

The immune response in *Acinetobacter baumannii* pneumonia

Răspunsul imun în pneumonia cu *Acinetobacter baumannii*

Cristina Anca Tudor¹, Cristian Boros¹, Raluca Petre¹, Adriana Elena Nica¹,
Christina Chatzifilippidou²

¹Clinica ATI, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

²Health Unit of Toumpa first degree national health network (PEDY), 4th Health Regional Authority of
Macedonia and Thrace, Greece

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is a bacterium that commonly causes nosocomial infections, the most common site of infection and colonization is the lower respiratory tract. Although it is present more often in immunocompromised patients, the defense mechanism against infection with *Acinetobacter baumannii* remains incomplete elucidated. Among the virulence factors involved in infection with *Acinetobacter baumannii* are production and release of exopolysaccharide, and ability to biofilm formation in tissues. Understanding of virulence mechanisms is important for early initiation of treatment.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, immune response, pneumonia

REZUMAT

Acinetobacter baumannii este o bacterie ce determină frecvent infecții nosocomiale, cel mai comun situs de infecție și colonizare fiind tractul respirator inferior. Deși este prezent mai frecvent la pacienții imunocompromiși, mecanismul de apărare împotriva infecției cu *Acinetobacter baumannii* rămâne incomplet elucidat. Printre factorii de virulență implicați în infecția cu *Acinetobacter baumannii* se numără producția și eliberarea de exopolizaharide, capacitatea de a forma biofilm la nivelul țesuturilor inducând rezistență serică. Înțelegerea mecanismelor de virulență este importantă pentru inițierea precoce a tratamentului.

Cuvinte cheie: *Acinetobacter baumannii*, imunologie, pneumonie

Acinetobacter baumannii este o bacterie ubicuitară ce determină colonizare la peste 40% dintre adulții sănătoși, cu frecvență mai mare printre pacienți și cei care lucrează în domeniul sanitar. *Acinetobacter baumannii* reprezintă unul dintre principalii agenți patogeni care determină infecții nosocomiale. Au fost izolate din toate situsurile de cultură, dar cel mai comun situs de infecție și colonizare rămâne totuși tractul respirator inferior. Acest bacil nu acționează întotdeauna ca agent patogen, fiind distribuit universal în terapie intensivă și având o capacitate mare de colonizare. Pneumonia cu *Acinetobacter baumannii* apare la o anumită populație de

risc, de obicei la pacientul din terapie intensivă, la pacientul imunocompromis și este caracterizată printr-o mortalitate ridicată, asociată cu infecția cu *Acinetobacter baumannii* în terapie intensivă se ridică până la 40% (Fig. 1).

Acinetobacter baumannii este o bacterie non-fermentativă, nonmotilă, aerobică, gram-negativă. Tulpinile de *Acinetobacter* sunt oxidazo-negative, ceea ce este important în diferențierea lor de alte forme de organisme gram negative, cum ar fi *Pseudomonas* sau *Moraxella*. Genul *Acinetobacter* conține aproximativ 32 de specii taxonomic distincte, din care majoritatea se găsesc în mediul înconjurător și nu sunt asociate cu in-

Corresponding author:

Asist. Univ. Dr. Adriana Elena Nica

E-mail: adriana.nica_ati_suub@yahoo.com

Article History:

Received: 16 February 2016

Accepted: 26 February 2016



FIGURA 1. A. Cultură cu *Acinetobacter baumannii*

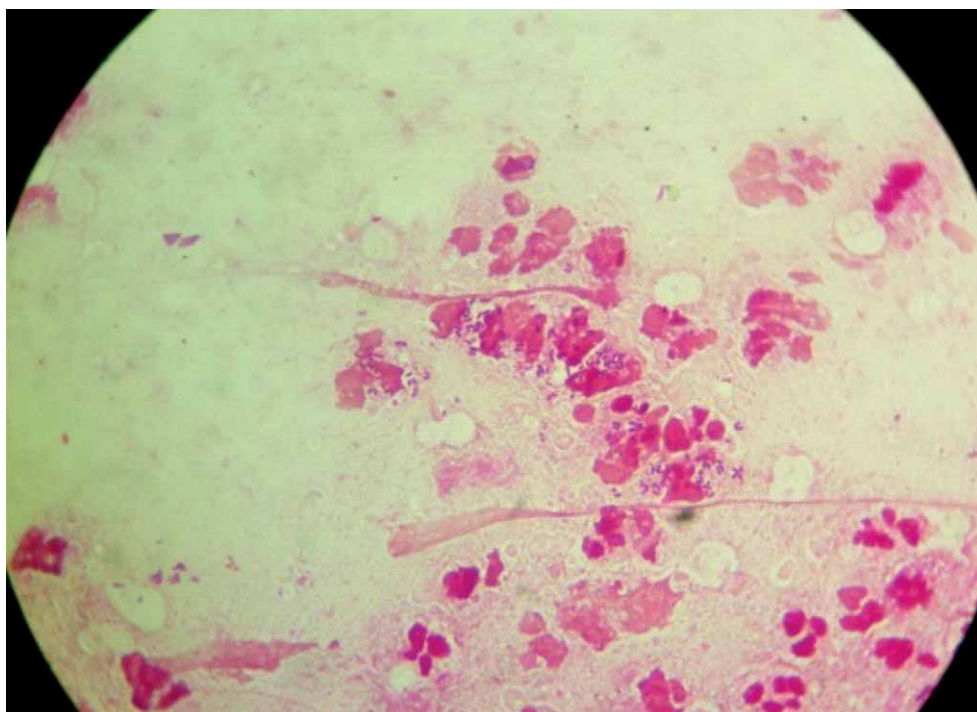


FIGURA 1. B. Fagocitoză *Acinetobacter baumannii* de către macrofagele alveolare

fecția la om. Diferențierea speciilor bazată pe fenotipare este dificilă, de aceea laboratoarele de microbiologie împart genul, de obicei, într-un „complex” cu *Acinetobacter baumannii* – *Acinetobac-*

ter calcoaceticus (complex ABC, specie genomică 1-3, 13). *Acinetobacter baumannii* specia genomică 2 este cea cu cea mai mare importanță clinică, fiind cel mai frecvent izolată în mediu spitalicesc (Fig. 2).

