

# Propionibacterium acnes e a resistência bacteriana

*Propionibacterium acnes and bacterial resistance*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015731683>

## RESUMO

O *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) é um dos principais microrganismos observados na pele. Encontrado predominantemente nos folículos pilosos, prefere condições anaeróbicas, coloniza preferencialmente as regiões com alta produção de sebo e é a principal bactéria envolvida na patogênese da acne. O uso indiscriminado de antibióticos para o tratamento da acne vulgar pode causar o desenvolvimento de resistência bacteriana. Este artigo tem a intenção de fornecer ao dermatologista os dados mais atuais desde sua classificação até os mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na resistência bacteriana do *P. acnes* e suas possíveis implicações clínicas.

**Palavras-chave:** *Propionibacterium acnes*; farmacoresistência bacteriana; acne vulgar

## ABSTRACT

*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) is one of the main microorganisms found on the skin. It is predominantly found in hair follicles, prefers anaerobic conditions, preferably colonizes the areas with high sebum production, and is the main bacterium involved in the pathogenesis of acne. The indiscriminate use of antibiotics for the treatment of acne vulgaris can result in the development of bacterial resistance. The present article is aimed at updating dermatologists with the most current data – from the classification to the physiopathogenic mechanisms involved in bacterial resistance to *P. acnes* and its possible clinical implications.

**Keywords:** *Propionibacterium acnes*; drug resistance, bacterial; acne vulgaris

## INTRODUÇÃO

*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) é bacilo gram-positivo, anaeróbio facultativo, do tipo difteroido, não formador de esporos.<sup>1</sup> Essa bactéria compõe o microbioma da pele com presença confirmada no estrato córneo e nas unidades pilosebáceas.<sup>2</sup>

O *P. acnes* contribui com metade do microbioma da pele com densidade estimada de  $10^2$  a  $10^6$  clones por centímetro quadrado.<sup>3</sup> Na pele, sua distribuição é predominante nas áreas da face e couro cabeludo, relacionada com a alta concentração de unidades pilosebáceas desses locais.<sup>4</sup> É comum nas áreas ricas em glândulas sudoríparas écrinas e mucosas, porém, apresenta baixa quantidade nos membros inferiores.<sup>5</sup> Esse agente também é parte integrante do microbioma da conjuntiva, orelha externa, cavidade oral e trato respiratório superior.<sup>6</sup> Ocasionalmente pode ser comensal no tecido pulmonar periférico e nos linfonodos mediastinais.<sup>7</sup>

## Artigo de Revisão

### Autores:

Juliane Rocio Neves<sup>1</sup>  
Fábio Francesconi<sup>2</sup>  
Adilson Costa<sup>3</sup>  
Beatriz de Medeiros Ribeiro<sup>4</sup>  
Ivonise Follador<sup>5</sup>  
Luiz Maurício Costa Almeida<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Major médico e chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Força Aérea do Galeão - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Mestre em doenças tropicais e infecciosas; professor-assistente de dermatologia e preceptor do Programa de Residência Médica em Dermatologia da Universidade Federal do Amazonas (Ufam); e coordenador do Programa de Residência Médica em Dermatologia da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado - Manaus (AM), Brasil.

<sup>3</sup> Mestre e doutor em dermatologia, pesquisador no Jack Arbib's Laboratory do Serviço de Dermatologia da Emory University School of Medicine - Atlanta (GA), EUA.

<sup>4</sup> Mestre em ciências da saúde; coordenadora do Ambulatório de Acne do Serviço de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte - Brasília (DF), Brasil.

<sup>5</sup> Mestre e doutora em medicina interna; coordenadora e preceptora do Programa de Residência em Dermatologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (BA), Brasil.

<sup>6</sup> Mestre em medicina; professor de dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e preceptor da Residência em Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte - Belo Horizonte (MG), Brasil.

### Correspondência para:

Dr. Luiz Maurício Costa Almeida  
Av. Francisco Sales, 1463/ sala 503 -  
Funcionários  
30140-120 - Belo Horizonte - MG  
**E-mail:** [lmcalmeida@uol.com.br](mailto:lmcalmeida@uol.com.br)

Data de recebimento: 20/08/2015

Data de aprovação: 14/09/2015

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brasil.

Suporte financeiro: "Global Alliance Brasil", grupo de estudos em Acne com suporte da Galderma Brasil.

Conflito de interesse: Todos os autores são membros do "Global Alliance Acne Brazil".

*P. acnes* era previamente denominado *Corynebacterium acnes*, em alusão à capacidade de fermentar carboidratos em ácido propiônico e ácidos graxos de cadeia leve (AGCL), substâncias com sabida atividade antimicrobiana.<sup>8</sup> Lipídeos e ácidos graxos são as principais fontes nutricionais dessa bactéria, bem como pantotenato, nicotinamida e alguns outros elementos, como cobalto e ferro compoendo a dieta.<sup>9,10</sup>

O *P. acnes* é reconhecido por contribuir com a saúde ao inibir a invasão da pele por patógenos comuns como o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pyogenes*.<sup>11</sup> A hidrolização dos triglicerídeos com liberação de ácidos graxos livres contribui com o pH ácido da superfície da pele, outro reconhecido fator de proteção da pele.<sup>12</sup> A fermentação do glicerol possui ação probiótica comprovada, *in vitro* e *in vivo*, com supressão do crescimento do *Staphylococcus aureus* metilina-resistente USA 300, uma das cepas mais prevalentes na comunidade.<sup>11</sup>

O genoma do *P. acnes* codifica todos os componentes-chave para a fosforilação oxidativa e possui os genes para o citocromo c oxidase, o que assegura a capacidade de crescimento em diferentes condições metabólicas.<sup>13-15</sup> Dessa forma, o *P. acnes* é capaz de “tolerar” exposição ao oxigênio por algumas horas e sobreviver, *in vitro*, durante até oito meses em condições anaeróbias.<sup>16</sup> Muitos de seus genes são reconhecidos fatores de virulência, conferindo potencial patogênico para essa bactéria.<sup>17</sup>

#### CLASSIFICAÇÃO GENÉTICA DO *P. ACNES*

A subclassificação do *P. acnes* foi introduzida por Johnson e Cummins com a demonstração de dois fenótipos distintos desse agente, tipo I e tipo II, com base em estudos de aglutinação do soro e análise dos açúcares da parede celular.<sup>18</sup> Posteriormente, a análise filogenética dos genes *recA* e hemolisina/citotoxina (*tly*) das cepas do *P. acnes* comprovou as diferentes linhagens dos dois tipos.<sup>19</sup> O tipo I foi posteriormente subdividido em IA e IB,<sup>19,20</sup> e o subtipo III foi descrito.<sup>21</sup> A divisão genética do *P. acnes*, com base na tecnologia *multilocus sequence typing* (MLST), identifica os seguintes subtipos: tipo I - IA1, IA2, IB, IC ou I-1a, I-1b, I-2-, tipo II e tipo III.<sup>22-24</sup>

Com o sequenciamento do genoma do *P. acnes* (KPA171202, da cepa IB) o conhecimento sobre essa bactéria avançou ainda mais.<sup>25</sup> A análise evidenciou um genoma de 2.56Mb com 60% de GC, que codifica 2,333 *open reading frames* (ORFs), com múltiplos produtos como sialidases, neuraminidases, endoglicoceramidases, lipases e enzimas formadoras de poros.<sup>25</sup> Quando 82 cepas de *P. acnes* tiveram seus genomas comparados identificou-se concordância de 88% do genoma. (2.2Mb). Na região central 122.223, polimorfismos de nucleotídeos únicos (*unique single nucleotide polymorphisms* - SNPs) foram identificados e demonstrou-se a possibilidade de se utilizar a ribotipagem 16S na construção da árvore filogenética do *P. acnes*.<sup>26</sup> O genoma não central, o que não é compartilhado por todas as cepas, corresponde a 0.90Mb e auxilia na distinção entre as diferentes cepas.<sup>26</sup>

Com o conhecimento sobre o genoma da bactéria e a maior facilidade de se utilizar a técnica baseada no sequenciamento do 16 S rRNA (quando comparada com o MLST - a

primeira utiliza um gene comparado com 6-9 genes desta), definiram-se os ribotipos (RT) do *P. acnes*, uma impressão digital dos fragmentos de restrição do DNA genômico. Análise de 69 cepas identificou os seguintes RTs: 19 RTs1, cinco RTs2, 15 RTs3, oito RTs4, sete RTs5, quatro RTs6, seis RTs8, quatro cepas de RTs menores e uma cepa III.<sup>26</sup>

