

# *Propionibacterium acnes*: pasado, presente y futuro.

YLEANA QUINTERO<sup>1</sup>, LISBELLA ASUAJE<sup>1</sup>, FRANCISCO FRANCO<sup>2</sup>, ROSANELLY ROYE<sup>3</sup>

## Resumen:

Las propiedades inmunomoduladoras del *Propionibacterium acnes*, particularmente, en lo que respecta a la respuesta innata, han sido sugeridas como responsables de la inflamación inducida por este microorganismo en el acné vulgar. Sin embargo, aún está por aclararse por qué el *P. acnes*, comensal habitual de la microbiota de la piel, usualmente, no genera una respuesta inflamatoria.

La naturaleza y consecuencias de la interacción *P. acnes-hospedero* comprende propiedades mutualistas y parasíticas que dependerán en gran medida de la reacción celular específica del hospedero, así como de las cepas del propionibacterium involucradas. Descifrar el genoma de *P. acnes* permitió una mejor comprensión de sus características; como la inducción y la distribución de la inflamación en el folículo pilosebáceo y su capacidad de producir un biofilm. Mientras que, recientes hallazgos fisiopatológicos aclaran las interacciones entre *P. acnes*, sebocitos y queratinocitos.

El conocimiento profundo de este organismo quimérico, así como de las funciones mutualistas en su microambiente, aumentará el entendimiento sobre el delicado equilibrio de la microbiota cutánea, lo cual es de gran utilidad para el desarrollo de opciones terapéuticas dirigidas a objetivos específicos involucrados en la respuesta innata, que sirvan como alternativa a los antibióticos en el tratamiento del acné lo que se proyecta como una solución real para limitar el progresivo aumento de resistencia bacteriana.

**Palabras clave:** *Propionibacterium acnes*, microbiota, genoma, acné vulgar

## *Propionibacterium acnes*: past, present and future.

### Abstract:

The immunomodulatory properties of *Propionibacterium acnes*, particularly in regard to the innate response, have been suggested as responsible for inflammation induced by this organism in acne vulgaris. However, it remains to be clarified why *P. acnes*, a constituent part of the normal microbiota of the skin, usually fail to generate an inflammatory response.

The nature and consequences of *P. acnes-host* interaction comprises mutualistic and parasitic properties that depend heavily on the specific cellular host reactions and strains of the bacteria involved. The *P. acnes* genome sequencing allowed a better understanding of its characteristics; including the induction and distribution of inflammation in the hair follicle and its ability to produce a biofilm. While, recent pathophysiological findings clarify the interactions between *P. acnes*, sebocytes and keratinocytes.

Deep knowledge of this organism and its surroundings, will increase our understanding of the delicate balance of the skin microbiota, opening possibilities for the development of new therapeutic options aimed at specific targets in the innate response. These new therapies will serve as alternatives to antibiotics in the treatment of acne and will limit the progressive increase in bacterial resistance.

**Key words:** *Propionibacterium acnes*, microbiota, genome, acne.

1 Residente del posgrado de Dermatología UCV. Departamento de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

2. Adjunto del Departamento de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

3. Coordinador Docente del Postgrado del Departamento de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

Autor para Correspondencia:  
Yliana Quintero  
yleanaquintero@gmail.com

## Introducción

### 1.1. Microbioma Humano:

La barrera de la piel es fundamental para la supervivencia, ya que entre otras propiedades, evita el escape de la humedad y la invasión de sustancias tóxicas o infecciosas<sup>1</sup>. La piel es también un intrincado hábitat para una población compleja de bacterias, hongos, virus, arqueas y pequeños artrópodos que conforman la microbiota. Durante el proceso de parto y su posterior exposición al medio ambiente, la piel es colonizada por una gran variedad de microorganismos, muchos de los cuales son comensales o simbióticos. Se han propuesto diversas funciones beneficiosas de la microbiota residente, que incluyen la inhibición de especies patógenas y el posterior procesamiento de las proteínas de la piel, ácidos grasos libres y el sebo<sup>2</sup>.

La piel se compone de una gran variedad de microambientes, incluyendo regiones con una amplia gama de pH, temperatura, humedad y contenido de sebo. Además, estructuras como los folículos pilosos, glándulas sebáceas, ecrinas y apocrinas en la piel, son sub-hábitats que poseen su propia microbiota.<sup>3</sup>

La composición de estas comunidades depende de ciertas características físicas, tales como: la densidad de las glándulas sebáceas, el contenido de humedad y temperatura, así como de la genética del huésped y factores ambientales exógenos. Estudios recientes metagenómicos reportan una sorprendente diversidad en estos ecosistemas y han revelado una nueva visión sobre los microorganismos comensales, los cuales juegan un papel importante en la modulación inmune y la salud epitelial, mucho mayor de lo previsto en hipótesis anteriores.

Comprender la interacción microbio-hospedero y descubrir los factores que fomentan la colonización microbiana ayudará a entender la patogénesis de muchas enfermedades de la piel y con ello, poder desarrollar nuevas terapias promicrobianas y antimicrobianas.<sup>3</sup>

Se calcula que de un millón de bacterias, con cientos de distintas especies, habitan en cada centímetro cuadrado de la piel y representan de 1% a 3% del peso total del cuerpo. En términos de expresión genética los genes bacterianos presentes en el sistema digestivo humano (3,3 millones de genes) representan aproximadamente 150 veces el número de genes del genoma humano. Esto lleva a una visión del humano de un supra organismo, cuyo genoma estaría compuesto por la sumatoria del suyo propio y el de su comunidad de microorganismo o microbioma.<sup>5,6</sup>

Muchos estudios han sugerido que estos microorganismos pueden contribuir incluso a patologías no infecciosas, tales como dermatitis atópica, psoriasis, sarcoidosis, rosácea y acné.<sup>1</sup>

Estos estudios han establecido un nuevo paradigma de cómo los microbios causan enfermedades, en el que no sólo los agentes patógenos, sino también el desequilibrio del ecosistema comensal, son responsables de patologías de la piel. El saber si este desequilibrio es primario o secundario, si es provocado por

cambios en la piel del huésped, cómo potencializa la disfunción epitelial, porque la disregulación inmune o el crecimiento excesivo de microbios patógenos, son preguntas en la nueva frontera de la investigación, que afectarán lo que hasta ahora se conoce sobre la fisiopatología y el tratamiento de las enfermedades cutáneas.<sup>1-6</sup>

## 2. *Propionibacterium acnes*

### 2.1. Características:

El *Propionibacterium acnes* es un miembro importante del microbioma de la piel. Esta bacteria puede iniciar la señalización y generar cambios en las propiedades celulares de los queratinocitos<sup>4</sup>. El *P. acnes* es el principal microorganismo implicado en la patogenia del acné. Este organismo se encuentra predominante en la piel del rostro y está presente en cerca de 100% de los adultos.

