

Cutibacterium acnes ile İntervertebral Disk Dejenerasyonu İlişkisi

Relationship Between *Cutibacterium acnes* and Intervertebral Disc Degeneration

ÖZ

Literatürde, *Cutibacterium acnes*'in muhtemelen düşük dereceli enfeksiyon ve enflamasyon ile ilişkili sinyal yolları aracılığıyla bağlı olarak intervertebral disk dokusunda dejenerasyona yol açabileceği öne sürülmektedir. Araştırmalar dejenere disklerde *Cutibacterium acnes* varlığını göstermiştir. Ancak kesin mekanizma ve nedensellik hâlen tartışılmaktadır. Bu derlemede, bakterinin disk dejenerasyonu ile ilişkisi ve buna karşı tedavi/korunmaya yönelik potansiyel sonuçları tartışılarak, bu karmaşık ilişkiye dair, literatürde yer alan çelişkili bilgilerin aktarılması amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: *Cutibacterium acnes*, intervertebral disk dejenerasyonu, NLRP3, *Propionibacterium acnes*, TLR2/NF-κBp65 sinyal yolağı

ABSTRACT

It is suggested in the literature that *Cutibacterium acnes* may cause degeneration of intervertebral disc tissue, possibly due to the mediation of signaling pathways associated with low-grade infection and inflammation. Studies have shown the presence of *Cutibacterium acnes* in degenerated discs. However, the exact mechanism and causality are still debated. In this review, we aimed to convey the conflicting information in the literature regarding this complex relationship by discussing the relationship between bacteria and disc degeneration and their potential consequences for treatment/protection against it.

Keywords: *Cutibacterium acnes*, intervertebral disc degeneration, NLRP3, *Propionibacterium acnes*, TLR2/NF-κBp65 signaling pathway

GİRİŞ

Cutibacterium acnes öncesinde *Propionibacterium acnes* olarak adlandırılan gram pozitif, çubuk şeklinde, 0,4-0,7 µm genişliğinde ve 3-5 µm uzunluğunda, kommensal, lipofilik, nispeten yavaş büyüyen bir bakteridir. Anaerobik katabolizma yoluyla propiyonik asit üretme kabiliyetine dayanarak, *Propionibacterium* cinsinde yer almakta iken daha sonra *Cutibacterium* (C) olarak yeniden adlandırılmıştır (12).

Bu mikroorganizma, oksijeni detoksifiye edebilen enzimatik sistemlere sahip olduğu ve cilt yüzeyinde tutunabilmesine izin verildiği için aerotoleran bir anaerob olarak kabul edilir (14). Bu bakteriler atmosferik oksijen varlığında katı besiyerinde üreyememeleri ile karakterizedirler, ayrıca sağlıklı yetişkin ve ergenlik dönemindeki bireylerin cilt florasında bulunur. Esas olarak foliküllerdeki sebace glandlar tarafından salgılanan yağ asitlerinde yaşar (16). Ağırıklı olarak yağ

bezleri açısından zengin cilt bölgelerde bulunan, cilt mikrobiyotasının bir üyesidir. Ayrıca gastrointestinal sistemin her yerinde bulunabilir. Sağlıklı cildin korunmasında rol oynar ve kommensal bir bakteri olarak kabul edilir (1).

C. acnes ve cilt mikrobiyotası ile konak arasındaki bazı etkileşimler, hastalık oluşturma faktörlerini üretebilen, enflamatuvar özelliklere sahip *C. acnes* suşlarının oluşumunu teşvik eder. Çeşitli enfeksiyon hastalıkları varlığında tespit edilmeleri ise fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmalarına neden olmuştur. Bu patojenik özellik, biyofilm oluşturma yeteneği ve konakçının bağışık yanıt tepkilerini tetikleyebilen veya *C. acnes*'in çevreye uyum sağlamasını mümkün kılabilen, virülans faktörlerinin ekspresyonu gibi birçok bulaşıcı mekanizmayla ilişkili olabilir. Özetle *Cutibacterium* cinsinin bakterileri, implantla ilişkili enfeksiyonların tanı ve tedavisinde büyük bir zorluğu temsil etmekle beraber Gram-pozitif komensaller ve fırsatçı patojenlerdir (7).