Em média, cada indivíduo alberga  $3 \pm 2$  ribotipos de *P. acnes*, com três ou mais clones sem diferença na abundância da bactéria.<sup>3</sup> Entre os dez ribotipos mais encontrados, os RT1, RT2, e RT3 foram os mais prevalentes nos pacientes com e sem acne, os RT4, RT5 (correspondem aos da classe IA-2 - considerado um subtipo acne-específico) e o RT8 eram mais prevalentes nos pacientes portadores de acne, e o RT6 foi encontrado apenas nos pacientes sadios.<sup>3,26,27</sup>

O conhecimento sobre a diversidade genética do *P. acnes* pôde tornar possível a compreensão de por que uma bactéria ubíqua nos seres humanos pode estar diretamente relacionada com a acne em alguns e ainda ser fundamental para o equilíbrio do microbioma.<sup>24,28</sup>

A análise genômica e proteômica complementa o conhecimento atual ao demonstrar diferentes perfis, com quatro padrões proteômicos descritos; há também diferença desse padrão conforme as condições dos meios de cultura, com padrões únicos em situação aeróbia e anaeróbia, sugerindo a influência do meio sobre a bactéria.<sup>29</sup>

#### PATOGÊNESE DO *P. ACNES* - FATORES DE VIRULÊNCIA

Historicamente, o *P. acnes* foi considerado agente de baixo potencial patogênico, mas o atual conhecimento sobre essa bactéria aponta para uma diversidade genética com diferentes potenciais de virulência.<sup>26</sup>

Um plasmídeo linear, além dos locos únicos 1, 2 e 3 encontrados nos RT4 e RT5 (classe IA-2), subtipos associados à acne, pode ter papel na fisiopatogênese da acne.<sup>26</sup> São encontrados predominantemente nas lesões de acne.<sup>30</sup> Os locos genômicos parecem ser originados de elementos genéticos móveis, que codificam genes de virulência.<sup>31</sup> As cepas RT8, da classe IB-1, também relacionadas à acne, possuem única ilha genômica (lócus 4) de 20kb, que codifica sintetases de peptídeos não ribossomais (*non ribosomal peptide synthetases* - NRPS), possíveis fatores de virulência.<sup>4</sup>

Da classe II, a cepa RT2 encontra-se distribuída tanto em pacientes com acne como nos sadios, mas o RT6 predomina nos sadios.<sup>3</sup> A característica genética mais marcante dessas cepas é a presença do loco *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR)/Cas<sup>3</sup>. O sistema CRISPR/Cas provê a bactéria imunidade contra vírus e plasmídeos.<sup>32,33</sup> Infecções por bacteriófagos já foi relacionada com potencial patogênico de bactérias e também é um possível agente terapêutico.<sup>34,35</sup>

As cepas do tipo II possuem atividade de lipase diminuída, atividade essa relacionada com a virulência do *P. acnes*.<sup>10</sup>

As cepas do tipo III são raramente encontradas na superfície da pele.<sup>36</sup> Existe perda de 43kb de comprimento do genoma com 42ORFs de propriedade genômica específica.<sup>26</sup> Esse subtipo encontra-se relacionado à infecção de disco vertebral.<sup>27,37</sup>

## Patogênese do *P. acnes*

### a) Influência no metabolismo

Por aumentar a lipogênese originada das glândulas sebáceas, o *P. acnes* pode ser relacionado com o estágio inicial da acne.<sup>38</sup> Atua por ação de fatores solúveis ou por ação direta com aumento da produção da 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina J2 (15d-PGJ2), via o citocromo P450 com aumento da síntese do triacilglicerol.<sup>38,39</sup> IGF-1 e IGF-1R são alvos reconhecidos do *P. acnes*.<sup>40</sup>

Há também evidências que o *P. acnes* influencia a diferenciação dos queratinócitos por aumento da transglutaminase e citoqueratina 17 e diminuição dos níveis de expressão das citoqueratinas 1 e 10.<sup>41</sup> Algumas cepas ainda são capazes, *in vitro*, de aumentar a involucrina, a expressão do mRNA da citoqueratina 6 e diminuir a filagrina e a expressão dos níveis das citoqueratina 6 e 16.<sup>41</sup> O impacto sobre a diferenciação dos queratinócitos sugere a influência da mesma na formação dos microcomedões.<sup>42</sup>

### b) Biofilme

A produção do biofilme pelo *Propionibacterium acnes* foi evidenciada por estudos genômicos: trata-se de um polímero de glicocalix, que funciona como cola biológica.<sup>43</sup> A produção de biofilme está muito relacionada com infecções invasivas, sendo considerada importante fator nessas infecções, como demonstrado em 93 isolados.<sup>44</sup>

A produção do biofilme pode ocorrer nos folículos<sup>45</sup> e foi documentada em pacientes com acne, nos quais a substância levou a inflamação não relacionada a resposta celular imune.<sup>46</sup> Esse polímero, quando presente no sebo, leva à adesão dos queratinócitos, contribuindo com a formação dos comedões; acredita-se que essa substância tenha influência sobre imunogenicidade, curso clínico e impacto na resposta terapêutica dos quadros de acne.<sup>43</sup>

### c) Proteases

Há evidências que apontam o papel do *P. acnes* no aumento da expressão dos mRNA das interleucinas 1 e 8, do fator de necrose tumoral alfa, da beta defensina humana beta 2 e das metaloproteinases 1, 2, 3, 9 e 13 nos queratinócitos por ativação das proteases e do receptor de proteínas ativadas (*protein-activated receptor 2 - PAR-2*).<sup>47</sup> As metaloproteinases podem estar relacionadas tanto com a fisiopatogenia da acne<sup>48</sup> como com a formação de cicatrizes.<sup>49</sup>

O fator Christie, Atkins, Munch-Peterson (Camp) é proteína secretória com atividade co-hemolítica, com potencial de virulência contra queratinócitos e macrófagos que pode ser codificado pelo *P. acnes*.<sup>50</sup> Apesar de ser secretado pelo *P. acnes*, o papel específico do Camp na fisiopatogenia de doenças ainda não foi esclarecido.<sup>51</sup>

Porfirinas endógenas podem ser produzidas pelo *P. acnes* com possível influência na inflamação perifolicular por efeito citotóxico e estímulo da produção de interleucina 8.<sup>52</sup> Após a ruptura do folículo, as porfirinas podem continuar a sua ação por favorecer o desenvolvimento de substâncias citotóxicas, como o peróxido de squaleno, provavelmente por ação do oxigênio singlete.<sup>53</sup>

### d) Inflamação

Em pacientes com acne, o *P. acnes* é capaz de ativar a imunidade inata via receptor *toll-like* tipo 2 (TLR2).<sup>54</sup> Essa ativação ocorre por componentes da parede celular da bactéria,<sup>55, 56</sup> mas não quando ela se encontra danificada ou inativada.<sup>57</sup> Em resposta à ativação do TLR2, há produção de IL-1a pelos queratinócitos foliculares,<sup>58</sup> papel reconhecido na comedogênese; produção de fator nuclear kappa-light (NF-kB) – fator de transcrição primário de ação rápida, por células B ativadas<sup>59</sup> – e produção de IL-12 e IL-8 pelos monócitos.<sup>54</sup> *In vitro*, o *P. acnes* é capaz de induzir, por mecanismo dependente do TLR2, o mRNA das MMP-9 e MMP-1 e a expressão da MMP-9, porém não da MMP-1.<sup>48</sup>

A ativação dos macrófagos, *in vitro*, é acompanhada de maior expressão do gene da sintase induzida pelo óxido nitroso (*inducible nitric oxide synthase - iNOS*) e do gene da ciclooxigenase-2 (COX-2) com aumento do óxido nitroso (NO) e da prostaglandina E<sub>2</sub> (PG E2) em um mecanismo dependente da dose.<sup>60</sup> Essa ativação também foi observada nos queratinócitos. Neste mesmo estudo evidencia-se o papel da via *toll-like*, pois ao se bloquear os TLR-2 com anticorpos inibitórios não há mais aumento da expressão dos genes.<sup>60</sup>

A imunidade inata também pode ser ativada por receptores citoplasmáticos de reconhecimento de padrões, os domínios de oligomerização por ligação com nucleotídeos (*nucleotide binding oligomerization domain - NOD*).<sup>61</sup> Esses receptores são denominados receptores NOD-like (NLR) e auxiliam na identificação de microrganismos e moléculas com potencial danoso para a célula como as espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>15</sup> Ao ser ativado por ligação direta, o NLR forma um complexo multiproteico com proteínas adaptadoras e pro-caspase-1 recebendo a denominação inflamossomo.<sup>62</sup> Há descritos quatro inflamossomos com capacidade de identificar bactérias: NLRP1, NLRP3, NLRC4 (também conhecido como Ipaf), todos das famílias dos NLR, e o quarto, não pertencente, denominado AIM2.<sup>63</sup> Seu funcionamento ocorre após a clivagem da pro-caspase-1 em caspase-1 ativa, protease que processa as pro-interleucinas 1b e 18 em interleucinas maduras e ativas.<sup>22</sup>