El *P. acnes* es una bacteria gram positiva, anaerobia y lipofílica, se calcula un número de 10 de estos organismos viables por unidad pilosebácea, representan entre 20% y 70% del grupo permanente. Su distribución según regiones anatómicas va a depender de varios factores, como el contenido lipídico, pH, secreción de sebo y sudor, además de su correlación con el microbioma predominante, por lo que áreas en donde haya gran cantidad de unidades pilosebáceas como el rostro, el tórax y la espalda van a ser las regiones con más concentración de *P. acnes*.<sup>5</sup>

Diversos estudios han demostrado que el *P. acnes* puede encontrarse en otras partes del cuerpo humano, como el intestino, el estómago, los pulmones, la cavidad bucal, la conjuntiva, la próstata y el tracto urinario<sup>6</sup>. Este microorganismo también se ha involucrado como agente causal de infecciones posoperatorias. De igual manera, se ha asociado con otras condiciones tales como: sinovitis, infecciones cutáneas hiperostosis y osteítis (SAPHO), aunque su papel exacto como agente causal está por determinarse.<sup>7</sup>

### 2.2. Genoma:

Descifrar el genoma de *P. acnes* permitió una mejor comprensión de sus características: tanto la inducción y la distribución de la inflamación en el folículo pilosebáceo como su capacidad de producir una biopelícula mientras que recientes hallazgos fisiopatológicos aclaran las interacciones entre *P. acnes*, sebocitos y queratinocitos (Figura 1).<sup>6,8</sup>

La secuenciación genómica del *P. acnes* fue dada a conocer en 2004. Su genoma es un cromosoma circular con 2.560.265 pares de bases que codifican alrededor de 2333 genes putativos, entre los que se encuentran aquellos que le confieren su capacidad para crecer en medios anaeróbicos o nanoaerofílicos. Así, en la actualidad, ya se han identificado múltiples genes implicados en la inmunopatogénesis del acné.<sup>5,7,8</sup>

Se han empleado diversas técnicas para clasificar al *P. acnes* y

sus fenotipos, la más reciente utilización de análisis de secuencias del gen *recAy*, un gen putativo de hemolisina *Tly* reveló la existencia de polimorfismos específicos en líneas filogenéticamente distintas.<sup>4,5</sup> Se han descrito seis grupos filogenéticos de la especie de *P. acnes* (IA1, IA2, IB, IC, II, III). Entre ellos, un pequeño subgrupo de cepas tipo I, con una expresión distinta de la proteína CAMP factor 5, fue definido como tipo IB.<sup>8</sup> Estos tipos filogenéticos difieren en su asociación con la enfermedad, producción de genes putativos determinantes de virulencia, sus propiedades inmunogénicas e inflamatorias, así como en sus características bioquímicas, agregativas y morfológicas<sup>4,5</sup>.

Otro estudio reveló que varias cepas de *P. acnes* afectaban las propiedades de crecimiento celular de los queratinocitos, induciendo citotoxicidad de una manera específica por cepa y dosis dependiente. En este trabajo, los autores propusieron que el ácido propiónico secretado por la bacteria podría contribuir en el efecto citotóxico de la misma. Este ácido se encarga de mantener el pH de la piel y exhibe propiedades antimicrobianas, pero también puede tener efectos nocivos cuando la concentración local se eleva debido al rápido metabolismo y crecimiento bacteriano. Estos resultados, junto a los datos disponibles de la literatura, proporcionan una visión más amplia en el papel dual de *P. acnes* tanto en la piel sana como en condiciones patógenas, así como las moléculas claves que intervienen en ambos casos.<sup>9</sup>

### 2.3. Inmunidad Innata:

La respuesta inmunitaria innata desarrollada frente a *P. acnes* es reconocida como un factor importante en la patogénesis del acné y por lo tanto, como posible objetivo en el tratamiento de esta entidad.<sup>10</sup>

En el desarrollo del acné están vinculadas reacciones inflamatorias y la colonización por *P. acnes*, el cual estimula a los queratinocitos para la producción de otros mediadores inflamatorios, por lo que se ha propuesto que el acné es el resultado de un desequilibrio en la respuesta inmunitaria innata de los queratinocitos que repercute en la intensidad de los factores intrínsecos bacterianos y de los factores endógenos del huésped.<sup>11</sup>

El *Propionibacterium acnes* es capaz de desencadenar la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, tanto celular como humoral, mediante la liberación directa de productos proinflamatorios como proteasas, lipasas, hialuronidasas y factores quimiotácticos de polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos. Este microorganismo también induce la liberación de citocinas, al activar diferentes células, mediante los receptores de tipo Toll (TLR). Entre las citocinas que participan en el acné, resaltan la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la IL-8, la IL-10, la IL-12 y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ).<sup>12,14,15</sup>

#### 2.3.1. Receptores Tipo Toll (TLR) y citocinas:

La respuesta inmunitaria innata tiene una considerable especificidad contra patrones moleculares de los diferentes componentes de los microorganismos, denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs).

Los receptores en las células del sistema inmune que reconocen PAMPs se denominan receptores de reconocimiento de patrón (PRRs). Los TLRs son una clase importante de PRRs y cada TLR reconoce PAMPs diferentes.<sup>12,14,15</sup>

Los TLR son proteínas transmembrana, cuya función principal es reconocer elementos extracelulares para así regular las respuestas del huésped contra la infección. Estos se expresan en las células presentadoras de antígenos.