Bakterilerin hedef hücelere bağlanması, polisakkarit bazı biyofilm sentezi, inflamasyona aracılık eden moleküler yapılar ve konakçı dokuların enzimatik bozulmasında rol oynayan çeşitli virülans faktörleri üretir. *C. acnes*'in fosfatidilinositol, triasilgiserol ve diğer birçok yaygın lipidi içeren benzersiz bir hücre duvarı ve zarfı vardır, hücre duvarı peptidoglikandan oluşur. Ancak bu tür diğer Gram-pozitif bakterilerden farklıdır; peptid zinciri L-asit L-diaminopelik asit ve D-alanin içerir. Sınırlı sayıda *C. acnes* suşu, birçok gen taşıyan, tutunmasını kolaylaştıran fimbriyal düşük molekül ağırlıklı protein içeren, doğrusal bir plazmide sahiptir (12).

Bu mikroorganizma insan cilt florasında en çok bulunan bakterilerden biri olduğundan, alınan doku örneklerinde cilt teması veya laboratuvar reaktifleriyle kontaminasyon yoluyla insan klinik numunelerinin de kontamine olduğu kanıtlanmış bir durumdur.

Son zamanlarda, intervertebral disk (İVD) ile ilişkili bel ağrısına katkıda bulunan bir faktör olarak, bakteriyel enfeksiyonun rolü üzerine tartışmalar gündeme gelmiştir. Mikrodiskektomi materyalinden elde edilen İVD dokularının bakteriyolojik olarak değerlendirildiği bir çalışmada, materyallein %53'ünde Gram-pozitif mikroorganizmalarla enfeksiyon geliştiğine ait kanıtların saptandığı ve *C. acnes*'in baskın bakteri olduğunu bildirmiştir (13).

C. acnes genomu, sialik asidi sialoglikokonjugatlardan uzaklaştıran sialidaz/nöraminidaz gibi enzimleri kodlayan üç gen içerir. Bunlardan ikisi, C-terminal dizilerinde hücre duvarına bağlanmak için LPXTG motiflerine sahiptir. *C. acnes* sialidaz oldukça immünojenik gibi görünmektedir (12).

İVD dejenerasyonu (İVDD) gelişmeden önce meydana gelen ve neovaskülarizasyon/anjiyogenezi destekleyen mikro çatlaklar, *C. acnes* infiltrasyonuna zemin hazırlar ve dolayısıyla immünolojik yanıtın ortaya çıkmasına neden olabilir. *C. acnes*'in İVD'nin içerisine infiltre olma yeteneği patolojik tablonun ortaya çıkmasında önemli bir role sahiptir. Osteomyelit ve septik artritis enfeksiyonlarına, spondilodiskit'e neden olduğu öne sürülen bu mikroorganizmanın, diskit semptomlarına neden olmadan İVD içerisinde kolonize olabileceği de literatürde ileri sürülmüştür. *C. acnes* ile enfekte İVD'nin, Modic değişikliklerle uyumlu vertebral kemik iliği lezyonlarına neden olacağı da raporlanan bilgiler arasındadır (6).

Epidemiyolojik araştırmalar prevalansın %13 ile %44 aralığındaki oranlarda değiştiğini göstermektedir. Ayrıca, piyojenik olmayan İVD'de *C. acnes* kolonizasyonunun siyatik, Modic değişiklikler ve spesifik olmayan bel ağrısına neden olabilecek bir patojen olduğundan da bahsedilmiştir. Özellikle hastalara uygulanan antibiyoterapi sonrasında, diskojenik ağrılarda, Modic değişikliklerde önemli ölçüde iyileşme gözlemlendiği ve siyatikte hafifleme elde edildiğinden bahsedilmektedir (5).

Ancak literatürde aynı yıl gerçekleştirilen bir başka çalışmada bunun tam tersi vurgulanmıştır (*Trial registration*: ClinicalTrials.gov NCT02323412). Kronik bel ağrısı, geçirilmiş disk hernisi ve tip 1 (n=118) veya tip 2 (n=62) Modic değişikliği olan 180 hastaya, uygulanan antibiyotik tedavisinin etkinliğinin, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma çok merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada olgular; günde üç kez 750 mg amoksisilin veya plasebo ile üç aylık oral antibiyoterapi uygulanarak randomize edilmiştir. Amoksisilin ile

üç aylık tedavinin, plaseboya kıyasla klinik olarak önemli bir fayda sağlamadığını vurgulayarak, kronik bel ağrısı ve Modic değişiklikler için antibiyotik tedavisinin kullanımının desteklenmediğinin altını çizmişlerdir (3).