O *P. acnes* ativa os NLRP3 nos monócitos humanos.<sup>63</sup> Foi demonstrado que a liberação da IL-1b pelos monócitos depende da fagocitose do *P. acnes*.<sup>61</sup> Cepas com reconhecida habilidade de invadir células epiteliais são em 71% dos casos do tipo I.<sup>64,65</sup> A IL-1b é possível responsável pela indução da resposta inflamatória neutrofílica induzidas pelo *P. acnes in vivo*.<sup>66</sup> Nos neutrófilos, a bactéria pode induzir a formação de caspase-1 com geração de mais IL-1b e IL-18.<sup>67</sup> A ativação do inflamossomo também pode ativar o NF-Kb.<sup>65</sup> O *P. acnes* também induz a produção da IL-1 nos sebócitos.<sup>68</sup>

O *P. acnes* estimula a produção de genes relacionados à resposta imune Th17, além de estimular a secreção da IL-17 pelos linfócitos CD4<sup>+</sup>; a vitamina A e a vitamina D são capazes de inibir a diferenciação Th17 induzida pelo *P. acnes*.<sup>69</sup>

Com mais conhecimentos sobre as diferentes cepas do *P. acnes* e sua influência sobre a imunidade inata, a tendência é identificar os grupos filogenéticos não somente pelo padrão

de proteínas secretadas, mas também pela habilidade de induzir diferentes padrões de resposta imunológica.<sup>70</sup> Outro aspecto importante sobre as cascatas inflamatórias induzidas pelo *P. acnes* é que algumas são estimuladas por *P. acnes* morto ou por seus componentes, fato que deve ser levado em consideração na estratégia terapêutica do paciente com acne, com utilização de substâncias com ação bactericida e anti-inflamatórias.<sup>71</sup>

O conhecimento sobre o impacto dessa bactéria, no sistema imune, permitiu a utilização desse agente em diferentes estratégias imunomodulatórias, em especial na medicina veterinária, como descrito nos exemplos a seguir: em ratos, a bactéria inativada estimula resposta Th1 e Th2;<sup>72</sup> é capaz de induzir resposta com atividade antitumoral,<sup>73</sup> de aumentar a resistência contra infecções virais e parasitárias, de prevenir glomerulosclerose segmentar e focal;<sup>74</sup> possui atividade antibacteriana;<sup>75-78</sup> reduz em 50% a mortalidade de modelo murino por sepsis;<sup>79</sup> é utilizado em vacina que melhora a dermatite atópica em modelo murino;<sup>80</sup> além de uso para prevenir infecções<sup>81</sup> e elaboração de vacinas.<sup>82</sup>

#### e) Mecanismos de evasão

O *P. acnes* após fagocitose é capaz de sobreviver e persistir no interior de macrófagos com interferência ou bloqueio da via de maturação dos fagossomos.<sup>83</sup> O *P. acnes* possui ciclo de vida intracelular, um possível nicho de sobrevivência e disseminação da bactéria.<sup>83</sup>

### P. ACNES E DOENÇAS HUMANAS

O papel do *P. acnes* na acne é reconhecido, mas sua importância em outras doenças é subestimada.

Com habilidade de crescer em meios com diferentes condições de oxigênio, em especial as anaeróbias, de sobreviver no meio intracelular de macrófagos, com potencial de gerar inflamação e de produzir biofilme, o *P. acnes* é capaz de ser transferido do seu *habitat* (p. ex. o microbioma cutâneo) para tecidos mais profundos com habilidade de sobreviver e apresentar potencial patogênico.<sup>44</sup> Além de contaminação direta pela pele, as infecções pelo *P. acnes* podem ser consequência de bacteremia transitória.<sup>84</sup>

Usualmente, as infecções por essa bactéria são de curso indolente e de difícil diagnóstico, pois, por tratar-se de bactéria comum, diferenciar contaminação de infecção é sempre um desafio, mas a formação de biofilme é utilizada para diferenciar essas duas situações clínicas.<sup>44</sup> Em estudo com 522 pacientes, bacteremia por *P. acnes* com significância clínica ocorreu em 3,5% dos casos; 55,6% deles foram classificados como de origem hospitalar, 33,3% apresentavam história de procedimento invasivo prévio e mortalidade de 5,9%.<sup>85</sup>

#### Sarcoidose

Doença granulomatosa sistêmica que acomete indivíduos com suscetibilidade genética após exposição a um determinado estímulo ambiental, sendo o *Propionibacterium acnes* reconhecida causa de sarcoidose.<sup>86</sup> A relação entre a bactéria e o granuloma sarcóidico foi demonstrada por técnicas de hibridização *in situ*,<sup>87</sup> imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais contra

o *P. acnes*,<sup>88-90</sup> isolamento em cultura a partir do granuloma<sup>91</sup> e sequenciamento completo do genoma da bactéria de paciente com sarcoidose.<sup>92</sup> Modelo experimental murínico foi capaz de induzir a formação de granuloma sarcóidico após administração de uma proteína recombinante do *P. acnes*<sup>93</sup> ou *P. acnes* morto.<sup>94</sup>

Considerando os estudos da influência do *P. acnes* na sarcoidose, autores postularam a hipótese de que uma resposta de hipersensibilidade, com alteração no equilíbrio Th1/Th17 possa gerar o quadro de sarcoidose.<sup>95</sup> Em interessante relato de caso que identifica o *P. acnes* no granuloma da sarcoidose, o paciente foi tratado com claritromicina, e houve resolução completa do quadro.<sup>88</sup>

#### Câncer de próstata

Estudos recentes relacionam o estado inflamatório crônico com a carcinogênese da próstata, por lesão do DNA, que leva à replicação tecidual, migração e angiogênese.<sup>96</sup> Há evidência do *Propionibacterium acnes* em tecido prostático com inflamação crônica,<sup>97</sup> por técnicas de anticorpo monoclonal,<sup>98</sup> de hibridização *in situ* com fluorescência<sup>99</sup> e imuno-histoquímica.<sup>100</sup> A rota da infecção ainda não está estabelecida, mas isolamento do *P. acnes* em amostras de urina, apontam a uretra como possível via.<sup>101,102</sup> Modelo murínico de inflamação prostática crônica foi possível, após cateterização transuretral do *P. acnes*.<sup>103</sup> Tipagem pela técnica MLST demonstra que as cepas prostáticas não são de origem cutânea, mais um dado que argumenta contra os pesquisadores que defendem a possibilidade de contaminação durante a coleta do material de prostatectomia.<sup>104</sup> Vimentina parece ser um determinante-chave para a invasão do tecido prostático.<sup>105</sup> Outro estudo correlaciona os títulos do *P. acnes* com câncer prostático.<sup>106</sup>

#### Infecção de próteses ortopédicas

*P. acnes* é um dos agentes que mais causa infecção de prótese de ombro (só sendo inferior ao *S. aureus*).<sup>107</sup> Ao analisar 22 isolados de infecção protética de ombro, concluiu-se, apesar do pequeno número da amostra, que o fenótipo hemolítico era o mais associado.<sup>108</sup> A prevalência dessa infecção varia de 3,9% a 15,4% e tardar o diagnóstico pode impactar o sucesso do procedimento, com descrição de perda da prótese, dor crônica, saída de exsudato e sepsis.<sup>109</sup> Infecções de próteses de coluna também estão relacionadas com o *P. acnes*, com incidência de 0,2%, mas podendo chegar a 12%, dependendo da instrumentação utilizada.<sup>110-112</sup>

#### Endocardite

Endocardite pelo *P. acnes* é rara e está relacionada a próteses valvares.<sup>113,114</sup> Casos após realização de procedimentos invasivos também foram relatados.<sup>85</sup> Por conta da evolução subaguda de maneira oligossintomática, o diagnóstico geralmente é tardio, com consequente destruição valvar e perivalvar ou formação de abscesso, chegando a mortalidade em torno de 18,7%.<sup>115</sup> Pouco se sabe sobre o tratamento ideal e indica-se comumente procedimento cirúrgico; ou para drenar o abscesso, ou para troca valvar.<sup>115</sup>