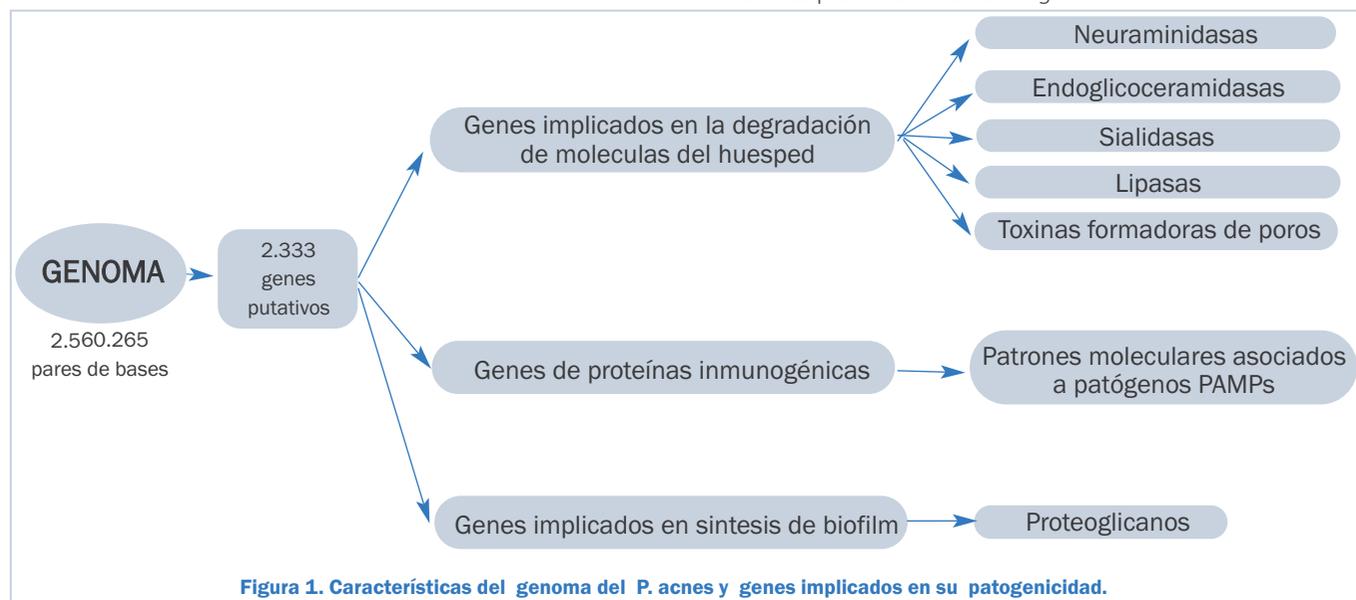


Figura 1. Características del genoma del *P. acnes* y genes implicados en su patogénesis.

Las células de la piel que expresan TLR incluyen queratinocitos, células de Langerhans, macrófagos, células T y B, mastocitos, células endoteliales, fibroblastos y adipocitos.<sup>6,7</sup>

El *P. acnes* estimula la expresión de TLR2 y TLR4. Este microrganismo a través de la interacción con el TLR2 de monocitos estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-12 e IL-8) que conllevan a la inflamación del acné, regula así la respuesta inmune local. Estas interleucinas (IL) atraen neutrófilos al sitio de la lesión activa con la liberación de enzimas liposómicas que conducen a la disrupción del epitelio folicular y mayor inflamación.<sup>12</sup>

### 2.3.2. Metaloproteinasas de matriz (MMP):

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) o matrixinas, son proteínas multidominio, cuya función es degradar las proteínas de la matriz extracelular.<sup>7</sup>

Las metaloproteinasas son enzimas que degradan el colágeno presente en los espacios intercelulares. Investigaciones recientes coinciden en que el *P. acnes* induce MMP en el sebo, vía TLR2. Las proteasas de *P. acnes* son inductoras de las metaloproteinasas<sup>1, 2, 3, 9 y 13</sup>. La MMP-9 está presente en el proceso de queratinización folicular. Además, se ha reportado que *P. acnes* induce en los fibroblastos dérmicos, la activación de la vía NF- $\kappa$ B que genera aumento en la transcripción de TNF- $\alpha$  3, y a su vez, esta sustancia estimula la producción de proMMP-2.<sup>12, 14, 15</sup>

Por otra parte, los niveles de MMP disminuyen con la mejoría clínica del paciente, por lo que se cree que estas enzimas pueden contribuir como mediadores en la fase inflamatoria del acné, por lo que se proyectan como futuros blancos terapéuticos en esta frecuente patología.<sup>7, 15</sup>

### 2.3.3. Péptidos antimicrobianos(PAM):

Los péptidos antimicrobianos (AMP por sus siglas en inglés) son proteínas de bajo peso molecular con una fuerte actividad antimicrobiana contra bacterias, virus y hongos, los cuales son sintetizados por células epiteliales y leucocitos, en presencia de diferentes antígenos bacterianos y citocinas inflamatorias.<sup>14</sup>

Aún no se conoce por completo el mecanismo de acción de los AMP, pero se cree que incrementan la permeabilidad de la membrana citoplasmática en el agente patógeno, también forman parte de cascadas de señalización en procesos inflamatorios y pueden servir de factores quimiotácticos para linfocitos T y células dendríticas.<sup>15</sup>

Se han identificado diferentes clases de estos péptidos, tales como: defensinas y catelicidinas. En el acné, actúan por unión a especies proinflamatorias secretadas por bacterias (ej. Ácido lipoteicoico).

La sobreexpresión de  $\beta$ -defensinas 1 y 2 se ha observado *in vivo* en las lesiones de acné. El *P. acnes* tipo I estimula la expresión de queratinocitos de  $\beta$  defensinas 2 (hBD2) por medio de la activación de TLR2 y TLR4. Estas hBD2 pueden tener efectos quimiotácticos sobre neutrófilos y contribuir a regular la inmunidad adaptativa del anfitrión.<sup>6, 7, 16, 17</sup>

Si bien hBD2 carece de efecto antimicrobiano directo sobre el *P. acnes*, se sabe que tiene actividad sinérgica con la catelicidina, por lo tanto; la actividad antimicrobiana total en la unidad pilosebácea probablemente se deba a varios AMP y lípidos antibacterianos que actúan conjuntamente.<sup>6</sup>

