

Peran Toxin *Panton-Valentine Leukocidin* (PVL) dalam Patogenesis *Community-acquired Methicillin-Resistance Staphylococcus aureus* (MRSA)

Dewi Suryani

Abstrak

Panton-Valentine Leukocidin (PVL) merupakan salah satu gen yang terdapat pada *Community Acquired Methicillin-Resistance Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Terdapat kontroversi sejauh mana peran dari PVL dalam menyebabkan konsekuensi klinis yang berat dalam patogenesis CA-MRSA. Ada sebagian peneliti yang setuju bahwa PVL merupakan faktor virulensi utama namun ada sebagian peneliti yang menentang hal ini. Dalam tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai distribusi, struktur dan mekanisme kerja dari PVL positif CA-MRSA. Disamping itu akan dibahas pula mengenai hubungan PVL dengan faktor lain yang berkontribusi terhadap patogenesis penyakit CA-MRSA meliputi: variasi kadar produksi PVL antar strain MRSA, sistem imun host dan gen lain pada CA-MRSA genome yang bekerja bersama PVL dalam menyebabkan penyakit.

Katakunci

Panton-Valentine Leukocidin(PVL), *Community Acquired Methicillin-Resistance Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), patogenesis

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: dewi.suryani@yahoo.co.id

1. Pendahuluan

Panton-Valentine Leukocidin (PVL) merupakan *pore-forming exotoxin* yang dapat mengakibatkan manifestasi klinis yang serius pada pasien^{1,2} akibat kemampuannya menyebabkan lisis dan apoptosis pada *pleomorphic nuclear leucocytes* (PMNs) sebagai sel target.^{1,3} Dampak klinis pada hewan coba menunjukkan bahwa keberadaan gen PVL pada *Staphylococcus aureus* menyebabkan necrotizing pneumonia, osteomyelitis dan infeksi pada kulit dan jaringan ikat.⁴⁻⁹ PVL diketahui terdapat pada *Methicillin-Resistance Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA).¹⁰ Mengingat derajat keparahan dan fatalitas klinis yang ditimbulkan oleh PVL,⁹ maka penelitian terdahulu lebih terfokus pada PVL positif *Community-acquired Methicillin-Resistance Staphylococcus aureus* (CA-MRSA).⁷

Terdapat kontroversi antar peneliti pada literatur sebelumnya terkait dengan peran PVL dalam transmisi dan patogenesis dari CA-MRSA. Beberapa peneliti mendukung teori bahwa PVL merupakan faktor virulensi utama yang mendasari patogenesis infeksi CA-MRSA,^{13 6 8 9 11 12} namun sebagian peneliti lainnya menentang teori tersebut.^{4 5 13 14} Mengetahui hubungan PVL dalam interaksi host dan patogen menjadi sangat penting untuk dapat memprediksi outcome dari infeksi serta dalam menentukan potensial target dalam meng-

embangkan terapi dan vaksin anti MRSA.^{1,3,4}

Penulis berpendapat bahwa PVL mempunyai peran sebagai faktor virulensi MRSA, namun sejauh mana peran tersebut masih perlu kajian lebih lanjut karena hal ini bergantung pada faktor lain yang dapat memodifikasi efek dari gen PVL pada host.¹⁵ Cakupan kajian yang tertuang dalam literatur ini adalah pertama, akan membahas mengenai distribusi, struktur dan mekanisme kerja dari PVL positif CA-MRSA. Kemudian akan dibahas hubungan PVL dengan faktor lain yang berkontribusi terhadap patogenesis penyakit CA-MRSA meliputi: variasi kadar produksi PVL antar strain MRSA, sistem imun host dan gen lain pada CA-MRSA genome yang bekerja bersama PVL dalam menyebabkan penyakit.