### Infecção do sistema nervoso central

O *P. acnes* está relacionado a infecções pós-operatórias do sistema nervoso central, tais como utilização de *shunts*, retalhos ósseos, craniotomia, drenagem de abscessos, sendo rara a descrição de casos de meningite (oito casos descritos) sem prévia história de procedimento.<sup>116-119</sup> Em metade dos casos, os sintomas podem surgir de forma aguda, em até sete dias, ou haver apresentação subaguda, com média de 14 semanas na outra metade; os sintomas são os clássicos para meningite, com perfil liquórico de meningite asséptica com pleocitose de mononucleares.<sup>19</sup> Com base em relatos, utiliza-se penicilina G, cloranfenicol ou vancomicina com resultados favoráveis.<sup>120</sup> Neurite do nervo optico<sup>121</sup> e formação de abscessos são complicações descritas.<sup>120</sup>

### Outras infecções

Infecção de prótese mamária,<sup>17,122</sup> endoftalmite pós-traumática aguda,<sup>123</sup> discite e espondilodiscite,<sup>124-130</sup> pericardite,<sup>131</sup> endarterite de *stent* aórtico,<sup>132,133</sup> infecção de prótese ocular,<sup>134</sup> osteomielite,<sup>135,136</sup> infecção de ferida cirúrgica,<sup>137</sup> infecção endocrânica<sup>138</sup> e queratite.<sup>139</sup>

### Condições dermatológicas relacionadas

Hipomelanose macular progressiva do tronco,<sup>140-142</sup> alopecia<sup>143</sup> e síndrome Sapho.<sup>144</sup>

### DIAGNÓSTICO DO *P.ACNES*

Apesar de possuir características aerotolerantes, o diagnóstico do *P. acnes* deve ser realizado em meios de cultura com condições anaeróbias; o meio de cultura tioglucolato é o utilizado de rotina.<sup>145</sup> Esse meio de cultura, quando enriquecido, apresenta baixo potencial redox e auxilia no crescimento do microrganismo.<sup>145</sup>

De rotina deve haver subcultura em placas de ágar mesmo na ausência de turvação.<sup>146</sup> A temperatura ideal para o crescimento é de 37°C, e o tempo de inoculação deve ser prolongado por pelo menos 14 dias.<sup>147</sup> O tempo de cultura também não se deve estender muito, pois aumentam as chances de contaminação, por crescimento das bactérias oriundas da flora normal; dessa forma, ainda não se tem estabelecido o período máximo de espera.<sup>147</sup> A interpretação das culturas deve ser realizada com precaução, especialmente se houver apenas um meio; para maior confiabilidade do resultado, deve-se esperar o crescimento em mais de um meio de cultura e sempre correlacionar com dados clínicos do paciente e, quando possível, com outros métodos diagnósticos, como histologia e diagnósticos moleculares.<sup>146</sup> Técnica com potencial uso nas hemoculturas é a fluorescência com hibridização *in situ* (Fish), que apresentou sensibilidade de 95% e especificidade de 100% para diagnosticar infecção pelo *P. acnes*.<sup>148</sup>

Para o isolamento e identificação do *P. acnes* deve-se atentar para a metodologia de coleta, pois diferentes técnicas demonstrarão populações anatomicamente distintas: *swab* e raspagem são utilizados para identificar as bactérias mais superficiais; uso de fita com cianoacrilato tem como alvo as populações superficiais e infundibulares; o *punch* evidencia populações folicu-

lares mais profundas e pode ser utilizado na pesquisa de biofilme; por fim existem técnicas de visualização tecidual direta, como Fish, microscopia com imunofluorescência e técnicas de imunohistoquímica.<sup>149</sup>

### RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA PELO *PROPIONIBACTERIUM ACNES*

A primeira documentação de resistência antibiótica pelo *P. acnes* foi relativa à eritromicina.<sup>150</sup> Os mecanismos de resistência conhecidos são: mutações pontuais aos genes que codificam o RNA ribossomal, mutação única no gene 16S rRNA (1058G>C), mutações do gene 23S rRNA com quatro grupos fenotípicos reconhecidos (grupo I: 2058A>G; grupo II: presença do gene RNA metilase erm(X) num elemento genético móvel; grupo III: 2057G>A; grupo IV: A2059A>G) e resistência erm(X) mediada.<sup>151-152</sup> Resistência à rifampicina está associada à mutação pontual nos *clusters* I e II do gene rpoB e pode ser prevenida se associada com levofloxacina, clindamicina e penicilina G<sup>153</sup> (Quadro 1).

A resistência antibiótica pelo *P. acnes* é mais bem estudada nos pacientes portadores de acne. Os perfis de resistência mais relevantes para o tratamento da acne estão associados a linhagens específicas da bactéria, em particular o clone ST3, que possui distribuição mundial.<sup>3,22</sup> Os ribotipos mais relacionados à resistência são os RT4 e RT5.<sup>3</sup> Um indivíduo pode carrear complexa população de *P. acnes*, com número de clones variável de um a seis, que apresentam distintos potenciais patogênicos e diferentes padrões de resistência, aspectos que impactam diretamente a dificuldade do tratamento da acne.<sup>154</sup> Além de carrear, uma pessoa pode transmitir os diferentes clones, e, dessa forma, bactérias resistentes podem ser disseminadas na população.<sup>155</sup>

Quadro 1: Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos

Mutação	Resistência
Mutação pontual no gene 16S rRNA(1058G>C)	Tetraciclina
Mutação pontual no gene 23S rRNA2058A>G	Antibióticos MSL (macrolídeo-lincosamina - estreptogramina B, incluindo eritromicina e clindamicina)
Presença do gene RNA metilaseerm(X)	
Mutação pontual no gene 23S rRNA2057G>A	
Mutação pontual no gene 23S rRNA2059A>G	
Mutação pontual no gene 23S rRNA2058 A>T	Resistência à eritromicina e clindamicina
Mutação pontual no gene 23S rRNA2058 A>C	
Mutação pontual no gene rpoB gene	Rifampicina

Tabela 1: Porcentagens de *P. acnes* resistentes a antibióticos isolados de pacientes com acne

Países	Clindamicina	Eritromicina	Oxitetraciclina	Doxiciclina
Espanha (2003)	91	91	5	—
EUA (1983)	79	81	63	57
Grécia (2003)	75	75	7	—
Egito (2012)	65	48	18	6
Itália(2003)	58	58	-	—
Reino Unido (2003)	55,5	55,5	26,4	—
Hong Kong (2013)	53,5	20,9	16,3	16,3
Suécia (2003)	45	45	15	—
Hungria(2003)	45	45	-	—
Norte do México (2010)	36	46	14	—
França (2010)	—	75,1	9,5	9,5
Chile (2013)	7,5	12,5	—	—
Colômbia (2013)	15	35	8	9
Coreia do Sul (2012)	30	26,7	—	—

Porcentagens de *P. acnes* resistentes a antibióticos isolados de pacientes com acne. (com base no artigo: "Antibiotic stewardship in dermatology: limiting use in acne." Eur. J. Dermatol. 2014. Autorização da Dra Brigitte Dreno).

Ao longo dos anos houve aumento do número de casos de resistência antibiótica pelo *P. acnes*: no Reino Unido, a taxa de resistência subiu de 34,5% em 1991 para 55,5% em 2000;<sup>156</sup> 94% dos isolados da Espanha e 51% dos isolados da Hungria apresentavam resistência a pelo menos um antibiótico.<sup>155</sup> As maiores taxas de resistência são com relação à eritromicina, com resistência cruzada à clindamicina, e as menores taxas são contra as tetraciclina.<sup>157,158</sup>

Avaliação de 114 isolados na Dinamarca (72 de pacientes com acne e 42 de sadios) revelou 34% de resistência antibiótica pelo *P. acnes*, com 15,8% de resistência a clindamicina, 8,8% de resistência à eritromicina e 9,6% de resistência à tetraciclina, com acometimento de 39 pacientes: 25 eram portadores de acne e apresentaram a maior proporção dos isolados com resistência à tetraciclina.<sup>154</sup> No Japão, entre 1994 e 1995 a taxa de resistência aos macrolídeos era de 4%, mas em 2008 ficou bem mais elevada e relacionada ao gene *erm(X)*.<sup>159</sup>