Lomber disk dejenerasyonu gösteren ve cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda, İVD materyalinin prospektif mikrobiyolojik analizinin gerçekleştirildiği bir çalışmada (2), biyopsi kontaminasyonu hipotezi dışlanamasa da intradiskal bakterilerin disk dejenerasyonunun patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. *C. acnes* (n=18), koagülaz negatif stafilokok (n=16), gram negatif basil (n=3), *Micrococcus* (n=3), *Corynebacterium* (n=3), diğerleri (n=5) olacak şekilde bulgulara rastlanırken, bakteriyel kanıtlar ile Modic belirtisi arasında anlamlı bir ilişki olmadığından ve preoperatif diskografi veya önceki nükleotominin önemli kontaminasyon kaynaklarını temsil etmediği raporlanmıştır (2).

Geçmişte "bir deri kommensal olarak öne çıkan bu organizmaların perioperatif mikrobiyolojik kontaminasyonu temsil ettiği alternatif olasılığını dışlamakta zorlanıldığı" ifadesine yer verilen bir araştırmada, *C. acnes*'in mikrodiskektomi yapılan hastaların neredeyse %25'inin İVD'den alınan kültür materyalinde ürettiği belirtilmiştir. Bunun kronik bakteriyel enfeksiyon ile disk dejenerasyonu arasında olası bir bağlantı olduğu da raporlanmıştır (4). Bu çalışmada ayrıca yazarlar; *C. acnes*'in hernie disk dokusunda yaygın olduğunu doğruladıklarından, üstelik durumun mikrobiyolojik kontaminasyondan ziyade enfeksiyonla tutarlı olarak *C. acnes* biyofilmlerinin ilk görsel kanıtını sağladığından bahsetmektedirler (4).

Deneyisel sıçan modelinde *C. acnes* enjeksiyonunun İVDD üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada bu organizmanın Modic değişiklikleri taklit edip etmediği sorusuna yanıt aranmıştır (17). *C. acnes* disk enfeksiyonunun, standart modelle karşılaştırıldığında, İVDD'yi hızlandıracağı ve aynı zamanda bitişik uç plakalarda Modic değişikliklere yol açacağı hipotezinden yola çıktıkları bu çalışmada, kaudal disklerin mikroorganizma ile aşılmasının dejenerasyonun artmasına neden olduğundan ancak bitişik uç plakalarda hiçbir Modic değişikliklerin gözlemlenmediğinden bahsetmişlerdir (17).

C. acnes ile enfekte edilen tavşan İVDD modellerine, NOD benzeri reseptör ailesi pirin alanı içeren protein-3 (NLRP3) inhibitörü olan MCC950 enjeksiyonu gerçekleştirilmiştir edildi. Manyetik rezonans görüntüleme ve histolojik tespit, MCC950 tedavisinin, İVD'nin dejeneratif sürecini *in-vivo* olarak etkili bir şekilde geciktirdiğine dair daha sağlam kanıtlar sağladıklarını bildirdikleri araştırmalarında, *C. acnes*'in neden olduğu nükleus pulpozus (NP) hücrelerinin NLRP3'e bağımlı sinyal yolağı üzerinden piroptoz aktivasyonunun İVDD'nin enflamatuvar patolojisinden muhtemelen sorumlu olduğu çıkarımında bulunmuşlardır. MCC950'in, *C. acnes* enfeksiyonu altında enflamatuvar hasarı ve NP hücrelerinin piroptozunu hafifletebileceğini ve İVDD tedavisi için yeni bir umut olacağından bahsetmişlerdir (8).

