-Gonzalez E., Lopez D., Pezina C., Muruet W., Bocanegra-Garcia V., Munoz I., Ramirez C., Llaca-Diaz J.M.: Diversity of staphylococcal cassette chromosome *mec* structures in coagulase-negative staphylococci and relationship to drug resistance. *J. Med. Microbiol.* **59**, 323–329 (2010)
- Garza-Gonzalez E., Morfin-Otero R., Llaca-Diaz J.M., Rodriguez-Noriega E.: Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC_{mec}) in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. A review and the experience in a tertiary-care setting. *Epidemiol. Infect.* **138**, 645–654 (2010)
- Hanssen A.M., Ericson Sollid J.U.: SCC_{mec} in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **46**, 8–20 (2006)
- Hanssen A.M., Ericson Sollid U.: Multiple staphylococcal cassette chromosome and allelic variants of cassette chromosome recombinases in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci from Norway. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 1671–1677 (2007)
- Hauschild, T., Śliżewski, P., Masiewicz, P.: Species distribution of staphylococci from small wild mammals. *Syst. Appl. Microbiol.* **33**, 457–460 (2010)
- Higashide M., Kuroda M., Omura C.T., Kumano M., Ohkawa S., et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus saprophyticus* isolates carrying staphylococcal cassette chromosome *mec* have emerged in urogenital tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 2061–2068 (2008)
- Hiramatsu K., Katayama Y., Yuzawa H., Ito T.: Molecular genetics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Med. Microbiol.* **292**, 67–74 (2002)
- Hisata K., Kuwahara-Arai K., Yamamoto M., Ito T., Nakatomi Y., Cui L., Baba T., Terasawa M., Sotozono C. et al.: Dissemination of methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 3364–3372 (2005)
- Huber H., Ziegler D., Pflüger V., Vogel G., Zweifel C., Stephan R.: Prevalence and characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from livestock, chicken carcasses, bulk tank milk, minced meat, and contact persons. *BMC Vet. Res.* **7**, 6 (2011)
- Ibrahim S., Salmenlinna S., Virolainen A., Kerttula A.M., Lyytikäinen O., Jägerroos H., Broas M. Vuopio-Varkila J.: Carriage of methicillin-resistant staphylococci and their SCC_{mec} types in a long-term-care facility. *J. Clin. Microbiol.* **47**, 32–37 (2009)
- Ito T., Katayama Y., Asada K., Mori N., Tsutsumimoto K., Tien-sasitorn C., Hiramatsu K.: Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 1323–1336 (2001)
- Ito T., Ma X.X., Takeuchi F., Okuma K., Yuzawa H., Hiramatsu K.: Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 2637–2651 (2004)
- International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements. Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC_{mec}): Guidelines for Reporting Novel SCC_{mec} Elements. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 4961–4967 (2009)

23. Jamaluddin T.Z., Kuwahara-Arai K., Hisata K., Terasawa M., Cui L., Baba T., Sotozono C., Kinoshita S., Ito T., Hiramatsu K.: Extreme genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strains disseminated among healthy Japanese children. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 3778–3783 (2008)
24. Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K.: Genetic organization of the chromosome region surrounding *mecA* in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated *mecI* deletion in expression of resistance in *mecA*-carrying, low-level methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 1955–1963 (2001)
25. Kondo Y., Teruyo I., Ma X.X., Watanabe S., Kreiswirth B.N., Etienne J., Hiramatsu K.: Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosomemec type assignment: rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in Junkyard regions. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 264–274 (2007)
26. Lebeaux D., Barbier F., Angebault C., Benmahdi L., Ruppé E., Felix B., Gaillard K., Djossou F., Epelboin L., Dupont C., Renard M., Peroz G., Vandenesch F., Wolff M., Andremont A., Ruimy R.: Evolution of nasal carriage of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in a remote population. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 315–323 (2012)
27. Li M., Wang X., Gao Q., Lu Y.: Molecular characterization of *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from a teaching hospital in Shanghai, China. *J. Med. Microbiol.* **58**, 456–461 (2009)
28. Łuczak-Kadłubowska A., Hryniewicz W.: Zakażenia pozaszpitalne wywołane przez *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę (CA-MRSA) rola leukocydyny Pantón-Valentine. W: Świat człowieka światem drobnoustrojów. Warszawa 2007. 69–74.