Dados publicados na América Latina mostram taxa de resistência de 33,7% no Chile: 26,3% ao sulfametoxazol-trimetoprim, 12,5% à eritromicina e 7,5% à clindamicina, com resistência cruzada total entre clindamicina e eritromicina, e 40% de resistência cruzada entre eritromicina e sulfametoxazol-trimetoprim sem identificar resistência contra tetraciclina e doxiciclina.<sup>160</sup> Os principais fatores de risco para a ocorrência de resistência foram: maior idade, uso prévio de antibiótico tópico e no caso do sulfametoxazol-trimetoprim a gravidade da acne.<sup>160</sup> Na Colômbia, houve 35% de cepas resistentes à eritromicina, 15% à clindamicina, 9% à doxiciclina, 8% à tetraciclina e 1% à minociclina, com resistência cruzada entre eritromicina e clindamicina de 12% e doxiciclina e tetraciclina de 6%, sendo uso prévio de antibióticos o principal fator de risco.<sup>161</sup> No México encontrou-se 82% de resistência à azitromicina, 68% de resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim e 46% de resistência à eritromicina.<sup>162</sup>

Em outros locais do mundo, Hong Kong apresentou 54,8% de cepas resistentes (53,5% à clindamicina, 20,9% à eritromicina, 16,3% à tetraciclina, 16,3% à doxiciclina e 16,3% à minociclina), com 11,6% de resistência cruzada entre clindamicina e eritromicina e 16,4% de múltiplas resistências.<sup>163</sup> No Egito, resistência à clindamicina foi identificada em 66,3%, à eritromicina a 49%, 26,5% à oxitetraciclina, 16,3% à doxiciclina e 9,2% à azitromicina (9,2%)<sup>164</sup> (Tabela 1).

Na Austrália, não houve crescimento da taxa de resistência do *P. acnes* entre 1997-1998 e 2007.<sup>165</sup> Uso prévio de antibiótico (oral ou local) foi considerado fator de risco para a resistência, e o uso de retinoides, apesar de diminuir a taxa de crescimento de *P. acnes*, não influenciou a incidência de cepas resistentes.<sup>165</sup>

Estudo europeu com 304 isolados de *P. acnes* de 13 laboratórios em 13 diferentes países testou seis antibióticos.<sup>166</sup> Sangue foi a fonte mais frequente, seguido de infecções cutâneas, de partes moles e de infecção abdominal.<sup>166</sup> Dos isolados 2,6% eram resistentes à tetraciclina, 15,1% à clindamicina, e 17,1% à eritromicina, sem relato de resistência à linezolidina, penicilina benzatina e vancomicina.<sup>166</sup> Houve variação no perfil de resistência entre os países, com 83% na Croácia, 60% na Itália e nenhuma na Noruega, e os isolados sanguíneos foram os predominantes entre os resistentes.<sup>166</sup>

Como o *P. acnes* apresenta baixa suscetibilidade às cefalosporinas, deve-se rever a profilaxia antibiótica nos procedimentos cirúrgicos em que essa bactéria é importante fonte de complicação pós-operatória.<sup>167</sup>

Nos casos de infecções graves causadas pelo *P. acnes*, não podem ser utilizadas medicações com possibilidade de resistência, devendo-se antes associar procedimentos cirúrgicos com tratamento clínico, dando preferência, quando em combinação, ao uso de penicilina cristalina, vancomicina, daptomicina e rifamicina por seu efeito sobre o biofilme.<sup>166, 168, 169</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Zhang Y, Ertl HC. The effect of adjuvanting cancer vaccines with herpes simplex virus glycoprotein D on melanoma-driven CD8+ T cell exhaustion. *J Immunol*. 2014;193(4):1836-46.
2. Jahns AC, Oprica C, Vassilaki I, Golovleva I, Palmer RH, Alexeyev OA. Simultaneous visualization of *Propionibacterium acnes* and *Propionibacterium granulosum* with immunofluorescence and fluorescence in situ hybridization. *Anaerobe*. 2013;23:48-54.
3. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152-60.
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. McGinley KJ, Webster GF, Ruggieri MR, Leyden JJ. Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: correlation of *Propionibacterium acnes* populations with sebaceous secretion. *J Clin Microbiol*. 1980;12(5):672-5.
6. Brook I, Frazier EH. Infections caused by *Propionibacterium* species. *Rev Infect Dis*. 1991;13(5):819-22.
7. Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, Nakata K, Tanaka I, et al. *Propionibacterium acnes* is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2005;22(1):33-42.
8. Higaki S, Nakamura M, Morohashi M, Yamagishi T. *Propionibacterium acnes* biotypes and susceptibility to minocycline and Keigai-rengyo-to. *Int J Dermatol*. 2004;43(2):103-7.
9. Holland KT, Greenman J, Cunliffe WJ. Growth of cutaneous propionibacteria on synthetic medium; growth yields and exoenzyme production. *J Appl Bacteriol*. 1979;47(3):383-94.
10. Ferguson DA, Jr., Cummins CS. Nutritional requirements of anaerobic coryneforms. *J Bacteriol*. 1978;135(3):858-67.
11. Shu M, Wang Y, Yu J, Kuo S, Coda A, Jiang Y, et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2013;8(2):e55380.
12. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244-53.
13. Bruggemann H. Insights in the pathogenic potential of *Propionibacterium acnes* from its complete genome. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24(2):67-72.
14. Gibbon EM, Shoesmith JG, Cunliffe WJ, Holland KT. The microaerophily and photosensitivity of *Propionibacterium acnes*. *J Appl Bacteriol*. 1994;77(5):583-90.
15. Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Effects of oxygen concentration on biomass production, maximum specific growth rate and extracellular enzyme production by three species of cutaneous propionibacteria grown in continuous culture. *J Gen Microbiol*. 1983;129(11):3327-34.
16. Csukas Z, Banizs B, Rozgonyi F. Studies on the cytotoxic effects of *Propionibacterium acnes* strains isolated from cornea. *Microb Pathog*. 2004;36(3):171-4.
17. Portillo ME, Corvec S, Borens O, Trampuz A. *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *BioMed research international*. 2013;2013:804391.
18. Johnson JL, Cummins CS. Cell wall composition and deoxyribonucleic acid similarities among the anaerobic coryneforms, classical propionibacteria, and strains of *Arachnia propionica*. *J Bacteriol*. 1972;109(3):1047-66.
19. Valanne S, McDowell A, Ramage G, Tunney MM, Einarsson GG, O'Hagan S, et al. CAMP factor homologues in *Propionibacterium acnes*: a new protein family differentially expressed by types I and II. *Microbiology*. 2005;151(Pt 5):1369-79.
20. McDowell A, Valanne S, Ramage G, Tunney MM, Glenn JV, McLorinan GC, et al. *Propionibacterium acnes* types I and II represent phylogenetically distinct groups. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):326-34.
21. McDowell A, Perry AL, Lambert PA, Patrick S. A new phylogenetic group of *Propionibacterium acnes*. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 2):218-24.
22. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, et al. An expanded multilocus sequence typing scheme for *propionibacterium acnes*: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains. *PLoS One*. 2012;7(7):e41480.
23. McDowell A, Gao A, Barnard E, Fink C, Murray PI, Dowson CG, et al. A novel multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes* and characterization of type I cell surface-associated antigens. *Microbiology*. 2011;157(Pt 7):1990-2003.
24. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS One*. 2010;5(8):e12277.
25. Bruggemann 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*. 2004;305(5684):671-3.
26. Tomida S, Nguyen L, Chiu BH, Liu J, Sodergren E, Weinstock GM, et al. Pan-genome and comparative genome analyses of *propionibacterium acnes* reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *MBio*. 2013;4(3):e00003-13.
27. McDowell A, Nagy I, Magyari M, Barnard E, Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PLoS One*. 2013;8(9):e70897.
28. Higaki S, Kitagawa T, Kagoura M, Morohashi M, Yamagishi T. Correlation between *Propionibacterium acnes* biotypes, lipase activity and rash degree in acne patients. *J Dermatol*. 2000;27(8):519-22.
29. Dekio I, Culak R, Fang M, Ball G, Gharbia S, Shah HN. Correlation between phylogroups and intracellular proteomes of *Propionibacterium acnes* and differences in the protein expression profiles between anaerobically and aerobically grown cells. *Biomed Res Int*. 2013;2013:151797.
30. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH. Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1152-5.
31. Kasimatis G, Fitz-Gibbon S, Tomida S, Wong M, Li H. Analysis of complete genomes of *Propionibacterium acnes* reveals a novel plasmid and increased pseudogenes in an acne associated strain. *Biomed Res Int*. 2013;2013:918320.
32. Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science*. 2010;327(5962):167-70.
33. Garneau JE, Dupuis ME, Villion M, Romero DA, Barrangou R, Boyaval P, et al. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature*. 2010;468(7320):67-71.