2. Gen PVL dalam patogenesis CA-MRSA

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa gen PVL pada CA-MRSA sudah tersebar secara global.^{7,16} Laporan awal CA-MRSA dengan positive strain PVL diketahui berada di Amerika Serikat yang berupa USA300 clone.¹⁷ Lebih jauh lagi diketahui *strain* ini menyebar ke negara lain seperti Amerika Utara (Kanada), Eropa (Inggris, Wales, Jerman, Denmark, Austria dan Italia), Amerika Selatan (Colombia), Australia dan Asia (Jepang, Korea, Taiwan dan Mesir).^{7,18-20} Studi molekuler menggunakan *Multilocus Sequence Type* (MLST), me-

nunjukkan bahwa terdapat variabilitas antar strain PVL yang beredar, terdapat strain yang spesifik berada ada wilayah tertentu namun ada pula strain yang telah tersebar secara global.^{16,18,19}

Struktur dari PVL telah teridentifikasi dengan menggunakan metode bioinformatika.²¹ Pada USA300 strain, PVL diketahui terdapat pada *novel mobile genetic element* yang disebut sebagai prophage Φ SA2usa.^{22,23} Struktur aktif dari PVL terdiri dua komponen berupa toksin pembentuk porus (*pore forming toxins*) yaitu LukS-PV dan LukF-PV yang diikat oleh ikatan *hetooligomeric pore*.^{7,12} Struktur kristal atau protein 3 dimensi dari LukS-PV dan LukF-PV tersusun atas β -sandwich domain dan rim domain.

β -sandwich domain mempunyai fungsi sebagai komponen transisi antara cap dan stem domain untuk membentuk pore (lubang) pada permukaan sel PMN sedangkan rim domain bertanggung jawab terhadap ikatan pada permukaan membran sel.²¹ Meskipun LukS-PV dan LukF-PV mempunyai struktur yang serupa namun penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa LukS-PV mempunyai peran yang lebih dominan dalam menginisiasi perlekatan dengan sel host dan adhesi bakteri dengan struktur kolagen pada sel host.⁷ Lebih lanjut lagi LukS-PV dan LukF-PV bekerja secara sinergi untuk menginduksi apoptosis pada sel PMN, sehingga jika berdiri sendiri tidak mampu menginduksi kematian sel.^{7,21}

Meskipun peran secara keseluruhan PVL dalam patogenesis CA-MRSA masih belum jelas, namun peran gen PVL pada CA-MRSA dalam menyebabkan apoptosis sel PMN sudah banyak diteliti.^{7,21} Rim domain dari LukS-PV dan LukF-PV mengenali reseptor spesifik pada permukaan PMN.^{7,21} LukS-PV dan LukF-PV kemudian bergabung satu dengan yang lain membentuk unit tunggal yang tersusun secara heterodimer.^{7,21} Lebih lanjut lagi struktur heterodimer ini akan mengalami oligomerisasi menjadi heterotetramer dengan merubah subunit LukS-PV and LukF-PV.²¹ Struktur heterotetramer kemudian membentuk *octameric pre-pore structure* yang kemudian mengalami perubahan konfigurasi sehingga mampu menembus membran sel target. Hasil penetrasi ini akan menyebabkan terbentuknya *pore* atau lubang lubang pada permukaan sel PMN yang menyebabkan influx dari ion calcium ke dalam sel sehingga memicu apoptosis dari sel PMN.^{7,21}

