Rola mikrobiomu skóry w atopowym zapaleniu skóry

The role of the skin microbiome in atopic dermatitis

MAGDALENA NOPARLIK[1*], JULIA SZCZEPAŃSKA[2], MICHAŁ TURNIAK[2]

[1] Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu
[2] Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii, Wrocław
* Autor do korespondencji

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła lub nawrotowa choroba zapalna skóry występująca u około 30% ludzi na świecie. W patogenezie atopowego zapalenia skóry istotną rolę odgrywa wiele czynników, w tym środowisko zewnętrzne, predyspozycje genetyczne, a także mikrobiom skóry. Patomechanizmy atopowego zapalenia skóry zależne od mikrobioty skóry wynikają przede wszystkim z defektu bariery skórnej oraz dysregulacji w zakresie jej składu mikrobiologicznego, co w efekcie prowadzi do znacznych dysfunkcji reakcji układu immunologicznego i występowania charakterystycznych zmian skórnych. Coraz więcej badań wskazuje na ścisłą korelację między składem mikrobiologicznym skóry a występowaniem atopowego zapalenia skóry, sugerując przy tym znaczący udział między innymi bakterii *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*, *Cutibacterium* czy grzybów *Malessezia* spp. Celem pracy jest przedstawienie niektórych z tych zależności z uwzględnieniem etiopatogenezy omawianej choroby, zmian występujących w zakresie mikrobiomu skóry chorych na AZS, korelacji między drobnoustrojami a reakcjami układu immunologicznego człowieka oraz ich wpływu na obecność atopowych zmian skórnych.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, mikrobiom, mikrobiota, skóra, dysbioza, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*, *Cutibacterium*, *Malessezia*, metody terapeutyczne.

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic or recurrent inflammatory skin disease affecting approximately 30% of the world's population. Many factors play an important role in the pathogenesis of atopic dermatitis, including the external environment, genetic predisposition, and the skin microbiome. Pathomechanisms of atopic dermatitis depending on the skin microbiota result primarily from the defect of the skin barrier and dysregulation of its microbiological composition, which in turn leads to significant dysfunction of the immune system and the occurrence of characteristic skin lesions. More and more studies indicate a close correlation between the microbiological composition of the skin and the occurrence of atopic dermatitis, suggesting a significant participation of, among others, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*, *Cutibacterium* and *Malessezia* spp. changes in the skin microbiome of AD patients, correlations between microorganisms and the reactions of the human immune system and their impact on the presence of atopic skin lesions

Key words: atopic dermatitis, microbiota, microbiome, skin, dysbiosis, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*, *Cutibacterium*, *Malessezia*, therapeutic methods.

© Alergia Astma Immunologia 2023, 28 (3) 74 - 79

www.alergia-astma-immunologia.pl

OPEN ACCESS

CC BY NC

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Magdalena Noparlik

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: noparlik.magdalena@gmail.com

1. Wstęp

Skóra stanowi największy organ ludzkiego ciała, skolonizowany przez wysoce zróżnicowane środowisko mikroorganizmów. Większość z tych mikrobów to komensale z udowodnionym korzystnym wpływem na organizm człowieka. Przyczyniają się one do ochrony przed inwazją patobiontów oraz kształtowania odpowiedzi immunologicznej gospodarza, reagując na drobnoustroje chorobotwórcze, mogące przedostać się przez uszkodzoną barierę skórną. Kolonizacja mikrobiologiczna skóry jest nieustannie stymulowana przez jej kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. Bywa ona niezwykle zmienna - w zależności od endogennych czynników gospodarza, obszaru ludzkiego ciała czy czynników egzogennych. Wszystkie te aspekty mają udowodniony wpływ na występowanie niektórych chorób skóry, w tym atopowego zapalenia skóry (AZS).

2. Mikrobiom skóry u ludzi zdrowych

Poznanie składu mikrobiomu skóry u osób zdrowych jest konieczne, aby zrozumieć zmiany, jakie zachodzą w mikrobiocie skóry chorych na AZS. Porównując go z mikrobiomami innych środowisk organizmu człowieka (takich jak jelita, jama ustna czy pochwa) odznacza się on największą zmiennością międzyosobniczą, różnorodnością filogenetyczną oraz modyfikacją w czasie [1]. Molekularne metody identyfikacji mikroorganizmów pokazują, że skład mikrobiologiczny skóry jest różnorodny i zmienny [2]. Heterogenność mikrobiomu zdrowej skóry zależna jest od chociażby pory roku, analizowanego obszaru skóry, ale także od czynników specyficznych dla danego gospodarza. Zaliczamy do nich wiek, płeć oraz pochodzenie [3]. Udowodniono, że skóra bogata jest w tysiące gatunków mikrobów [4]. Bytują one nie tylko na powierzchni skóry i jej przydatkach, ale także w głębiej położnych warstwach naskórka, w skórze właściwej oraz tkance

tłuszczowej. Cały ten areał stanowi ogromną pulę możliwości interakcji organizmu gospodarza z drobnoustrojami. Zbiorowiska mikrobów bytujących w skórze człowieka mogą mieć ogromny wpływ na jego zdrowie. Znaczna część gatunków bakterii kolonizujących skórę jest niepatogenna i saprofityczna, jednak niektóre z nich mogą stać się chorobotwórcze [3].