C. acnes'in, apoptozdan daha tehlikeli bir hücre ölümü süreci olan NP hücresi piroptozunu indükleyip tetiklemediğini ve piroptotik ürünler interlökin-(IL)-1 β ve IL-18 yoluyla İVDD'yi hızlandırıp hızlandırmadığının test edildiği bir çalışmada ise, *C. acnes* ile birlikte kültürlenmenin, ROS/NLRP3 eksenini sinyal yolağı üzerinden, zamana ve doza bağımlı bir şekilde NP hücrelerini etkilediği raporlanmıştır (15). Bu etkilenmenin, IL-1 β ve IL-18'in aşırı ekspresyonuna yanıt olarak NLRP3'ün,

bölmüş IL-1 β 'nin, bölünmüş kaspaz-1'in ve bölünmüş gasdermin D'nin önemli ölçüde upregülasyonu olduğu bildirilmiştir. Araştırmanın sonunda, *C. acnes*'in NP hücrelerinin piroptozunu indükleyerek İVDD'yi hızlandırdığı vurgulanmıştır (15).

İVD'de *C. acnes*'in varlığıyla başlatılan ve İVDD'ye yol açan enflamatuvar bir yanıtı içerdiği, enflamatuvar yanıtın, proenflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasını tetikleyen ve sonuçta İVDD'ye katkıda bulunan Toll benzeri reseptör sinyal yolağı da dahil olmak üzere NLRP3 enflamazom gibi çeşitli sinyal yollarını içerebileceği bildirilir.

Ayrıca bu mikroorganizmanın Toll benzeri reseptör-2 / Jun-amino-terminal kinaz / mitokondriyal sinyal yolları aracılığı ile NP hücre apoptozunu teşvik ederek, İVDD'yi indükler şeklinde çıkarım yapıldığı araştırmaya da rastlanmıştır (11).

C. acnes, NP hücrelerinin TLR2/NF- κ Bp65 sinyal yolağıyla IL-8/CINC-1'in pro-aljzik faktörünü salgılamaya uyararak, lomber ağrıya neden olacağını bildiren bir çalışmada, disk dokusunda *C. acnes* pozitif olan olgularda daha şiddetli bel ağrısı, fiziksel engellilik ve artmış IL-8 ekspresyonu görülme eğilimi olduğundan bahsedilmiştir (9). *C. acnes*, matris metaloproteinaz ekspresyonunu indükleyebilir ve bu da İVD'de hücre dışı matrisin bozulmasına yol açabileceği de bildirilenler arasındadır (10). Altta yatan mekanizmalar belirsiz olmasına rağmen, mekanik olarak *C. acnes* enfeksiyonunun, matriks metalloproteinaz-1 düzeylerini artırdığı, NF- κ B sinyal yolağı aracılığı ile TIMP-1 ekspresyonunu azalttığı ve buna bağlı olarak agrekan ve kolajen II sentezinin azalması sonucu İVDD'nin meydana geldiğinden bahsedilmektedir (18).

Sonuç olarak, *C. acnes* ile İVDD arasında ilişki olduğuna dair raporlar literatürde yer almaktadır. Hernie disk örneklerinin önemli bir kısmında *C. acnes* tespit edildiği ve bu mikroorganizmanın İVDD patogenezinde rol oynadığı bilgileri de mevcuttur. Ancak, *C. acnes* ile İVDD arasındaki ilişkiye yer alan spesifik sinyal yollarının tam olarak aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olacağı aşikârdır.