### 2.3.4. Receptores Activados por Proteasas (PAR):

Los receptores activados por proteasas (PAR), regulan la codificación de varios genes de citoquinas proinflamatorias (IL-1a, IL-8 y FNT-a), hBD2, así como de MMP (1, -2, -3 -9 y -13). PAR-2 está regulada por la prostaglandina E2, esta induce una internalización de PAR-2 a través de un aumento de prostaglandina E2 dependiente del AMP cíclico intracelular y la metaloproteinasa de matriz (MMP).<sup>16</sup>

El *P. acnes*, requiere la activación de la antagonista selectivo PAR-2, ENMD-1068 al inducir la expresión de estos genes. La sobreexpresión de PAR-2 combinado con un aumento global en la actividad de la proteasa puede observarse *in vivo* en las lesiones de acné.<sup>6, 19</sup>

### 2.3.5. Inflamosoma:

La producción de IL1 $\beta$  requiere la maduración proteolítica promovida por complejos multiproteicos citoplasmáticos denominados inflamosomas. Estas citoquinas se expresan en el citoplasma, como proformas biológicamente inactivas y necesitan ser procesadas proteolíticamente por la cisteína-proteasa caspasa 1(NLPR3). El *P. acnes* activa inflamosomas, lleva a la producción de IL1 $\beta$  en monocitos e involucra el flujo de potasio.<sup>6, 20</sup>

### 2.3.6. Factor CAMP:

Los factores CAMP (Christie-Atkins-Munch-Peterson) son otra clase interesante de proteínas de *P. acnes*. Los factores CAMP se describen como toxinas formadoras de poros de 2 nm en las membranas, cuya activación está asociada con la inflamación.

Estos factores son responsables de la reacción co-hemolítica de *P. acnes* con eritrocitos de ovejas y humanos<sup>8</sup>. Esta respuesta es similar a la reacción CAMP; una hemólisis sinérgica del hematíe por el factor CAMP de cepas de *Streptococcus agalactiae* y la toxina  $\beta$  (esfingomielinasa C) de *S. aureus*<sup>19</sup>. El *P. acnes* posee cinco parálogos de factor CAMP, señalados de CAMP1 a CAMP5<sup>4</sup>.

En estudios realizados, la inhibición del CAMP2 por anticuerpos neutralizantes atenuó eficazmente la inflamación inducida por *P. acnes* en un modelo de oreja de ratón<sup>20</sup>. También se demostró que CAMP2 puede actuar como una exotoxina, exhibe actividad citotóxica en las células del huésped<sup>21</sup>. El último estudio revisado, sugirió que el CAMP2 puede actuar junto a la esfingomielinasa ácida del anfitrión, para amplificar la virulencia bacteriana, aunque su papel exacto *in vivo* no está claro. La importancia de los factores CAMP se relaciona con la conservación de los cinco parálogos CAMP a través de los diferentes filotipos de *P. acnes*.<sup>8</sup>

#### 2.4. *P. acnes* e inmunidad humoral:

Los anticuerpos contra determinantes antigénicos de *P. acnes* se encuentran en la sangre de la mayoría de los adultos, hayan o no, padecido acné. La frecuencia de anticuerpos y su función exacta aún se discute hoy en día.<sup>22</sup>

Estos anticuerpos son generados contra exoenzimas de *P. acnes*, su pared celular y fracciones de membrana, tales como polisacáridos, carbohidratos o proteínas de unión a membrana. Aunque los pacientes con acné severo producen más anticuerpos a *P. acnes* que los controles normales, los títulos de anticuerpos de los pacientes con acné leve a moderado no difieren significativamente en comparación con controles normales.<sup>22</sup>

La naturaleza de los determinantes antigénicos también puede variar entre los pacientes de acné y controles. El reconocimiento diferencial podría involucrar a moléculas superficiales con funciones fisiológicas distintas. Por otra parte, está demostrado que la inmunoglobulina G (IgG) puede ser detectada en extractos de comedones y que las bacterias recubiertas de IgG se encuentran en estas lesiones de pacientes con acné. Estos anticuerpos pueden ser de gran utilidad para limitar o prevenir la proliferación de *P. acnes*, y tal vez, su papel más importante sea la prevención de la destrucción del revestimiento comedónico por factores solubles derivados de *P. acnes*.

Datos preliminares sugieren que una importante respuesta específica de células T por *P. acnes* es también común en donantes adultos, pero su especificidad en el nivel de antígeno está, actualmente, bajo investigación. Se sugiere que la aparición de inmunidad celular, es un evento tardío que puede contribuir a la inflamación, pero probablemente no es un factor a tomar en cuenta para su iniciación.

Por tanto, no queda claro si el *P. acnes* es un patógeno verdadero o si son las respuestas inmunes no deseadas por parte del hospedero en contra este microbio comensal, las que determinan el resultado de la enfermedad.<sup>23</sup>

#### 2.5. Biopelícula:

La formación de biofilm es un proceso durante el cual

microorganismos se fijan de manera irreversible y crecen sobre una superficie, esto lo logran con la producción de polímeros extracelulares que facilitan su adherencia.

Este proceso resulta en una alteración del fenotipo de los organismos con respecto a la tasa de crecimiento y transcripción genética. Se considera al mismo, como un factor clave en la patogenia del acné, ya que el biofilm creado por *P. acnes* contribuye a la formación de un "pegamento adhesivo" que lleva a la unión de los corneocitos y da como resultado la formación de micro comedones.<sup>5</sup>

Algunos estudios reportan que las células cubiertas con biopelícula de *P. acnes* son más resistentes a los antimicrobianos en comparación con las células planctónicas, mientras que producen más lipasas extracelulares. Este hallazgo podría explicar un cierto número de fracasos en el tratamiento con antibióticos. Otros trabajos demostraron que la formación de biofilm de *P. acnes* es menor cuando se aísla de piel sana.<sup>24</sup>

#### 2.6. Efectos beneficiosos del *P. acnes*:

Es bien sabido que el *P. acnes* contribuye a mantener la salud de la piel mediante la inhibición de la invasión de patógenos comunes, tales como *S. aureus* y *S. pyogenes*.