3. Hubungan antara PVL dengan Faktor Lain dalam Patogenesis CA-MRSA

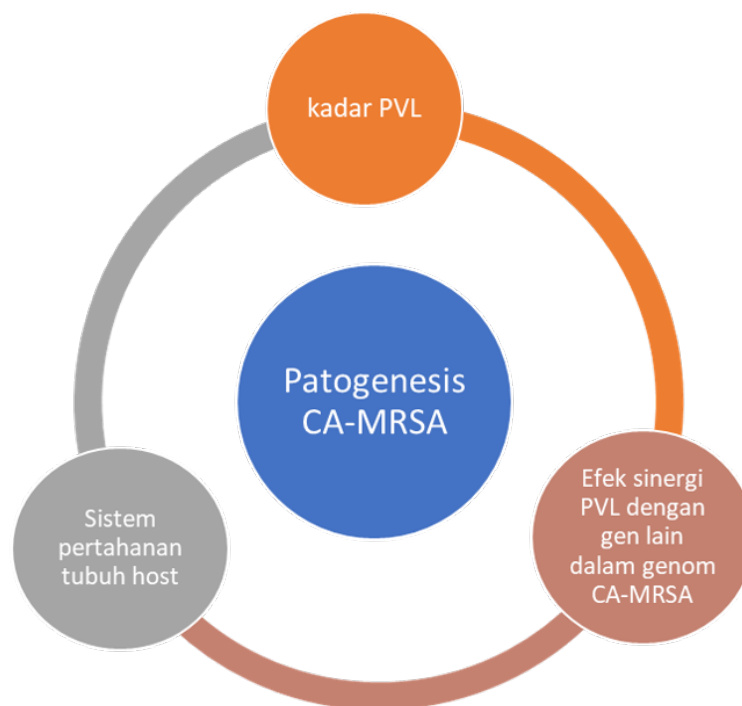
Studi sebelumnya menunjukkan bahwa keberadaan PVL memegang peranan dalam patogenesis CA-MRSA, namun sejauh mana peran tersebut masih menjadi perdebatan. Atas dasar tersebut maka ada kemungkinan bahwa PVL bekerja bersama faktor lain dalam patogenesis CA-MRSA.²⁴ Patogenesis dari CA-MRSA merupakan jalur yang kompleks dan bersifat multi-faktorial seperti: strain PVL, sistem imun dari host dan peran sinergi gen PVL dengan gen lain yang ada di CA-MRSA (Gambar

1).^{6,7,11,12,22}

Dari penelitian sebelumnya diketahui bahwa tidak hanya keberadaan gen PVL yang diperlukan dalam menyebabkan *severity* dari suatu infeksi CA-MRSA namun diperlukan kadar sekresi toksin PVL yang adekuat pula.^{6,21} Adanya perbedaan kadar ekspresi PVL yang menyebabkan penurunan efek aktivitas toksin disebabkan karena adanya mutasi pada gen LukS-PV²¹ dan perubahan pada sekuens promotor dan regulator yang akhirnya berdampak pada tingkat ekspresi protein PVL yang dihasilkan.⁶ Ini linear dengan temuan dari Varshney et al, yang mendapatkan hasil pada hewan coba yang terinfeksi dengan CA-MRSA dengan kadar ekspresi toksin PVL yang tinggi menyebabkan abses kulit yang luas dibandingkan kelompok hewan coba dengan kadar toksin PVL yang rendah.⁶ Temuan ini bertentangan dengan studi yang dilakukan oleh Bae et al (2009) yang menyebutkan bahwa PVL tidak terkait dengan *Skin and Skin Structure infection (SSSIs)*.¹³ Namun perlu dipahami bahwa terdapat limitasi pada hasil penelitian Bae et al yaitu bahwa pada penelitian tersebut tidak mengevaluasi kadar ekspresi gen PVL yang dihasilkan antar strain PVL positif CA-MRSA yang tentunya dapat mempengaruhi jumlah toksin PVL yang dihasilkan, dimana hal ini dapat mempengaruhi hasil penelitian.¹³ Dengan memahami adanya variabilitas ekspresi toksin PVL antar strain dan limitasi dari beberapa penelitian sebelumnya karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada setting klinis untuk melihat kadar produksi toksin PVL antar CA-MRSA dan hubungannya dengan *clinical outcome*.

Faktor lain yang berkontribusi dalam infeksi CA-MRSA adalah hubungan *PVL positive CA-MRSA strain* dengan sistem pertahanan tubuh host.^{11,15,25} Meskipun demikian masih terbatas jumlah artikel yang membahas hal ini.^{8,11} Studi klinis sebelumnya menyebutkan bahwa *PVL positive CA-MRSA strain* umumnya didapatkan pada pasien muda dengan derajat luaran klinis yang parah.^{3,7-9} Hal ini dapat dijelaskan melalui penelitian pada hewan coba yang dilakukan oleh Tseng et al (2009) yang menyebutkan bahwa *PVL positive CA-MRSA strain* bergantung pada kapasitas sistem imun host dalam menghasilkan respon netrofil yang agresif dimana hal ini hanya dapat dilakukan oleh host yang imunokompeten.¹¹