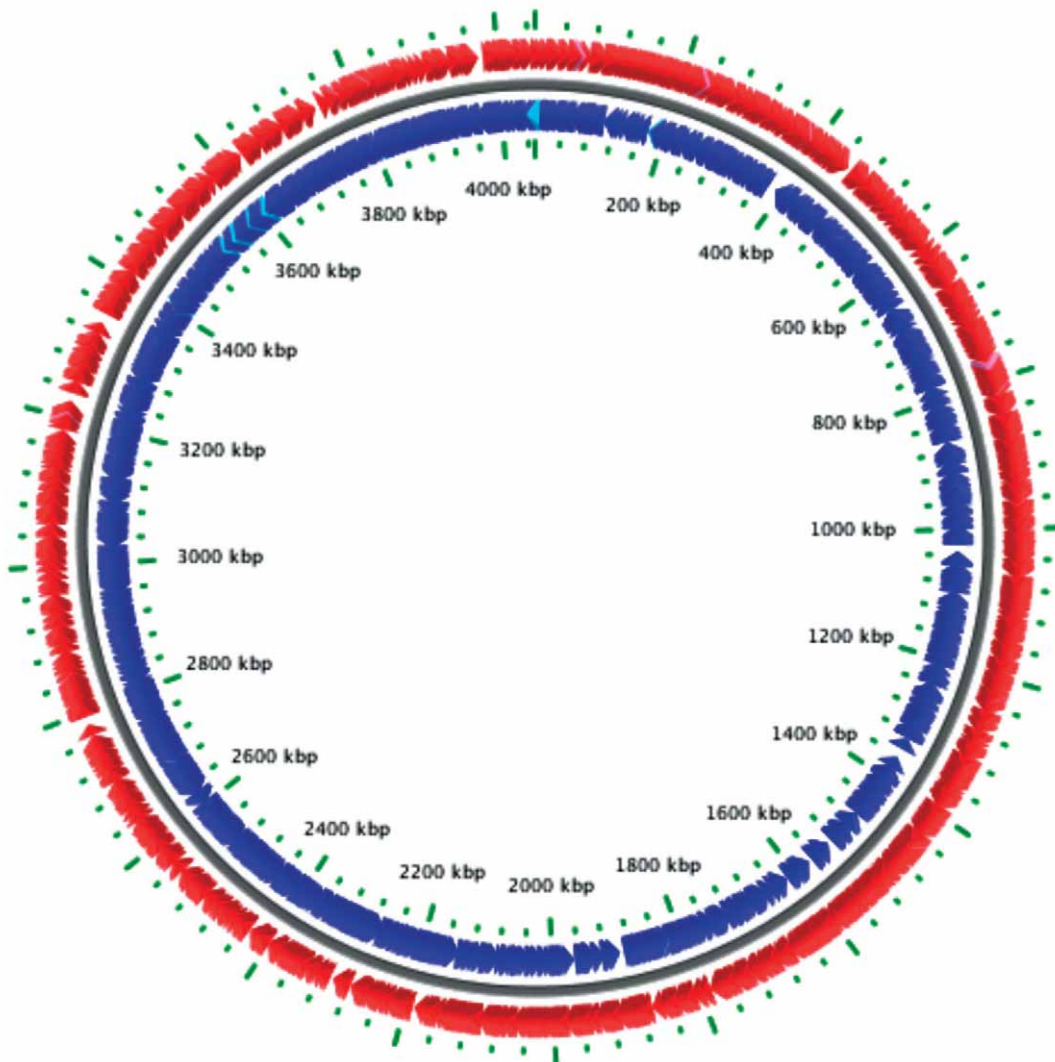
Majoritatea infecțiilor clinic manifeste apar la gazdele imunocompromise, unde factorii de virulență permit ușor colonizarea și infecția. Printre acești factori: producția și eliberarea de exopolizaharide, lipopolizaharide ale *Acinetobacter baumannii* care pot contribui la patogenitate prin proprietățile sale mitogenice și abilitatea de a induce sinteza de TNF α . În plus față de acești factori de virulență, *Acinetobacter baumannii* poate forma un biofilm și induce rezistență serică, sinteza de biofilm variind printre subtipuri.

Dezvoltarea rezistenței la antibiotice a *Acinetobacter baumannii* și existența de *Acinetobacter baumannii* multirezistent sunt legate de mecanis-

me cum ar fi: mutații în targetul antibioticului (binding proteins, topoisomerases and DNA gyrase), inactivarea enzimelor antibioticelor (β -lactamases, carbapenemases și aminoglycoside-modifying agents), up-reglarea pompelor de eflux (eliminarea antibioticelor β lactam din spațiul periplasmatic) și reducerea accesului la bacteria țintă (modificare porine și proteine membranare) (Fig. 3).

Colonizarea și infecția cu *Acinetobacter baumannii* la nivel pulmonar începe prin aderența de celulele gazdă și pot fi urmate de formarea de biofilm, care depinde de existența pililor la nivelul membranei bacteriei. Formarea de biofilm de către *Acinetobacter baumannii* pe suprafețe abio-