KAYNAKLAR

1. Abdulmassih R, Makadia J, Como J, Paulson M, Min Z, Bhanot N: Propionibacterium acnes: Time-to-positivity in standard bacterial culture from different anatomical sites. J Clin Med Res 8:916-918, 2016
2. Arndt J, Charles YP, Koebel C, Bogorin I, Steib JP: Bacteriology of degenerated lumbar intervertebral discs. J Spinal Disord Tech 25:E211-216, 2012
3. Bråten LCH, Rolfsen MP, Espeland A, Wigemyr M, Aßmus J, Froholdt A, Haugen AJ, Marchand GH, Kristoffersen PM, Lutro O, Randen S, Wilhelmsen M, Winsvold BS, Kadar TI, Holmgard TE, Vigeland MD, Vetti N, Nygaard ØP, Lie BA, Hellum C, Anke A, Grotle M, Schistad EI, Skouen JS, Grøvel L, Brox JI, Zwart JA, Storheim K; AIM study group: Efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): Double blind, randomised, placebo controlled, multicentre trial. BMJ 368:m546, 2020
4. Capoor MN, Ruzicka F, Schmitz JE, James GA, Machackova T, Jancalck R, Smrcka M, Lipina R, Ahmed FS, Alamin TF, Anand N, Baird JC, Bhatia N, Demir-Deviren S, Eastlack RK, Fisher S, Garfin SR, Gogia JS, Gokaslan ZL, Kuo CC, Lee YP, Mavrommatis K, Michu E, Noskova H, Raz A, Sana J, Shamie AN, Stewart PS, Stonemetz JL, Wang JC, Witham TF, Coscia MF, Birkenmaier C, Fischetti VA, Slaby O: Propionibacterium acnes biofilm is present in intervertebral discs of patients undergoing microdiscectomy. PLoS One 12: e0174518, 2017
5. Chen Z, Cao P, Zhou Z, Yuan Y, Jiao Y, Zheng Y: Overview: the role of Propionibacterium acnes in nonpyrogenic intervertebral discs. Int Orthop 40:1291-1298, 2016
6. Dudli S, Liebenberg E, Magnitsky S, Miller S, Demir-Deviren S, Lotz JC: Propionibacterium acnes infected intervertebral discs cause vertebral bone marrow lesions consistent with Modic changes. J Orthop Res 34:1447-1455, 2016
7. Erbežnik A, Celar Šturm A, Strašek Smrdel K, Triglav T, Maver Vodičar P: Comparative genomic analysis of cutibacterium spp. Isolates in implant-associated infections. Microorganisms 11:2971, 2023
8. He D, Zhou M, Bai Z, Wen Y, Shen J, Hu Z: Propionibacterium acnes induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell pyroptosis via NLRP3-dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun 526:772-779, 2020
9. Jiao Y, Yuan Y, Lin Y, Zhou Z, Zheng Y, Wu W, Tang G, Chen Y, Xiao J, Li C, Chen Z, Cao P: Propionibacterium acnes induces discogenic low back pain via stimulating nucleus pulposus cells to secrete pro-algesic factor of IL-8/CINC-1 through TLR2-NF- κ B p65 pathway. J Mol Med (Berl) 97: 25-35, 2019
10. Lan W, Wang X, Tu X, Hu X, Lu H: Different phylotypes of Cutibacterium acnes cause different modic changes in intervertebral disc degeneration. PLoS One 17:e0270982, 2022
11. Lin Y, Jiao Y, Yuan Y, Zhou Z, Zheng Y, Xiao J, Li C, Chen Z, Cao P: Propionibacterium acnes induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell apoptosis via the TLR2/JNK/mitochondrial-mediated pathway. Emerg Microbes Infect 7:1, 2018
12. Mayslich C, Grange PA, Dupin N: Cutibacterium acnes as an opportunistic pathogen: An update of its virulence-associated factors. Microorganisms 9:303, 2021
13. Schmid B, Hausmann O, Hitzl W, Achermann Y, Wuertz-Kozak K: The role of cutibacterium acnes in intervertebral disc inflammation. Biomedicines 8:186, 2020
14. Szabó K, Bolla BS, Erdei L, Balogh F, Kemény L: Are the cutaneous microbiota a guardian of the skin's physical barrier? The intricate relationship between skin microbes and barrier integrity. Int J Mol Sci 24:15962, 2023
15. Tang G, Han X, Lin Z, Qian H, Chen B, Zhou C, Chen Y, Jiang W: Propionibacterium acnes accelerates intervertebral disc degeneration by inducing pyroptosis of nucleus pulposus cells via the ROS-NLRP3 pathway. Oxid Med Cell Longev 2021:4657014, 2021
16. Yang G, Wang J, Lu S, Chen Z, Fan S, Chen D, Xue H, Shi W, He J: Short lipopeptides specifically inhibit the growth of Propionibacterium acnes with a dual antibacterial and anti-inflammatory action. Br J Pharmacol 176: 2321-2335, 2019
17. Zamora T, Palma J, Andia M, Garcia P, Wozniak A, Solar A, Campos M: Effect of Propionibacterium acnes (PA) injection on intervertebral disc degeneration in a rat model: Does it mimic modic changes? Orthop Traumatol Surg Res 103: 795-799, 2017
18. Zheng Y, Lin Y, Chen Z, Jiao Y, Yuan Y, Li C, Xu X, Cao P: Propionibacterium acnes induces intervertebral discs degeneration by increasing MMP-1 and inhibiting TIMP-1 expression via the NF- κ B pathway. Int J Clin Exp Pathol 11: 3445-3453, 2018