29. Mendoza-Olazarán S., Morfin-Otero R., Rodríguez-Noriega E., Llaca-Díaz J., Flores-Treviño S., Ma González-González G., Villarreal-Treviño H., Garza-González E.: Microbiological and molecular characterization of *Staphylococcus hominis* isolates from Blond. *PLoS One*, **8**, e61161 (2013)
30. Młynarczyk A., Młynarczyk G.: Molekularne mechanizmy oporności na leki przeciwbakteryjne u *Staphylococcus aureus*. *Post. Microbiol.* **47**, 423–429 (2008)
31. Mombach Pinheiro Machado A.B., Reiter K.C., Paiva R.M., Barth A.L.: Distribution of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) types I, II, III and IV in coagulase-negative staphylococci from patients attending a tertiary hospital in southern Brazil. *J. Med. Microbiol.* **56**, 1328–1333 (2007)
32. Otter, J., French, G.L.: Molecular epidemiology of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect. Dis.* **10**, 227–239 (2010)
33. Pi B., Yu M., Chen Y., Yu Y., Li L.: Distribution of the ACME-*arcA* gene among methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* and identification of a novel *ccr* allotype in ACME-*arcA*-positive isolates. *J. Med. Microbiol.* **58**, 731–736 (2009)
34. Rolo J., de Lencastre H., Miragaia M.: Strategies of adaptation of *Staphylococcus epidermidis* to hospital and community: amplification and diversification of SCC*mec*. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 1333–1341 (2012)
35. Ruppé E., Barbier F., Mesli Y., Maiga A., Cojocar R., Benkhalfat M., Benchouk S., Hassaine H., Maiga I., Diallo A., Koumaré A.K., Ouattara K., Soumaré S., Dufourcq J.B., Nareth C., Sarthou J.L., Andremont A., Ruimy R.: Diversity of staphylococcal cassette chromosome *mec* structures in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* strains among outpatients from four countries. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 442–449 (2009)
36. Schoenfelder S.M.K., Lange K., Eckart M., Hennig S., Kozytska S., Ziebuhr W.: Success through diversity – How *Staphylococcus epidermidis* establishes as a nosocomial pathogen *Inter. J. Med. Microbiol.* **300**, 380–386 (2010)
37. Shore C., Coleman D.C.: Staphylococcal cassette chromosome *mec*: recent advances and new insights. *Int. J. Med. Microb.* **303**, 350–359 (2013)
38. Smyth D.S., Wong A., Robinson D.A.: Cross-species spread of SCC*mec* IV sub-types in staphylococci. *Infect. Genet. Evol.* **11**, 446–453 (2010)
39. Söderquist B., Berglund C.: Methicillin-resistant *Staphylococcus saprophyticus* in Sweden carries various types of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*). *Clin. Microbiol. Infect.* **15**, 1176–1178 (2009)
40. Svensson K., Hellmark B., Söderquist B.: Characterization of SCC*mec* elements in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolated from blood cultures from neonates during three decades. *APMIS*, **119**, 885–893 (2011)
41. Szczuka E., Grabska K., Trawczyński K., Bosacka K., Kaznowski A.: Characterization of SCC*mec* types, antibiotic resistance, and toxin gene profiles of *Staphylococcus aureus* strains. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* **60**, 261–270 (2013)
42. Takeuchi F., Watanabe S., Baba T., Yuzawa H., Ito T., Morimoto Y. i wsp.: Whole-genome sequencing of *Staphylococcus haemolyticus* uncovers the extreme plasticity of its genome and the evolution of human-colonizing staphylococcal species. *J. Bacteriol.* **187**, 7292–7308 (2005)
43. Tsubakishita S., Kuwahara-Arai K., Sasaki T., Hiramatsu K.: Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 4352–4359 (2010)
44. Tulinski P., Fluit A.C., Wagenaar J.A., Mevius D., van de Vijver L., Duim B.: Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci on pig farms act as a reservoir of heterogeneous SCC*mec* elements. *Appl. Environ. Microbiol.* **78**, 299–304 (2012)
45. Urushibara N., Paul S.K., Hossain M.A., Kawaguchiya M., Kobayashi N.: Analysis of Staphylococcal cassette chromosome *mec* in *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus sciuri*: identification of a novel *ccr* gene complex with a newly identified *ccrA* allotype (*ccrA7*). *Microb. Drug Resist.* **17**, 291–297 (2011)
46. Vanderhaeghen W., Vandendriessche S., Crombé F., Dispas M., Denis O., Hermans K., Haesebrouck F., Butaye P.: Species and staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) diversity among methicillin-resistant non-*Staphylococcus aureus* staphylococci isolated from pigs. *Vet. Microbiol.* **158**, 123–128 (2012)
47. Wielders C.L.C., et al.: In-vivo transfer of *mecA* DNA to *Staphylococcus aureus* [corrected]. *Lancet*, **357**, 1674–1675 (2001)
48. Wisplinghoff H., Rosato A.E., Enright M.C., Noto M., Craig W., Archer G.L.: Related clones containing SCC*mec* type IV predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 3574–3579 (2003)
49. Zhang K., McClure J., Elsayed S., Louie T., Clony J.M.: Novel PCR Assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* Types I to V in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 5026–5033 (2005)
50. Zhang Y., Agidi S., LeJeune J.T.: Diversity of staphylococcal cassette chromosome in coagulase-negative staphylococci from animal sources. *J. Appl. Microbiol.* **107**, 1375–1383 (2009)
51. Zong Z., Lu X.: Characterization of a new SCC*mec* element in *Staphylococcus cohnii*. *PLoS One*, **5**, e14016 (2010)
52. Zong Z., Peng C., Lu X.: Diversity of SCC*mec* elements in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci clinical isolates. *PLoS One*, **6**, e20191 (2011)