Acinetobacter baumannii Ab0057, complete genome



Accession: NC_011586

Topology: circular; Length: 4,050,513 bp; Genes: 3,881

FIGURA 2. Genomul *Acinetobacter baumannii*

Mecanismele de rezistență	Mecanism genetic	Antibiotice afectate
<i>A. Inactivare enzime antibiotice (hidrolizine)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Amp C Beta-lactamaze [Ace nobacter-derived cefalosporinaze (ADCs)] 	Insertie cromozomial mediată a secvenței ISAbal și IS ₁₁₃₅ ; crește producția de beta-lactamaze	Cefalosporine cu spectru extins (incluzând generația a 3-a și grupul cefamicinei); cefepimele și carbapenemii nu sunt afectați
<ul style="list-style-type: none"> • Enzime Ambler class D OXA-type 	Mediat cromozomial și plasmide	Carbapenemi
<ul style="list-style-type: none"> • Metalo b-lactamaze Ambler clasa B (MBLs), de exemplu VIM and IMP 	Elemente genetice mobile	Carbapenemi
<ul style="list-style-type: none"> • Ambler clasa A ESBLs (TEM, SHV) 	Plasmide, elemente cromozomiale sau genetice mobile	Toate cefalosporinele (incluzând generația a 3-a), cu excepția grupului cefamicinei
<i>B. Reduce accesul la ținta bacteriană</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Alterare canale porine și alte proteine membranare 		
<i>C. Mutații care modifică ținta sau funcția celulară</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Mutații DNA topoisomereză 	Mutații punctiforme la nivelul enzimelor gyrA și parC topoisomerase bacteriene	Quinolone
<ul style="list-style-type: none"> • Enzime ce modifică aminoglicozide 	Plasmide, transpozomi	Aminoglicozide
<ul style="list-style-type: none"> • Producție de pompe de eflux 	Mutații punctiforme	Tigeciclină, aminoglicozide, quinolone, tetraciline
<ul style="list-style-type: none"> • Modificarea lipozaharidelor membranei celulare 	Mutații punctiforme	Colistin

Symposium on infectious agents in a multi drug resistant globe

Year: 2010 | Volume: 2 | Issue: 3 | Page: 291-304

Multi drug resistant *Acinetobacter* Vikas Manchanda, Sinha Sanchaita, NP Singh

FIGURA 3. Mecanismele de rezistență ale *Acinetobacter baumannii*

țice depinde de CsuA/BABCDE chaperone-usher pili, dar acești pili nu sunt implicați în inducția producerii de citokine proinflamatorii și nu induc răspuns inflamator în celulele epiteliale bronșice în timp ce interacționează cu acest patogen.

AbOmpA, o proteină majoră a membranei externe a *Acinetobacter baumannii*, este în schimb foarte imunogenă. Prezența unei concentrații ridicate de AbOmpA se presupune că induce apoptoza celulelor dendritice și epiteliale, ceea ce determină distrugerea mucoasei și permite accesul bacteriei la țesuturile profunde. În concentrații scăzute AbOmpA stimulează expresia de CD80, CD86, CD40, CD54, MHC class I și MHC class II și producerea de IL1. AbOmpA determină celulele epiteliale să devină mai responsive la diverși liganzi prin creșterea suprafeței de expresie a TLR2 și creșterea nivelului de NO, ceea ce joacă un rol important în mecanismul pulmonar de apărare al gazdei.

S-a arătat că există tulpini de *Acinetobacter baumannii* care sunt capabile să reziste acțiunii

serului pulmonar normal, producând astfel infecția. Lipopolizaharidele membranare ale *Acinetobacter baumannii* pot fi parțial responsabile pentru această rezistență. Tulpinile seric-rezistente de *Acinetobacter baumannii* acționează pe căile proteinei C3 a complementului sau inhibă convertaza, ceea ce clivează C3 și activează cascada prin legarea de C3b. Lipopolizaharidele sunt, de asemenea, implicate în patogeneza sepsisului prin inducerea de sinteză de citokine pro-inflamatorii prin legarea de CD14 și de complexul TLR4/MD-2.