Hingga saat ini peran spesifik dari respon imun host terhadap *PVL positive CA-MRSA strain* masih menjadi area yang perlu diteliti lebih lanjut terutama dalam hal peran antibodi terhadap PVL pada infeksi sekunder.^{11,15,26} Peran antibodi anti-PVL masih kontroversial dan ada dua pendapat yang berbeda. Sebagian peneliti menyebutkan bahwa antibodi anti-PVL atau sub-unit LukS-PV memberikan efek protektif pada re-infeksi terhadap CA-MRSA dengan gen PVL positif karena mempunyai kemampuan dalam menghambat kerusakan akibat toksin PVL.^{11,26} Namun penelitian lain menemukan fakta yang menarik melalui studi pada hewan coba yaitu pada infeksi sekunder terhadap CA-MRSA dengan gen PVL akan terjadi reaksi *antibody-dependent enhancement* (seperti yang terjadi pada infeksi sekunder



Gambar 1. Diagram hubungan antara PVL dengan faktor lain dalam patogenesis CA-MRSA. ^{6,7,11,12,22}

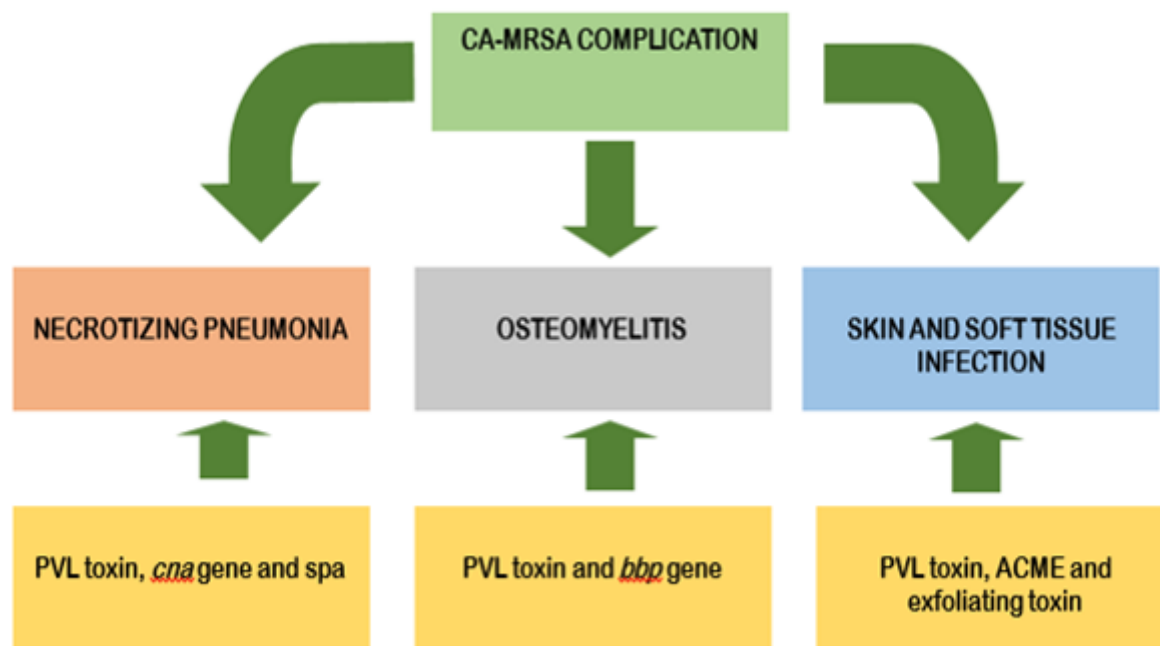
pada demam berdarah).¹⁵ Studi ini menyebutkan bahwa individu yang sudah terinfeksi sebelumnya dengan salah satu strain CA-MRSA yang memiliki gen PVL, jika mengalami re-infeksi maka akan terjadi kaskade respon imunologi yang berlebihan sehingga konsekuensi klinis menjadi lebih berat.¹⁵ Penelitian selanjutnya perlu menggali lebih lanjut peran antibodi anti PVL pada infeksi sekunder pada pasien. Hal ini perlu dilakukan karena terkait dengan strategi preventif yaitu dalam mengembangkan vaksin yang sesuai untuk mencegah dampak berat dari CA-MRSA dengan gen PVL.¹⁵