Los ácidos grasos generados por la actividad de la lipasa retardan el desarrollo de microorganismos transitorios en las superficies de la piel, por ejemplo: *S. pyogenes* y *S. aureus*, mientras que los organismos propios de la piel como *P. acnes* parecen ser resistentes a los ácidos grasos. Se ha observado que las bacterias logran adherirse con grados variables de ácidos grasos<sup>25</sup>. Así, los ácidos grasos generados por los microorganismos de la piel, parecen desempeñar un papel importante en la exclusión de organismos ajenos al ecosistema de la piel y el mantenimiento de la estabilidad en la comunidad residente cutánea. En este contexto, cabe señalar que algunas propionibacterias, incluyendo *P. acnes*, poseen y expresan una isomerasa de ácidos grasos poli-insaturados, que cataliza la isomerización del ácido linoleico a ácido linoleico 10,12-conjugado (CLA)<sup>26</sup>. También se ha señalado que las CLAs regulan el aumento de la grasa corporal, inhiben la carcinogénesis y modulan tanto la respuesta inmune como la tolerancia de la insulina en los animales.

El papel fisiológico de la isomerasa del ácido linoleico en el *P. acnes* no ha sido dilucidado, pero la producción cutánea de CLAs puede ser un factor beneficioso para la salud de la piel.<sup>6</sup>

Otras funciones potenciales de promoción de la salud compartidas por *P. acnes* y bacterias propiónicas son; la biosíntesis de vitamina B12, riboflavina y ácido fólico, la producción de ácido linoleico conjugado y de ácido propiónico, así como la secreción de bacteriocinas.

## 2.6.1. Sustancias antimicrobianas de *P. acnes*:

La producción de bacteriocinas se ha reportado para distintas especies de propionibacterium. El *P. thoenii*, *P. jensenii*, *P. freudenreichii* y *P. avidum* pueden producir sustancias antimicrobianas, tales como: thoeniicina, jenseinina y la propionicina. Estas bacteriocinas suelen actuar contra especies estrechamente relacionadas.

La propionicina PLG-1, producida por *P. thoenii* P-127, tiene una actividad más generalizada, inhibiendo algunos patógenos como gram negativos y hongos.<sup>27</sup>

Algunas cepas de *P. acnes* producen una sustancia tipo bacteriocina, señalada como acnecina, que actúa contra otras cepas de *P. acnes*.

Otra sustancia con propiedades similares a la bacteriocina, aislada de cepas de *P. acnes* recuperadas de la placa dental, es un bacteriostático activo frente a anaerobios gram positivos y gram negativos. El análisis del genoma de *P. acnes* destaca otros factores tipo bacteriocinas, que son codificados en el genoma de un subconjunto de las cepas de *P. acnes*. Estos genes fueron identificados en una búsqueda bioinformática de los genes implicados en la biosíntesis de tiazolipeptidos<sup>28</sup>.

Los antibióticos tiopeptídicos son inhibidores potentes de la síntesis proteica en bacterias gram positivas, sintetizados de un péptido precursor que se transforma por modificaciones postraduccionales en la estructura macrocíclica final. Las bacteriocinas y sustancias similares a la bacteriocina de *P. acnes* pueden ser (parcialmente) responsables de la exitosa competencia de este microorganismo en los folículos humanos, lo cual podría explicar su presencia dominante en los folículos sanos.<sup>8,16,27,28</sup>

## 3. ACNÉ:

El acné vulgar es una afección crónica que se presenta en la gran mayoría de los adolescentes y jóvenes adultos en el mundo; probablemente sea la mayor causa de consulta médica, ya que genera un gran impacto social y en la calidad de vida. Además, suele involucrar al grupo familiar tanto en su esfera afectiva como en la económica.<sup>29</sup>

Su etología es multifactorial, asociado con varios factores, como la función hormonal alterada, aumento en la producción de sebo, la hiperqueratinización folicular y la proliferación del *P. acnes*, junto a la activación de diversas cascadas inflamatorias.

Uno de los enigmas más importantes en su génesis lo constituye la siguiente interrogante; ¿por qué mejora al final de la adolescencia y en algunos casos, remite en la segunda década de la vida?, cuando no hay reducción de la cantidad de *P. acnes* ni en la producción de sebo.

La evidencia actual apoya el papel capital de eventos celulares inflamatorios en todos los estadios del desarrollo de lesiones de acné, desde el reconocimiento de lesiones subclínicas en el acné temprano como la hiperqueratinización e infiltración folicular<sup>30,31</sup>.

Aunque cada vez existe mayor conocimiento acerca de la secuencia de eventos que conllevan a la formación de lesiones en acné, los posibles mecanismos que producen el desarrollo del microcomedón y su transformación a una lesión inflamada, aún no se encuentran del todo claro.

Estudios recientes destacan la existencia de diferentes subtipos de cepas de *P. acnes* que pueden inducir diferentes perfiles inflamatorios, algunos de los cuales no están asociados con la formación de lesiones acnéicas. La presencia y la cantidad de *P. acnes* en cultivos de piel en individuos con y sin acné, no siempre se correlaciona con la presencia o severidad de la enfermedad, así como cepas de *P. acnes* que no están asociadas con la formación de acné pueden ser predominantes en pacientes no afectados o en casos de pacientes con acné más leve.<sup>4</sup> Sin embargo, en individuos que presentan acné moderado a severo, la reducción del número de colonias de *P. acnes* con tratamiento, se correlaciona con una mejoría clínica y esto se refleja en pacientes con acné que están colonizados principalmente por cepas de *P. acnes* del tipo proinflamatorias. Otros estudios han demostrado que no todos los comedones están poblados con *P. acnes*, lo que sugiere que la comedogénesis puede ocurrir incluso sin la presencia de la bacteria.<sup>30</sup>

Inmunológicamente, *P. acnes* activa las vías clásica y alternativa del complemento, da como resultado la formación de C5a. *P. acnes* activa la respuesta inmune innata a través de los receptores Toll-like (TLRs) -2 y -4 en sus células características y en queratinocitos, inducen la producción de mediadores pro-inflamatorios (incluyendo las interleucinas [IL]-1 $\beta$  -6, -8, -12, interferón y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), quimiocinas y enzimas extracelulares que contribuyen al daño tisular e inflamación.<sup>7,8,12</sup>

Por otro lado, el mismo mecanismo puede ser responsable de la elaboración de una respuesta protectora antimicrobiana a *P. acnes*, por inducir la producción de péptidos antimicrobianos (AMPs) como el de  $\beta$ -Defensina humana<sup>26-28</sup>.

El equilibrio entre esta respuesta innata, además de la respuesta inmune adaptativa provocada por *P. acnes*, probablemente determina si el hospedero presentará o no, lesiones clínicamente activas.