Din punct de vedere al răspunsului imun la infecția pulmonară, s-a arătat că infecția intranasală cu *Acinetobacter baumannii* la șoareci poate induce producția locală de TNF- α , IL-1, IL-6, MCP-1, MIP-2, la 4 și 24 h postinfecție. Extinderea *Acinetobacter baumannii* în plămân și splină, notificată 24 de ore postinfecție, ca și nivelul de citokine din BAL și ser au fost comparabile cu acelea din țesut. Marea susceptibilitate după infecția cu *Acinetobacter baumannii* a fost asociată cu reducerea locală a citokinelor/chemokinelor

(IL-11, MIP-2 și TNF- α) și întârzierea semnificativă și reducerea influxului precoce de neutrofile la nivel pulmonar. Administrarea intranasală de chemokine MIP2 inductoare de neutrofile a crescut influxul de neutrofile pulmonar și a restaurat parțial rezistența gazdei la *Acinetobacter baumannii*. Depleția de neutrofile scade semnificativ nivelurile de citokine, sugerând faptul că neutrofilele joacă un rol crucial în răspunsul proinflamator legat de citokine al plămânului. Recrutarea unui număr mare de neutrofile și răspunsul inflamator neutrofilic în căile aeriene principale și în parenchimul pulmonar la șoarecii infectați s-a corelat bine cu eradicarea *Acinetobacter baumannii* din splină și plămân. De aceea recrutarea precoce a unui număr mare de neutrofile în plămân pare să fie critică pentru inițierea unui răspuns eficient al gazdei contra infecției respiratorii cu *Acinetobacter baumannii*.

Spre deosebire de neutrofile, macrofagele alveolare sunt prima linie de celule implicate în fagocitoză la nivelul tractului respirator distal. Macrofagele exprimă o arie largă de molecule de

recunoaștere celulară (TLRs, receptori de suprafață) pentru recunoașterea, fagocitarea bacteriilor și inițierea răspunsului inflamator. Studiile arată faptul că macrofagele alveolare par să joace un rol important în apărarea locală împotriva infecției pulmonare cu *Acinetobacter baumannii* parțial printr-un mecanism NO-dependent, dar necesită prezența intactă și funcțională a sistemului de microfilamente și microtubuli.

În concluzie, interacțiunea dintre *Acinetobacter baumannii* și organismele imunocompromise este guvernată de răspunsul inflamator generat de infecția locală pulmonară. Depleția complementului, a macrofagelor, a neutrofilelor la pacienții imunocompromiși poate juca un important rol în virulența infecției cu *Acinetobacter baumannii*. Înțelegerea mecanismelor de virulență și identificarea exactă a căilor imune implicate în infecția cu *Acinetobacter baumannii* pot facilita descoperirea unor noi imunoterapii și antibioterapii și pot elucida vulnerabilitatea anumitor organisme la această bacterie.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abbo A., Carmeli Y., Navon-Venezia S., Siegman-Igra Y., Schwaber M.J.:** Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 26, 793-800 (2007).
2. **Abbo A., Navon-Venezia S., Hammer-Muntz O. et al.:** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 22-29 (2005).
3. **Allen D.M., Hartman B.J.:** *Acinetobacter* species. In: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease* (6th Edition). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Elsevier Churchill Livingstone, PA, USA, 2632-2636 (2005).
4. **Baran G., Erbay A., Bodur H. et al.:** Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int. J. Infect. Dis.* 12(1), 16-21 (2008).
5. **Beck-Sagué C.M., Jarvis W.R., Brook J.H. et al.:** Epidemic bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. *Am. J. Epidemiol.* 132, 723-733 (1990).
6. **Bergogne-Berezin E., Towner K.J.:** *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin. Microbiol. Rev.* 9, 148-165 (1996).
7. **Bergogne-Berezin E.:** The increasing significance of outbreaks of *Acinetobacter* spp.: the need for control and new agents. *J. Hosp. Infect.* 30(Suppl.), 441-452 (1995).
8. **Blot S., Vandewoude K., Colardyn F.:** Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched case-control study. *Intensive Care Med.* 29, 471-475 (2003).
9. **Catalano M., Quelle L.S., Jeric P.E., Di Martino A., Maimonet S.M.:** Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases. *J. Hosp. Infect.* 42, 27-35 (1999).
10. **Chatellier D., Burucoa C., Pinsard M., Frat J.P., Robert R.:** Prevalence of *Acinetobacter baumannii* carriage in patients of 53 French intensive care units on a given day. *Med. Mal. Infect.* 37(2), 112-117 (2007).
11. **Chim H., Tan B.H., Song C.:** Five-year review of infections in a burn intensive care unit: High incidence of *Acinetobacter baumannii* in a tropical climate. *Burns* 33(8), 1008-1014 (2007).
12. **Corbella X., Pujol M., Ayats J. et al.:** Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *A. baumannii*. *Clin. Infect. Dis.* 23, 329-334 (1996).
13. **Denton M., Wilcox M.H., Parnell P. et al.:** Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a