PVL diketahui bekerja secara sinergi dengan gen lain pada genom CA-MRSA dalam patogenesis CA-MRSA yang mampu menyebabkan konsekuensi klinis berupa *necrotizing pneumonia*, *skin infection* dan osteomielititis (Gambar 2).^{7,12,22,24} *Necrotizing pneumonia* akibat toxin PVL dikaitkan dengan keterlibatan gen collagen adhesin (*cna*) and Spa protein.^{12,27} Gen collagen adhesin (*cna*) diketahui memediasi mekanisme perlekatan toxin PVL ke struktur kolagen dan laminin pada sel epitel dari *pulmonary system* sehingga berdampak pada destruksi dari sel epitel saluran pernafasan dan menyebabkan *necrotizing pneumonia*.²⁷ Sedangkan protein Spa juga berperan sebagai *adherence molecule* yang mempunyai efek sinergi dengan PVL yaitu mempunyai kemampuan menginvasi sel paru dan menyebabkan *necrotizing pneumonia*.¹²

Hipotesis diatas juga didukung oleh penelitian dari Diep et al yang berhasil menjelaskan mekanisme PVL dalam menyebabkan *necrotizing pneumonia*.¹ Dihipotesiskan bahwa setelah PVL masuk ke pembuluh darah maka akan mengaktifasi makrofag dan sel PMN untuk menginisiasi pelepasan mediator proinflammatory sehingga

mempromosikan rekrutment dari sel PMN ke area infeksi yaitu di paru paru.¹ Setelah PVL berlekatan pada permukaan sel PMN (yang dimediasi pula oleh *cna* gene dan Spa Protein), maka akan menyebabkan apoptosis dari sel PMN yang akan melepaskan produk toksin.¹ Dampak dari produk toksin yang dihasilkan berupa granul dan hasil metabolisme *reactive oxygen* akan menyebabkan kerusakan pada sel epitel alveolar paru dan barrier endotel, sehingga terjadilah *pulmonary edema*, kerusakan jaringan di paru serta *hemorrhagic lung necrosis*.¹

Penelitian lain menunjukkan dampak PVL dalam menyebabkan *skin and skin structure infections (SSSIs)* dan *osteomyelitis*.^{7,22} *Arginin Catabolic Mobile Element (ACME)* diketahui mempunyai kemampuan untuk meningkatkan kapasitas dari strain CA-MRSA dengan PVL toksin untuk bermultiplikasi dan bertahan pada sel host karena memberikan suasana *Ph Hemesstasis* yang asam pada sel kulit host.¹³ Efek sinergi toxin PVL, ACME dan *exfoliating toxin* (seperti ETA) yaitu kemampuan untuk mendestruksikan komponen desmoglein^{13,7} Desmoglein merupakan *calcium-binding transmembrane glycoprotein* pada kulit yang mempertahankan *cell-cell junction* antar epitel kulit. Dengan demikian, jika komponen desmoglein 1 ini mengalami destruksi, akan menyebabkan exfoliasi pada kulit dan berlanjut menjadi *skin structure infections (SSSIs)*.⁷ Sedangkan peran dari PVL dalam menyebabkan osteomielititis dikaitkan dengan efek sinerginya dengan bone sialoprotein adhesin gene (*bbp*).⁷ Kombinasi antara PVL dengan *bbp* mempunyai peran dalam kolonisasi CA-MRSA ke matriks tulang sehingga memungkinkan CA-MRSA untuk berlekatan dengan sialoprotein dan memidasi osteomyelitis.⁷



Gambar 2. Diagram hubungan sinergi PVL dengan gen lain genom CA-MRSA dalam menyebabkan komplikasi berat akibat infeksi CA-MRSA. Toksin PVL bersama dengan *cna* gene dan *spa* protein bertanggung jawab menyebabkan necrotizing pneumonia. PVL toxin bersama dengan sialoprotein adhesin gene (*bbp*) menyebabkan osteomyelitis. Sedangkan PVL bersama Arginin Catabolic Mobile Element (ACME) dan exfoliating toxin menghasilkan infeksi pada kulit.^{7,12,22,26}