El *P. acnes* modula la proliferación del queratinocito y su diferenciación a través de la inducción de la expresión de filagrina e integrina<sup>29</sup>. En este efecto sobre los queratinocitos está implicada la vía del factor de crecimiento insulínico (IGF) -1/IGF-1R, que apoya fuertemente la hipótesis de que el *P. acnes* es comedogénico<sup>30</sup>.

El *P. acnes* posee actividad lipolítica, que libera ácidos grasos libres (AGL) de triacilglicéridos de la glándula sebácea. *P. acnes* puede actuar como un agente catalítico en la oxidación del escualeno a través de su producción de porfirinas. Los AGL y el escualeno oxidado favorecen la comedogénesis y son capaces de inducir una respuesta inflamatoria<sup>32, 33</sup>. Por último, la biopelícula del *P. acnes* puede actuar como un pegamento biológico que lleva a la mayor cohesión de los queratinocitos en acné.

Aunque el *P. acnes* puede ser comedogénico, no es un requisito para la comedogénesis. La evidencia de esto fue proporcionada por diferentes estudios en los que el *P. acnes* está ausente en una parte de las lesiones de acné no inflamatorias. Asimismo, el *P. acnes* probablemente no es necesario para la iniciación de la inflamación, ya que nunca se ha aislado en 100% de las lesiones inflamadas. De hecho, una proporción significativa de lesiones iniciales del acné pueden estar libres de cualquier colonización microbiana. Esto sugiere que la presencia de *P. acnes* no es un requisito indispensable para la comedogénesis o para la iniciación de la inflamación, pero puede producir intensificación de estos procesos por un número de diversos mecanismos, como mencionamos anteriormente.<sup>8,31</sup>

#### 4. NUEVAS TERAPIAS:

La comprensión actual de la patogenia del acné continúa avanzando. Se sabe que el acné es un trastorno andrógeno-dependiente del folículo pilosebáceo que da lugar a lesiones inflamatorias y no inflamatorias, cuya etiología multifactorial lo convierte en un reto terapéutico. Dado el aumento de cepas de *P. acnes* resistentes a distintos antibióticos, así como las restricciones sobre el uso de isotretinoína y de generaciones nuevas de anticonceptivos orales combinados, la escasez de alternativas para el acné refractario, la aversión a la prescripción, los efectos adversos y la pobre adherencia a la terapia convencional, existe una alta necesidad clínica para nuevos y mejores tratamientos. Entre ellos, cabe destacar que la sospecha etiológica microbiana del acné le confiere legitimidad a los posibles beneficios de los enfoques basados en la inmunización.<sup>30</sup>

##### 4.1. Vacunación contra *p. acnes*:

Durante las últimas décadas, se han desarrollado diversos enfoques basados en la inmunización. En el pasado, hubo algunos ensayos de vacuna contra *P. acnes* en humanos, y aunque la tasa de éxito no ha sido alta; algunos individuos refractarios a los enfoques terapéuticos convencionales, experimentaron remisión. En 1979, Goldman y colaboradores<sup>32</sup> utilizaron una vacuna polivalente de propionibacterium (*P. acnes* y *P. granulosum*) para los pacientes con acné quístico grave y observaron una mejoría significativa en más de 50% de los pacientes estudiados. Estos datos están apoyados por estudios más recientes que sugieren la disminución de la gravedad del acné, en pacientes vacunados con preparados de *p. acnes*, obtenidos a partir de las cepas bacterianas del mismo paciente.<sup>33</sup>

En otro estudio, la inmunización intranasal de ratones, con una vacuna a base de cepas inactivadas de *P. acnes*, dirigidos a la bacteria entera, probablemente, sin especificidad, facilitó la resolución de la inflamación de la oreja inducida por *P. acnes*<sup>33</sup>. Además, los anticuerpos producidos por *P. acnes* inactivos atenúan la producción de IL-8 en sebocitos humanos. Estos anticuerpos no fueron bactericidas, sin embargo; para el tratamiento del acné, los anticuerpos que presentan, principalmente, propiedades antiinflamatorias pueden ser suficientes para la mejoría clínica aún sin un efecto antimicrobiano.<sup>33</sup>

Una investigación más prometedora se enfoca en el desarrollo de vacunas contra antígenos específicos de *P. acnes*<sup>34</sup>. La secuenciación completa del genoma ha demostrado que el *P. acnes* codifica para múltiples genes productores de sialidasas y neuraminidasas, endoglycoceramidasas, lipasas, factores de formación de poros, entre otros; que participan en la degradación de las moléculas huésped y pueden representar objetivos específicos de la vacuna.

La vacunación contra sialidasas ancladas a la pared celular ha demostrado que reduce la inflamación inducida en orejas de ratones<sup>35</sup>. El bloqueo de sialidasa por anticuerpos inducidos por vacuna, puede disminuir la adherencia de *P. acnes* a los tejidos del huésped y puede limitar el suministro de ácido siálico, utilizado por *P. acnes* como nutriente y para el mimetismo molecular.

Otro de los enfoques consiste en dirigir la terapia contra el factor Christie, Atkins, Munch-Peterson (factor CAMP) de *P. acnes*, una proteína secretora bacteriana que puede secuestrar esfingomielinasa del huésped para amplificar la virulencia bacteriana con el fin de degradar e invadir las células del huésped y provocar inflamación. La vacunación de ratones contra el factor CAMP produce una inmunidad protectora contra la inflamación inducida por *P. acnes* en orejas de ratón, que indica la participación del factor CAMP del *P. acnes* en la inflamación. Esta estrategia tiene la ventaja de no alterar las bacterias normales en la piel sana (que no producen CAMP) y de no modificar el microbioma. Hay estudios en curso para desarrollar anticuerpos monoclonales contra el factor CAMP que se pueden administrar localmente, utilizando microagujas dentro de la piel de las personas con acné.<sup>36</sup>

Dado el papel de los receptores tipo Toll-2 (TLR-2) en la iniciación de la respuesta inmunitaria inducida por *P. acnes* y el efecto inhibitorio de anticuerpos neutralizantes anti-TLR2 y TLR4 en el aumento de expresión de citoquinas inflamatorias, el desarrollo de vacunas cuyo objetivo sea los TLR, puede proporcionar otras alternativas al tratamiento convencional.