- neurosurgical intensive care unit. *Intensive Crit. Care Nurs.* 21(2), 94-98 (2005).
14. **Fournier P.E., Richet H.:** The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in healthcare facilities. *Clin. Infect. Dis.* 42, 692-699 (2006).
 15. **Garnacho J., Sole-Violan J., Sa-Borges M., Diaz E., Rello J.:** Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit. Care Med.* 31, 2478-2482 (2003).
 16. **Gaynes R., Edwards J.R.:** Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 41, 848-854 (2005).
 17. **Jawad A., Snelling A.M., Heritage J., Hawkey P.M.:** Exceptional desiccation tolerance of *Acinetobacter radioresistens*. *J. Hosp. Infect.* 39, 235-240 (1998).
 18. **Jellison T.K., McKinnon P.S., Rybak M.J.:** Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacother.* 21, 142-148 (2001).
 19. **Jeong S.H., Bae I.K., Park K.O. et al.:** Outbreaks of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing carbapenemases in Korea. *J. Microbiol.* 44(4), 423-431 (2006).
 20. **Kaul R., Burt J.A., Cork L. et al.:** Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: risk factors and attributable mortality. *J. Infect. Dis.* 174, 1279-1287 (1996).
 21. **Maragakis L.L., Perl T.M.:** *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin. Infect. Dis.* 46, 1254-1263 (2008). Interesting review on treatment options for multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* infections.
 22. **Mc Donald C.L., Banerjee S.N., Jarvis W.R.:** Seasonal variation in *Acinetobacter* infection: 1987-1996. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1133-1137 (1999).
 23. **Nemec A., Krizová L., Maixnerová M. et al.:** Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in the Czech Republic is associated with the spread of multidrug-resistant isolates of European clone II. *J. Antimicrob. Chemother.* 62(3), 484-489 (2008).
 24. **Orsi G.B., Franchi C., Giordano A. et al.:** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *J. Chemother.* 20(2), 219-224 (2008).
 25. **Poutanen S., Louie M., Simor A.:** Risk factors, clinical features and outcome of *Acinetobacter* bacteremia in adults. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16, 737-740 (1997).
 26. **Sherertz R.J., Sullivan M.L.:** An outbreak of infections with *Acinetobacter calcoaceticus* in burns patients: contamination of patients' mattresses. *J. Infect. Dis.* 151, 252-258 (1985).
 27. **Siau H., Yuen K., Ho P., Wong S., Woo P.:** *Acinetobacter* bacteremia in Hong Kong: prospective study and review. *Clin. Infect. Dis.* 28, 26-30 (1999).
 28. **Villegas M.V., Hartstein A.I.:** *Acinetobacter* outbreaks, 1997-2000. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24, 284-295 (2003).
 29. **Wang H., Guo P., Sun H. et al.:** Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51(11), 4022-4028 (2007).
 30. **Hongyu Qiu, Rhonda KuoLee, Greg Harris, Nico Van Rooijen, Girishchandra B. Patel, and Wangxue Chen:** Role of Macrophages in Early Host Resistance to Respiratory *Acinetobacter baumannii* Infection, PLoS One. 2012; 7(6): e40019. Published online 2012 Jun 29. doi: 10.1371/journal.pone.0040019
 31. **Zihe Yan, Junjun Yang, Renjing Hu, Xichi Hu, and Kong Chen:** *Acinetobacter baumannii* Infection and IL-17 Mediated Immunity. USA Received 25 September 2015; Accepted 11 January 2016