34. Bruggemann H, Lood R. Bacteriophages infecting *Propionibacterium acnes*. *Biomed Res Int*. 2013;2013:705741.
35. Marinelli LJ, Fitz-Gibbon S, Hayes C, Bowman C, Inkeles M, Loncaric A, et al. *Propionibacterium acnes* bacteriophages display limited genetic diversity and broad killing activity against bacterial skin isolates. *mBio*. 2012;3(5):e00279-12.
36. Dekio I, Rajendram D, Morita E, Gharbia S, Shah HN. Genetic diversity of *Propionibacterium acnes* strains isolated from human skin in Japan and comparison with their distribution in Europe. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 5):622-30.
37. Mak TN, Sfanos KS, Bruggemann H. Draft Genome Sequences of Two Strains of *Propionibacterium acnes* Isolated from Radical Prostatectomy Specimens. *Genome announcements*. 2013;1(6): e01071-13.
38. Inuma K, Sato T, Akimoto N, Noguchi N, Sasatsu M, Nishijima S, et al. Involvement of *Propionibacterium acnes* in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2113-9.
39. Iwata C, Akimoto N, Sato T, Morokuma Y, Ito A. Augmentation of lipogenesis by 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in hamster sebaceous glands: identification of cytochrome P-450-mediated 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 production. *J Invest Dermatol*. 2005;125(5):865-72.
40. Isard O, Knol AC, Aries MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, et al. *Propionibacterium acnes* activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):59-66.
41. Akaza N, Akamatsu H, Kishi M, Mizutani H, Ishii I, Nakata S, et al. Effects of *Propionibacterium acnes* on various mRNA expression levels in normal human epidermal keratinocytes in vitro. *J Dermatol*. 2009;36(4):213-23.
42. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Archives for dermatological research Archiv fur dermatologische Forschung*. 2007;299(9):441-7.
43. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):722-4.
44. Holmberg A, Lood R, Morgelin M, Soderquist B, Holst E, Collin M, et al. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is a characteristic of invasive isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(8):787-95.
45. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, et al. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):50-8.
46. Alexeyev OA, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, McDowell A, Patrick S, et al. Pattern of tissue invasion by *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. *Journal of dermatological science*. 2012;67(1):63-6.
47. Lee SE, Kim JM, Jeong SK, Jeon JE, Yoon HJ, Jeong MK, et al. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Archives for dermatological research Archiv fur dermatologische Forschung*. 2010;302(10):745-56.
48. Jalian HR, Liu PT, Kanchanapoomi M, Phan JN, Legaspi AJ, Kim J. All-trans retinoic acid shifts *Propionibacterium acnes*-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128(12):2777-82.
49. Sato T, Kurihara H, Akimoto N, Noguchi N, Sasatsu M, Ito A. Augmentation of gene expression and production of pro-matrix metalloproteinase 2 by *Propionibacterium acnes*-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(2):295-9.
50. Nakatsuji T, Tang DC, 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):e14797.
51. Liu PF, Nakatsuji T, Zhu W, Gallo RL, Huang CM. Passive immunoprotection targeting a secreted CAMP factor of *Propionibacterium acnes* as a novel immunotherapeutic for acne vulgaris. *Vaccine*. 2011;29(17):3230-8.
52. Schaller M, Loewenstein M, Borelli C, Jacob K, Vogeser M, Burgdorf WH, et al. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with *Propionibacterium acnes* and coproporphyrin III. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):66-71.
53. Saint-Leger D, Bague A, Lefebvre E, Cohen E, Chivot M. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. II. In vivo study of squalene oxides in skin surface and intra-comedonal lipids of acne patients. *Br J Dermatol*. 1986;114(5):543-52.
54. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002;169(3):1535-41.
55. Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin micro-organisms to modulate keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. *Dermatology*. 1998;196(1):86-8.
56. Walters CE, Ingham E, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. In vitro modulation of keratinocyte-derived interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) and peripheral blood mononuclear cell-derived IL-1 beta release in response to cutaneous commensal microorganisms. *Infect Immun*. 1995;63(4):1223-8.
57. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol*. 2004;150(3):421-8.
58. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC dermatology*. 2013;13:10.
59. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Ann Rev Immunol*. 2003;21:335-76.
60. Tsai HH, Lee WR, Wang PH, Cheng KT, Chen YC, Shen SC. *Propionibacterium acnes*-induced iNOS and COX-2 protein expression via ROS-dependent NF-kappaB and AP-1 activation in macrophages. *Journal of dermatological science*. 2013;69(2):122-31.
61. Contassot E, French LE. New insights into acne pathogenesis: *propionibacterium acnes* activates the inflammasome. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):310-3.
62. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzik SR, Garban HJ, Kim J. *Propionibacterium acnes* Induces IL-1beta Secretion via the NLRP3 Inflammasome in Human Monocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1779.
63. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, et al. IL-1beta drives inflammatory responses to *propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol*. 2014;134(3):677-85.
64. Furukawa A, Uchida K, Ishige Y, Ishige I, Kobayashi I, Takemura T, et al.

- Characterization of *Propionibacterium acnes* isolates from sarcoid and non-sarcoid tissues with special reference to cell invasiveness, serotype, and trigger factor gene polymorphism. *Microb Pathog.* 2009;46(2):80-7.
65. Tanabe T, Ishige I, Suzuki Y, Aita Y, Furukawa A, Ishige Y, et al. Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762(9):794-801.
  66. Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, et al. *Propionibacterium acnes* Promotes Th17 and Th17/Th1 Responses in Acne Patients. *J Invest Dermatol.* 2014.
  67. Sahdo B, Sarndahl E, Elgh F, Soderquist B. *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils. *APMIS.* 2013;121(7):652-63.
  68. Li ZJ, Choi DK, Sohn KC, Seo MS, Lee HE, Lee Y, et al. *Propionibacterium acnes* Activates the NLRP3 Inflammasome in Human Sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2014.
  69. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, et al. *Propionibacterium acnes* Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):366-73.
  70. Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, Dreno B. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp Dermatol.* 2013;22(9):587-92.
  71. Lyte P, Sur R, Nigam A, Southall MD. Heat-killed *Propionibacterium acnes* is capable of inducing inflammatory responses in skin. *Exp Dermatol.* 2009;18(12):1070-2.
  72. Braga EG, Ananias RZ, Mussalem JS, Squaiella CC, Longhini AL, Mariano M, et al. Treatment with *Propionibacterium acnes* modulates the late phase reaction of immediate hypersensitivity in mice. *Immunol Lett.* 2003;88(2):163-9.
  73. Tsuda K, Yamanaka K, Linan W, Miyahara Y, Akeda T, Nakanishi T, et al. Intratumoral injection of *Propionibacterium acnes* suppresses malignant melanoma by enhancing Th1 immune responses. *PLoS One.* 2011;6(12):e29020.
  74. Reis VO, Silva JC, Souza GT, Semedo P, Buscariollo B, Pereira RL, et al. The polysaccharide fraction of *Propionibacterium acnes* modulates the development of experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Immunobiology.* 2012;217(9):831-41.
  75. Megid J, Peracoli MT, Curi PR, Zanetti CR, Cabrera WH, Vassao R, et al. Effect of bacillus of Calmette-Guerin, avridine and *Propionibacterium acnes* as immunomodulators on rabies in mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1999;41(2):107-14.
  76. Megid J, Peracoli MT, Curi PR, Zanetti CR, Cabrera WH, Vassao R, et al. Effect of vaccination and the immunomodulators "bacillus of Calmette-Guerin, avridine and *Propionibacterium acnes*" on rabies in mice. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases. Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1998;21(4):305-18.
  77. Iseki H, Takabatake N, Ota N, Ishigame T, Yokoyama N, Igarashi I. *Babesia*: the protective effects of killed *Propionibacterium acnes* on the infections of two rodent *Babesia* parasites in mice. *Exp Parasitol.* 2008;118(4):543-8.
  78. Abel LC, Chen S, Ricca LG, Martins MF, Garcia M, Ananias RZ, et al. Adjuvant effect of LPS and killed *Propionibacterium acnes* on the development of experimental gastrointestinal nematode infestation in sheep. *Parasite Immunol.* 2009;31(10):604-12.
  79. Silva JB, Oliveira SK, Campos IA, Carvalho-Junior CH, Coutinho Tda C, Silva TG. *Propionibacterium acnes*-killed attenuates the inflammatory response and protects mice from sepsis by modulating inflammatory factors. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(1):20-6.
  80. Kitagawa H, Yamanaka K, Kakeda M, Inada H, Imai Y, Gabazza EC, et al. *Propionibacterium acnes* vaccination induces regulatory T cells and Th1 immune responses and improves mouse atopic dermatitis. *Experimental dermatology.* 2011;20(2):157-8.
  81. Paillot R. A systematic review of the immune-modulators Parapoxvirus ovis and *Propionibacterium acnes* for the prevention of respiratory disease and other infections in the horse. *Vet Immunol Immunopathol.* 2013;153(1-2):1-9.
  82. Li L, Sun C, Yang F, Yang S, Feng X, Gu J, et al. Identification of proteins of *Propionibacterium acnes* for use as vaccine candidates to prevent infection by the pig pathogen *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vaccine.* 2013;31(45):5269-75.
  83. Fischer N, Mak TN, Shinohara DB, Sfanos KS, Meyer TF, Bruggemann H. Deciphering the intracellular fate of *Propionibacterium acnes* in macrophages. *BioMed Res Int.* 2013;2013:603046.
  84. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11(3):142-9.
  85. Park HJ, Na S, Park SY, Moon SM, Cho OH, Park KH, et al. Clinical significance of *Propionibacterium acnes* recovered from blood cultures: analysis of 524 episodes. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1598-601.
  86. Zhou Y, Hu Y, Li H. Role of *Propionibacterium Acnes* in Sarcoidosis: A Meta-analysis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(4):262-7.
  87. Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, Ishige I, Suzuki T, Takemura T, et al. In situ localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol.* 2002;198(4):541-7.
  88. Takemori N, Nakamura M, Kojima M, Eishi Y. Successful treatment in a case of *Propionibacterium acnes*-associated sarcoidosis with clarithromycin administration: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8(1):15.
  89. Satoh F, Morita H, Tayama H, Inoue Y, Eishi Y, Yoshimura A. Renal sarcoidosis with limited lung manifestations expressing *Propionibacterium acnes* antigens in the affected tubulointerstitium. *Am J Med Sci.* 2013;346(3):250-2.
  90. Negi M, Takemura T, Guzman J, Uchida K, Furukawa A, Suzuki Y, et al. Localization of *propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1284-97.
  91. Homma JY, Abe C, Chosa H, Ueda K, Saegusa J, Nakayama M, et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med.* 1978;48(3):251-5.
  92. Minegishi K, Aikawa C, Furukawa A, Watanabe T, Nakano T, Ogura Y, et al. Complete Genome Sequence of a *Propionibacterium acnes* Isolate from a Sarcoidosis Patient. *Genome announcements.* 2013;1(1).
  93. Minami J, Eishi Y, Ishige Y, Kobayashi I, Ishige I, Kobayashi D, et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of *Propionibacterium acnes*. *Journal of medical and dental sciences.* 2003;50(4):265-74.
  94. Kamata M, Tada Y, Mitsui A, Shibata S, Miyagaki T, Asano Y, et al. ICAM-1 deficiency exacerbates sarcoid-like granulomatosis induced by *Propionibacterium acnes* through impaired IL-10 production by regulatory T cells. *Am J Pathol.* 2013;183(6):1731-9.