Datos recientes sugieren que la isotretinoína induce remisión del acné por normalización de la exagerada respuesta inmune mediada por TLR-2 a *P. acnes*<sup>25</sup>.

Además, de la isotretinoína, los efectos anti acné del adapaleno, el zinc y la terapia fotodinámica, pueden deberse; al menos en parte, a la modulación de la expresión de TLR-2<sup>25</sup>, lo cual sugiere que las vacunas con inmunidad potente anti-TLR son muy prometedoras para el futuro del tratamiento del acné.<sup>37</sup>

## 4.2 Péptidos antimicrobianos:

En los últimos años, los péptidos antimicrobianos naturales (AMPs por sus siglas en inglés) han atraído considerable interés como un nuevo tipo de agente antimicrobiano por varias razones; incluyendo su relativa selectividad hacia membranas microbianas, su rápido mecanismo de acción y sobre todo, la baja frecuencia de cepas resistentes. Varios péptidos antimicrobianos, que incluyen aquellos derivados de epinecidina, granulisina y omiganan, ejercen efectos anti *P.acnes*.

Ciertas especies de *P. acnes* pueden inducir una reacción inmunológica al estimular la producción de AMPs, por sebocitos y queratinocitos, los cuales juegan un papel importante en la inmunidad innata del folículo<sup>17</sup>.

Un estudio realizado sobre el efecto inhibitorio y antiinflamatorio de un péptido antimicrobiano (HPA3NT3) derivado del helicobacter pilori contra *P. acnes* en la piel, demostró un efecto inhibitorio contra *P. acnes*, produce una disrupción morfológica, que sugiere un efecto bactericida, sin citotoxicidad para queratinocitos humanos. Otros estudios, tanto *in vitro* como *in vivo* usando el modelo de oreja de ratón, han demostrado procesos inflamatorios en la piel, inducida por *P. acnes*.<sup>20</sup>

## 4.3 Terapia Fotodinámica:

La terapia fotodinámica (PDT por sus siglas en inglés) es otra modalidad de tratamiento que ha demostrado éxito en el tratamiento del acné y está creciendo en popularidad.

La PDT implica el uso de fotosensibilizadores, como ácido aminolevulínico (ALA) y metilaminolevulinato (MAL), sustancias que una vez activadas por la luz, liberan radicales reactivos que dañan la unidad pilosebácea y suprimen la formación de acné. ALA-PDT es eficaz en el tratamiento de acné y reduce las tasas de recurrencia. ALA-PDT y MAL-PDT tienen una eficacia similar en el tratamiento del acné.

Algunos de los efectos secundarios asociados con la terapia fotodinámica incluyen: edema, eritema temporal, descamación y pigmentación post inflamatoria. La desventaja de la PDT es que requiere tiempo<sup>51</sup>, los pacientes deben acudir a consulta para recibir tratamiento, se les aplica el fotosensibilizador unos 30 - 40 minutos antes de la exposición a la luz. A pesar de estos inconvenientes, la terapia de la PDT es una buena opción a tener en cuenta especialmente en pacientes en los que haya fallado el tratamiento tópico.<sup>38</sup>

## 5. Conclusiones:

El *P. acnes* puede considerarse como un organismo quimérico. Por un lado, comparte propiedades con bacterias propiónicas lácteas, como el *Propionibacterium freudenreichii*, que es un microorganismo cuyo estatus es «considerado generalmente seguro» (CGS) y por otra parte, tiene características de un patógeno oportunista.

Los microorganismos CGS muestran multitud de propiedades como la modulación de la microbiota y de la fisiología intestinal, además, mejoran la inmunomodulación, lo que sugiere su potencial probiótico de promoción de la salud. También, se registran actividades inmunomoduladoras de *P. acnes*, pero las mismas son poco conocidas. Esencialmente, no se sabe si estas propiedades inmunomoduladoras tienen efectos beneficiosos o adversos en el hospedero y podría depender de las condiciones previas de este huésped, como el estado de tolerancia, predisposición genética, edad y estado hormonal.

La estructura poblacional de *P. acnes* se reconoció hace algunos años, cuando se demostró la presencia de filotipos distintos de *P. acnes*, algunos de los cuales están asociados con la enfermedad, mientras que otros son aislados principalmente en individuos sanos.

Las propiedades inmunomoduladoras de *P. acnes*, en particular, la inducción de respuesta inmune explica parte del papel del mismo sobre la inflamación en el acné. Sin embargo; aún se desconoce por qué el *P. acnes* comensal de la microbiota, generalmente, no conduce a una respuesta inflamatoria. La restricción del tamaño de la población de esta bacteria en los folículos humanos podría ser un factor, pero también es posible que filotipos asociados con piel sana produzcan, hasta ahora sin identificar, factores implicados en la inhibición o supresión de la respuesta inmune innata.

La naturaleza y consecuencia de la interacción humano- *P. acnes*, que comprende propiedades mutualistas y parasíticas, probablemente dependerá de la relación entre la respuesta celular específica del hospedero y la cepa bacteriana involucrada ●

## Referencias

1. Segre J a. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. J Clin Invest. 2006;116(5):1150–8.
2. Roth RR, James WD. Microbial ecology of the skin. Annu Rev Microbiol. 1988;42(70):441–64.
3. Chen Y TH. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2013;69(1):143–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959470>
4. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. Propionibacterium acnes: An update on its role in the pathogenesis of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):271–8.
5. Kaminsky A. Rol del *P. acnes* en el acné. In: Piquero Martín J, editor. Antibióticos en dermatología. primera ed. Venezuela; 2015. p. 323–37.
6. Christensen GJM, Brüggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. Benef Microbes. 2014;5(2):201–15.