Elemen lain dari CA-MRSA yang diasosiasikan dengan bersinergi dengan gen PVL adalah *Phenole Soluble Modulins (PSMs)* yang berperan sebagai *cytolytic peptide*.²⁸ Mekanisme pasti sinergi antara PSM dengan PVL masih belum jelas.²⁴ Meski demikian penelitian terdahulu berhasil mendemonstrasikan PSM mempunyai kapasitas untuk meningkatkan faktor virulensi dari CA-MRSA karena berperan sebagai katalis yang mendisintegrasikan sel membran yang telah dirusak sebelumnya oleh PVL melalui pembentukan pore atau lubang pada permukaan sel.^{3,24} Yang menarik dari temuan hasil penelitian ini adalah bahwa PSM jika berdiri sendiri tidak mempunyai kemampuan dalam menyebabkan efek sitolitik namun efek ini baru akan terjadi jika ada keberadaan gen PVL dalam sekuens genom dar CA-MRSA.²⁴

4. Kesimpulan

PVL mempunyai peran penting sebagai faktor virulensi dalam patogenesis CA-MRSA^{1,3,6,12,29} dan kontroversi dari peran PVL^{4,5,14,30} menunjukkan kompleksitas dari patogenesis CA-MRSA sehingga memberikan kemungkinan adanya berbagai faktor yang bekerja secara sinergi dengan gen PVL dalam menyebabkan severitas infeksi akibat CA-MRSA.^{13,25,31} Dengan demikian maka penelitian selanjutnya bisa menjembatani berbagai hal yang masih menjadi perdebatan terkait peran PVL dalam patogenesis CA-MRSA. Beberapa hal yang dapat dikaji lebih lanjut adalah perlunya studi untuk mengetahui peran antibodi ant-PVL dalam infeksi sekunder

terhadap strain CA-MRSA dengan gen PVL.^{25,32} Berikutnya dapat dikaji elemen genetik lain yang berpotensi sebagai faktor virulensi yang bekerja secara sendiri ataupun bersinergi dengan PVL dalam patogenesis CA-MRSA.^{33,13,31} Dengan demikian masih banyak aspek yang perlu dipertimbangkan dan dicari benang merahnya dalam memahami secara komprehensif patogenesis dari CA-MRSA dan gen PVL.¹⁵

Daftar Pustaka

1. Diep BA, Chan L, Tattevin P, Kajikawa O, Martin TR, Basuino L, et al. Polymorphonuclear leukocytes mediate Staphylococcus aureus Pantone-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(12):5587–5592.
2. Rasigade JP, Laurent F, Lina G, Meugnier H, Bes M, Vandenesch F, et al. Global distribution and evolution of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, 1981–2007. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(10):1589–1597.
3. Löffler B, Hussain M, Grundmeier M, Brück M, Holzinger D, Varga G, et al. Staphylococcus aureus pantone-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS pathogens*. 2010;6(1):e1000715.