95. Furusawa H, Suzuki Y, Miyazaki Y, Inase N, Eishi Y. Th1 and Th17 immune responses to viable *Propionibacterium acnes* in patients with sarcoidosis. *Respiratory investigation*. 2012;50(3):104-9.
96. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Rev Cancer*. 2007;7(4):256-69.
97. Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, Shannon T, Garrett KL. *Propionibacterium acnes* associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? *J Urol*. 2005;173(6):1969-74.
98. Fassi Fehri L, Mak TN, Laube B, Brinkmann V, Ogiilvie LA, Mollenkopf H, et al. Prevalence of *Propionibacterium acnes* in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells. *Int J Med Microbiol*. 2011;301(1):69-78.
99. Alexeyev OA, Marklund I, Shannon B, Golovleva I, Olsson J, Andersson C, et al. Direct visualization of *Propionibacterium acnes* in prostate tissue by multicolor fluorescent in situ hybridization assay. *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3721-8.
100. Bae Y, Ito T, Iida T, Uchida K, Sekine M, Nakajima Y, et al. Intracellular *Propionibacterium acnes* infection in glandular epithelium and stromal macrophages of the prostate with or without cancer. *PLoS One*. 2014;9(2):e90324.
101. Shannon BA, Cohen RJ, Garrett KL. Polymerase chain reaction-based identification of *Propionibacterium acnes* types isolated from the male urinary tract: evaluation of adolescents, normal adults and men with prostatic pathology. *BJU international*. 2006;98(2):388-92.
102. Shannon BA, Garrett KL, Cohen RJ. Links between *Propionibacterium acnes* and prostate cancer. *Future oncology*. 2006;2(2):225-32.
103. Shinohara DB, Vaghiasa AM, Yu SH, Mak TN, Bruggemann H, Nelson WG, et al. A mouse model of chronic prostatic inflammation using a human prostate cancer-derived isolate of *Propionibacterium acnes*. *Prostate*. 2013;73(9):1007-15.
104. Mak TN, Yu SH, De Marzo AM, Bruggemann H, Sfanos KS. Multilocus sequence typing (MLST) analysis of *Propionibacterium acnes* isolates from radical prostatectomy specimens. *Prostate*. 2013;73(7):770-7.
105. Mak TN, Fischer N, Laube B, Brinkmann V, Metruccio MM, Sfanos KS, et al. *Propionibacterium acnes* host cell tropism contributes to vimentin-mediated invasion and induction of inflammation. *Cell Microbiol*. 2012;14(11):1720-33.
106. Severi G, Shannon BA, Hoang HN, Baglietto L, English DR, Hopper JL, et al. Plasma concentration of *Propionibacterium acnes* antibodies and prostate cancer risk: results from an Australian population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2010;103(3):411-5.
107. Sperling JW, Kozak TK, Hanssen AD, Cofield RH. Infection after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2001(382):206-16.
108. Nodzo SR, Hohman DW, Crane JK, Duquin TR. Hemolysis as a Clinical Marker for *Propionibacterium acnes* Orthopedic Infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2014;43(5):E93-7.
109. Sperling JW, Cofield RH. Total shoulder arthroplasty after attempted shoulder arthrodesis: report of three cases. *Journal of shoulder and elbow surgery*. *J Shoulder Elbow Surg*. 2003;12(3):302-5.
110. Bemer P, Corvec S, Tariel S, Asseray N, Boutoille D, Langlois C, et al. Significance of *Propionibacterium acnes*-positive samples in spinal instrumentation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(26):E971-6.
111. Bayston R, Ashraf W, Barker-Davies R, Tucker E, Clement R, Clayton J, et al. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* on biomaterials in vitro and in vivo: impact on diagnosis and treatment. *J Biomed Mater Res A*. 2007;81(3):705-9.
112. Mhaidli HH, Der-Boghossian AH, Haidar RK. *Propionibacterium acnes* delayed infection following spinal surgery with instrumentation. *Musculoskeletal Surg*. 2013;97(1):85-7.
113. Kurz M, Kaufmann BA, Baddour LM, Widmer AF. *Propionibacterium acnes* prosthetic valve endocarditis with abscess formation: a case report. *BMC Infect Dis*. 2014;14:105.
114. Beliaev AM, Roberts SA, Pemberton J, Haydock DA. *Propionibacterium acnes* biofilm endocarditis requiring radical cardiac debridement and prosthetic valve replacements. *ANZ J Surg*. 2014 Feb 17. [Epub ahead of print].
115. Guio L, Sarría C, de Las Cuevas C, Gamallo C, Duarte J. Chronic Prosthetic Valve Endocarditis Due to *Propionibacterium acnes*: An Unexpected Cause of Prosthetic Valve Dysfunction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2009;62(2):167-77.
116. Mirdha BR, Kumar P. Primary anaerobic bacterial meningitis caused by *Propionibacterium acnes*. *Postgrad Med J*. 1993;69(812):499-500.
117. Ueunten D, Tobias J, Sochat M, Miranda C, Mulligan M, Yoshikawa TT. An unusual cause of bacterial meningitis in the elderly. *Propionibacterium acnes*. *Archives Neurol*. 1983;40(6):388-9.
118. Schlesinger JJ, Ross AL. *Propionibacterium acnes* meningitis in a previously normal adult. *Arch Intern Med*. 1977;137(7):921-3.
119. French RS, Ziter FA, Spruance SL, Smith CB. Chronic meningitis caused by *Propionibacterium acnes*. A potentially important clinical entity. *Neurology*. 1974;24(7):624-8.
120. Zaffiri L, Abdulmassih R, Boyaji S, Bagh I, Campbell AR, Loehrke ME. Brain abscess induced by *Propionibacterium acnes* in a patient with severe chronic sinusitis. *New Microbiol*. 2013;36(3):325-9.
121. Adesina OO, Stagg BC, Digre KB, Katz BJ, Quigley EP, Palmer CA, et al. Optic Neuropathy Caused by *Propionibacterium acnes* Pachymeningitis. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(3):264-7.
122. Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylo-type to resistance. *Med Mal Infect*. 2014;44(6):241-50.
123. Shailaja S, Kamath Y, Hazarika M, Vishwanath S. Acute post-traumatic endophthalmitis secondary to *Propionibacterium acnes*. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
124. Uckay I, Dinh A, Vauthey L, Asseray N, Passuti N, Rottman M, et al. Spondylodiscitis due to *Propionibacterium acnes*: report of twenty-nine cases and a review of the literature. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(4):353-8.
125. Harris AE, Hennicke C, Byers K, Welch WC. Postoperative discitis due to *Propionibacterium acnes*: a case report and review of the literature. *Surgical Neurol*. 2005;63(6):538-41; discussion 41.
126. Hernandez-Palazon J, Puertas-Garcia JP, Martinez-Lage JF, Tortosa JA. Lumbar spondylodiscitis caused by *Propionibacterium acnes* after epidural obstetric analgesia. *Anesth Analg*. 2003;96(5):1486-8, table of contents.
127. Retornaz F, Roche PH, Seux V, Caperan C, Touta A, Soubeyrand J. [*Propionibacterium acnes* spondylodiscitis: a case report]. *Rev Med Interne*. 2001;22(2):199-200.