7. Perry a. L, Lambert P a. Propionibacterium acnes. Lett Appl Microbiol [Internet]. 2006;42(3):185–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1472-765X.2006.01866.x>
8. Mcdowell, Andrew, Barnard E, Patrick S. The Opportunistic Pathogen Propionibacterium acnes: Insights into Typing , Human Disease , Clonal Diversification and CAMP Factor Evolution. J Am Acad dermatology. 2013;8(9).
9. Tax G et al. Propionic Acid Produced by Propionibacterium acnes Strains Contributes to Their Pathogenicity. Acta Derm Venereol. 2015;1–7.
10. Colombiano G, Estudio D, BeatrizVelásquez MM, Pabón JG, Motta A, Anaya L, et al. Vías inflamatorias en la fisiopatología del acné. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2013;4:339–59.
11. Grange P a., Weill B, Dupin N, Batteux F. Does inflammatory acne result from imbalance in the keratinocyte innate immune response? Microbes Infect. 2010;12:1085–90.
12. Manuscript A. Toll-like receptors in skin. Adv Dermatol. 2009;71–87.
13. Choi J, Piao MS, Lee J, Oh JS, Kim I, Lee S. Propionibacterium acnes Stimulates Pro-Matrix Metalloproteinase-2 Expression through Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Human Dermal Fibroblasts. 2008;128:846–54.
14. Castañeda-casimiro J, Ortega-roque JA, Marcela A, Aquino-andrade A, Serafin-lópez J, Estrada-parra S, et al. Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones. Alergia, Asma e Inmunol pediátrica. 2009;18:16–29.
15. Ryu S, Han HM, Song PI, Armstrong C a, Park Y. Suppression of Propionibacterium acnes Infection and the Associated Inflammatory Response by the Antimicrobial Peptide P5 in Mice. PLoS One [Internet]. 2015;10(7):e0132619. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197393>
16. Komatsu H, Enjouji S, Ito A, Ohama T, Sato K. Prostaglandin E(2) inhibits proteinase-activated receptor 2-signal transduction through regulation of receptor internalization. J Vet Med Sci. 2013;75(3):255–61.
17. Lee SE, Kim J-MM, Jeong SK, Jeon JE, Yoon H-JJ, Jeong M-KK, et al. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to Propionibacterium acnes. Arch Dermatol Res [Internet]. 2010;302(10):745–56. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2970807&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Thiboutot DM. Inflammation activation by Propionibacterium acnes: the story of IL-1 in acne continues to unfold. J Invest Dermatol [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;134(3):595–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518111>
19. Yu Y, Champer J, Garbán H, Kim J. Typing of Propionibacterium acnes: a review of methods and comparative analysis. Br J Dermatol [Internet]. 2015;172(5):1204–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.13667>
20. Ryu S, Park Y, Kim B, Cho S-M, Lee J, Lee H-H, et al. Inhibitory and anti-inflammatory effects of the Helicobacter pylori -derived antimicrobial peptide HPA3NT3 against Propionibacterium acnes in the skin. Br J Dermatol [Internet]. 2014;171(6):1358–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.13480>
21. Nakatsuji T, Tang DC, Zhang L, Gallo RL, Huang C-M. Propionibacterium acnes CAMP factor and host acid sphingomyelinase contribute to bacterial virulence: potential targets for inflammatory acne treatment. PLoS One [Internet]. 2011;6(4):e14797. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3075254&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Ingham, E; Gowland G. Antibodies to P. acnes and P. acnes exocellular enzymes in the normal population at various ages and in patients with acne vulgaris. Br J Dermatol. 1987;(116):805–12.
23. Eichenfield L. Evolving Perspective on the Etiology and Pathogenesis of Acne Vulgaris. J Drugs Dermatology. 2015;14(3):263–8.
24. Holmberg a., Lood R, Mörgelein M, Söderquist B, Holst E, Collin M, et al. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is a characteristic of invasive isolates. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2009;15(8):787–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02747.x>
25. Gribbon EM, Cunliffe WJ, Holland KT. Interaction of Propionibacterium acnes with skin lipids in vitro. J Gen Microbiol. 1993;139(8):1745–51.
26. Liavonchanka A, Hornung E, Feussner I, Rudolph MG. Structure and mechanism of the Propionibacterium acnes polyunsaturated fatty acid isomerase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(8):2576–81.
27. Lyon W. Inhibition of psychrotrophic organisms by propionin PLG-1, a bacteriocin produced by Propionibacterium thoenii. J Dairy Sci. 1993;6(76):1506–13.
28. Wieland Brown LC, Acker MG, Clardy J, Walsh CT, Fischbach M a. Thirteen posttranslational modifications convert a 14-residue peptide into the antibiotic thiocillin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(8):2549–53.
29. Kaminsky, A; Herane M. Definición, historia, epidemiología, genética. In: Acné: un enfoque global. 1ra ed. Buenos Aires: Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología; 2007. p. 256.
30. Simonart T. Immunotherapy for Acne Vulgaris: Current Status and Future Directions. Am J Clin Dermatol. 2013;429–35.
31. Lynde C, Tan J, Andriessen a., Barankin B, Dutil M, Gilbert M, et al. A Consensus on Acne Management Focused on Specific Patient Features. J Cutan Med Surg [Internet]. 2014;18(4):243–55. Available from: <http://cms.sagepub.com/lookup/doi/10.2310/7750.2013.13154>
32. Goldman L. The Immunobiology of acne a polyvalent propionibacterium vaccine. Cutis. 1979;23:181–4.
33. Nakatsuji T, Tang DCC, Zhang L, Gallo RL, Huang CM. Propionibacterium acnes camp factor and host acid sphingomyelinase contribute to bacterial virulence: Potential targets for inflammatory acne treatment. PLoS One. 2011;6(4).
34. Nakatsuji T, Rasochova L HCV therapy for P acnes-associated diseases. IDDT 2008;8(3):160–5. Vaccine therapy for P. acnes-associated diseases. Infect Disord Drug Targets 2008;8(3):160–5. 2008;8(3):160–5.
35. Brüggemann H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, Wiezer A, Strittmatter A, et al. The complete genome sequence of Propionibacterium acnes, a commensal of human skin. Science [Internet]. 2004;305(5684):671–3. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1100330>
36. Achermann Y, Tran B, Kang M, Harro JM, Shirliff ME. Immunoproteomic Identification of In Vivo -Produced Propionibacterium acnes Proteins in a Rabbit Biofilm Infection Model. Clin Vaccine Immunol [Internet]. 2015;22(5):467–76. Available from: <http://cdli.asm.org/lookup/doi/10.1128/CDVI.00760-14>
37. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai P, Nelson AM, Thiboutot DM. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-Mediated Innate Immune Responses in Acne Patients. J Invest Dermatol. 2013;132(9):2198–205.
38. Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014;7:145–63.