4. Olsen RJ, Kobayashi SD, Ayeras AA, Ashraf M, Graves SF, Ragasa W, et al. Lack of a major role of *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin in lower respiratory tract infection in nonhuman primates. *The American journal of pathology*. 2010;176(3):1346–1354.
5. Bubeck-Wardenburg J, Palazzolo-Ballance AM, Otto M, Schneewind O, DeLeo FR. Panton-Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *Journal of Infectious Diseases*. 2008;198(8):1166–1170.
6. Varshney AK, Martinez LR, Hamilton SM, Bryant AE, Levi MH, Gialanella P, et al. Augmented production of Panton-Valentine leukocidin toxin in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* is associated with worse outcome in a murine skin infection model. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(1):92–96.
7. Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, Yabe S, Higuchi W, Razvina O, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2010;16(4):225–254.
8. Trieu TV, Gaudelus J, Lefevre S, Teychene AM, Poilane I, Colignon A, et al. Sudden death caused by *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin gene in a young girl. *BMJ case reports*. 2009;2009:bcr0220091542.
9. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *The Lancet*. 2002;359(9308):753–759.
10. Berglund C, Prévost G, Laventie BJ, Keller D, Söderquist B. The genes for Panton-Valentine leukocidin (PVL) are conserved in diverse lines of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Microbes and infection*. 2008;10(8):878–884.
11. Tseng CW, Kyme P, Low J, Rocha MA, Alsaheb R, Miller LG, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin contributes to inflammation and muscle tissue injury. *PLoS one*. 2009;4(7):e6387.
12. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science*. 2007;315(5815):1130–1133.
13. Bae IG, Tonthat GT, Stryjewski ME, Rude TH, Reilly LF, Barriere SL, et al. Presence of genes encoding the Panton-Valentine leukocidin exotoxin is not the primary determinant of outcome in patients with complicated skin and skin structure infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results of a multinational trial. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(12):3952–3957.
14. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR, Whitney AR, Welty D, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *The Journal of infectious diseases*. 2006;194(12):1761–1770.
15. Yoong P, Pier GB. Antibody-mediated enhancement of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(5):2241–2246.
16. Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(4):594.
17. Tong SY, Lilliebridge RA, Bishop EJ, Cheng AC, Holt DC, McDonald MI, et al. Clinical correlates of Panton-Valentine leukocidin (PVL), PVL isoforms, and clonal complex in the *Staphylococcus aureus* population of Northern Australia. *The Journal of infectious diseases*. 2010;202(5):760–769.
18. Enany S, Yaoita E, Yoshida Y, Enany M, Yamamoto T. Molecular characterization of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Egypt. *Microbiological research*. 2010;165(2):152–162.
19. Monecke S, Ehricht R, Slickers P, Tan HL, Coombs G. The molecular epidemiology and evolution of the Panton-Valentine leukocidin-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 in Western Australia. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(8):770–776.
20. Boakes E, Kearns A, Ganner M, Perry C, Warner M, Hill R, et al. Molecular diversity within clonal complex 22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* encoding Panton-Valentine leukocidin in England and Wales. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(2):140–145.
21. Aman MJ, Karauzum H, Bowden MG, Nguyen TL. Structural model of the pre-pore ring-like structure of Panton-Valentine leukocidin: providing dimensionality to biophysical and mutational data. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2010;28(1):1–12.
22. Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-

- acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2006;367(9512):731–739.
23. Li M, Diep BA, Villaruz AE, Braughton KR, Jiang X, DeLeo FR, et al. Evolution of virulence in epidemic community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(14):5883–5888.
 24. Hongo I, Baba T, Oishi K, Morimoto Y, Ito T, Hiramatsu K. Phenol-soluble modulins $\alpha 3$ enhances the human neutrophil lysis mediated by Pantone-Valentine leukocidin. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200(5):715–723.
 25. Kobayashi SD, DeLeo FR. An update on community-associated MRSA virulence. *Current opinion in pharmacology*. 2009;9(5):545–551.
 26. Brown E, Dumitrescu O, Thomas D, Badiou C, Koters E, Choudhury P, et al. The Pantone-Valentine leukocidin vaccine protects mice against lung and skin infections caused by *Staphylococcus aureus* USA300. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(2):156–164.
 27. Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason Jr EO, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(5):583–590.
 28. DeLeo FR, Diep BA, Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infectious disease clinics of North America*. 2009;23(1):17–34.
 29. des Horts TB, Dumitrescu O, Badiou C, Thomas D, Benito Y, Etienne J, et al. A histidine-to-arginine substitution in Pantone-Valentine leukocidin from USA300 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* does not impair its leukotoxicity. *Infection and immunity*. 2010;78(1):260–264.
 30. Saïd-Salim B, Mathema B, Braughton K, Davis S, Sinsimer D, Eisner W, et al. Differential distribution and expression of Pantone-Valentine leukocidin among community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(7):3373–3379.
 31. des Horts TB, Dumitrescu O, Badiou C, Thomas D, Benito Y, Etienne J, et al. A histidine to arginine substitution in Pantone-Valentin leukocidin from USA300 CA-MRSA does not impair its leukotoxicity. *Infection and Immunity*. 2009;.
 32. Graves SF, Kobayashi SD, DeLeo FR. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* immune evasion and virulence. *Journal of molecular medicine*. 2010;88(2):109–114.
 33. Otto M. Novel targeted immunotherapy approaches for staphylococcal infection. *Expert opinion on biological therapy*. 2010;10(7):1049–1059.