128. Hammann C, Dudler J, Gaumann U, Landry M, Gerster JC. [Spondylodiscitis due to *Propionibacterium acnes*. Case report and review of the literature]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129(40):1456-60.
129. Chia JK, Nakata MN. Intervertebral diskitis caused by *Propionibacterium acnes*: a report of four cases. *Clin Infect Dis*. 1996;23(3):643-4.
130. Burki F, Treves R, Desproges-Gotteron R, Denis F. [A case of spondylodiscitis caused by *Propionibacterium acnes* and *Peptococcus constellatus*]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1983;50(7):541-3.
131. Mesado D, Sarria C, Bustamante J, Rodriguez JE, Dominguez L, Olivera MJ. Constrictive Infectious Pericarditis Caused by *Propionibacterium acnes*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(5):407-9.
132. Harlock JA, Qadura M, Lee G, Szalay DA. Infected aortic stent graft with *Propionibacterium acnes*. *Vasc Endovascular Surg*. 2013 ;47(5):394-6.
133. Pozo E, Vilacosta I, Canadas MV, Del Trigo M, Silva J, Rodriguez E. Chronic infective endarteritis due to *Propionibacterium acnes* on aortic prosthetic graft. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(2):194-5.
134. Hayashi Y, Eguchi H, Miyamoto T, Inoue M, Mitamura Y. A Case of Delayed-Onset *Propionibacterium acnes* Endophthalmitis after Cataract Surgery with Implantation of a Preloaded Intraocular Lens. *Case reports in ophthalmology*. 2012;3(3):291-7.
135. Levitt MR, Gabikian P, Pottinger PS, Silbergeld DL. *Propionibacterium acnes* osteomyelitis occurring 23 years after craniotomy: case report and review of literature. *Neurosurgery*. 2011;69(3):E773-9; discussion E9.
136. Asseray N, Papin C, Touchais S, Bemer P, Lambert C, Boutoille D, et al. Improving diagnostic criteria for *Propionibacterium acnes* osteomyelitis: a retrospective analysis. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(6-7):421-5.
137. Korondi S, Terhes G, Pinter S, Urban E. Granulomatous *Propionibacterium acnes* infection after trauma surgery. *Anaerobe*. 2011;17(5):259-61.
138. Niazi SA, Clarke D, Do T, Gilbert SC, Mannocci F, Beighton D. *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from refractory endodontic lesions are opportunistic pathogens. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):3859-69.
139. Ovodenko B, Seedor JA, Ritterband DC, Shah M, Yang R, Koplin RS. The prevalence and pathogenicity of *Propionibacterium acnes* keratitis. *Cornea*. 2009;28(1):36-9.
140. Pandya AG. Top accessed article: *propionibacterium acnes* and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. *Arch Dermatol*. 2012;148(11):1256.
141. de Moraes Cavalcanti SM, de Franca ER, Magalhaes M, Lins AK, Brandao LC, Magalhaes V. A quantitative analysis of *Propionibacterium acnes* in lesional and non-lesional skin of patients with progressive macular hypomelanosis by real-time polymerase chain reaction. *Braz J Microbiol*. 2011;42(2):423-429.
142. Cavalcanti SM, de Franca ER, Lins AK, Magalhaes M, de Alencar ER, Magalhaes V. Investigation of *Propionibacterium acnes* in progressive macular hypomelanosis using real-time PCR and culture. *Int J Dermatol*. 2011;50(11):1347-52.
143. Wang E, Lee JS, Hee TH. Is *propionibacterium acnes* associated with hair casts and alopecia? *International journal of trichology*. 2012;4(2):93-7.
144. Colina M, Lo Monaco A, Khodeir M, Trotta F. *Propionibacterium acnes* and SAPHO syndrome: a case report and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(3):457-60.
145. Hall GS, Pratt-Rippin K, Meisler DM, Washington JA, Roussel TJ, Miller D. Growth curve for *Propionibacterium acnes*. *Curr Eye Res*. 1994;13(6):465-6.
146. Perry A, Lambert P. *Propionibacterium acnes*: infection beyond the skin. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(12):1149-56.
147. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matzen FA, 3rd, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of *Propionibacterium acnes* prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49(7):2490-5.
148. Poppert S, Riecker M, Essig A. Rapid identification of *Propionibacterium acnes* from blood cultures by fluorescence in situ hybridization. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(2):214-6.
149. Alexeyev OA, Jahns AC. Sampling and detection of skin *Propionibacterium acnes*: current status. *Anaerobe*. 2012;18(5):479-83.
150. Martin WJ, Gardner M, Washington JA, 2nd. In vitro antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972;1(2):148-58.
151. Ross JI, Eady EA, Carnegie E, Cove JH. Detection of transposon Tn-5432-mediated macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS<sup>B</sup>) resistance in cutaneous *propionibacteria* from six European cities. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(1):165-8.
152. El-Mahdy TS, Abdalla S, El-Domany R, Mohamed MS, Ross JI, Snelling AM. Detection of a new erm(X)-mediated antibiotic resistance in Egyptian cutaneous *propionibacteria*. *Anaerobe*. 2010;16(4):376-9.
153. Furustrand Taffin U, Trampuz A, Corvec S. In vitro emergence of rifampicin resistance in *Propionibacterium acnes* and molecular characterization of mutations in the rpoB gene. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):523-8.
154. Lomholt HB, Kilian M. Clonality and Anatomic Distribution on the Skin of Antibiotic Resistant and Sensitive *Propionibacterium acnes*. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(5):534-8.
155. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):467-78.
156. Coates P, Vyakarnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic-resistant *propionibacteria* on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol*. 2002;146(5):840-8.
157. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe*. 2004;10(3):155-64.
158. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol*. 1999;9(1):25-8.
159. Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Sasatsu M. First report of high levels of clindamycin-resistant *Propionibacterium acnes* carrying erm(X) in Japanese patients with acne vulgaris. *J Dermatol*. 2012;39(9):794-6.
160. Schafer F, Fich F, Lam M, Garate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):418-25.
161. Mendoza N, Hernandez PO, Tyring SK, Haitz KA, Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients

- in Colombia. *Int J Dermatol*. 2013;52(6):688-92.
162. Gonzalez R, Welsh O, Ocampo J, Hinojosa-Robles RM, Vera-Cabrera L, Delaney ML, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol*. 2010;49(9):1003-7.
163. Luk NM, Hui M, Lee HC, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):31-6.
164. Abdel Fattah NS, Darwish YW. In vitro antibiotic susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients: an Egyptian university hospital-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(12):1546-51.
165. Toyne H, Webber C, Collignon P, Dwan K, Kljakovic M. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice. *Australas J Dermatol*. 2012;53(2):106-11.
166. Oprica C, Nord CE, Bacteria ESGoARiA. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(3):204-13.
167. Wang B, Toye B, Desjardins M, Lapner P, Lee C. A 7-year retrospective review from 2005 to 2011 of *Propionibacterium acnes* shoulder infections in Ottawa, Ontario, Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(2):195-9.
168. Furustrand T, Tafin U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):1885-91.
169. Crane JK, Hohman DW, Nodzo SR, Duquin TR. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from shoulder surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):3424-6.