Najliczniejszymi bakteriami zasiedlającymi skórę człowieka są typy: *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* oraz *Proteobacteria* [3]. Na ich obecność w określonych obszarach skóry wpływa poziom jej nawilżenia, pH i temperatura, zawartość sebum, a także ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Miejsca o zwiększonym wydzielaniu łoju skolonizowane są przede wszystkim przez bakterie *Cutibacterium* i odznaczają się mniejszym bogactwem mikrobiologicznym w porównaniu z obszarami wilgotnymi, gdzie przeważają bakterie *Corynebacterium* i *Staphylococcus* spp. Stanowiska suche zasiedlane są dodatkowo przez rodzaje *Micrococcus*, *Enhydrobacter* i *Streptococcus* [3], w związku z czym wykazują one największe zróżnicowanie [1]. Obszary skóry człowieka są również siedliskiem wirusów, roztoczy oraz grzybów. Spośród tych ostatnich drożdżaki z rodzaju *Malassezia* spp. występują głównie w rejonach łojotokowych, przeważając liczebnością nad pozostałymi przedstawicielami królestwa grzybów [3,5].

3. Mikrobiom skóry u ludzi chorych na AZS oraz jego związek z etiopatogenezą

Etiopatogeneza AZS nie jest w pełni poznana, dlatego leczenie pacjentów z tym schorzeniem stanowi problem terapeutyczny. Patofizjologia AZS ma związek z wiekiem pacjenta oraz przebiegiem klinicznym choroby [6]. Zmiany skórne w przebiegu atopowego zapalenia skóry zajmują różną topografię, a mikrobiom odgrywa tu ważną rolę. AZS obejmuje bowiem regiony, które są siedliskiem zbliżonych do siebie grup mikrobów i wykazuje „upodobania" do miejsc stereotypowych. U chorych mikrobiom wykazuje zmniejszoną różnorodność mikrobiologiczną w porównaniu do mikrobiomu skóry osób zdrowych [6].

Interakcje między drobnoustrojami a skórą ludzi z AZS najlepiej przedstawia hipoteza higieniczna [5], według której rozpowszechniona dezynfekcja i sterylność warunków współczesnego życia prowadzi do znacznego zniwelowania ekspozycji na drobnoustroje już we wczesnym etapie życia. Udowodniono zależność między różnorodnością mikrobioty skóry a stosowaniem detergentów, które mogą prowadzić do dysbiozy i zmniejszenia różnorodności mikrobiomu skórnego. Wzrost urbanizacji przyczynia się natomiast do zwiększenia udziału patogennych drobnoustrojów w kolonizowaniu skóry [7] w wyniku czego dochodzi do upośledzenia funkcji układu immunologicznego.

Mikrobiota organizmu człowieka wpływa ochronnie na układ odpornościowy [5]. Fizjologiczne zmiany mikrobiomu skóry we wczesnym okresie życia wpływają na dojrzewanie wrodzonej i nabytej odporności, które z kolei modulują skład mikrobiomu [5]. Niewystarczająca równowaga mikrobiologiczna skóry w połączeniu z uszkodzeniem bariery skórnej prowadzi w efekcie do skórnych reakcji immunologicznych, które predysponują do rozwoju chorób skóry, w tym AZS [5,7,8].

Istnieją dane kliniczne potwierdzające, że u pacjentów z AZS dochodzi do zmniejszenia ilości szczepów fizjologicznie kolonizujących skórę człowieka z równoczesnym zwiększeniem liczby szczepów patogennych, które w skórze osób zdrowych nie występują bądź bytują w małej ilości [8]. Stan zapalny w obrębie skóry u osób z AZS związany jest ze zmniejszeniem liczby bakterii Streptococcus, *Acinetobacter*, *Cutibacterium*, *Corynebacterium* czy *Prevotella* i jednoczesnym wzrostem liczby bakterii z rodzaju Staphylococcus, zwłaszcza *S. aureus*, ale także *S. epidermidis* czy *S. haemolyticus* [9]. Przyczynia się to do wystąpienia typowych dla AZS zmian skórnych i marszu atopowego, ale nie wiadomo czy dysbioza ta jest przyczyną czy skutkiem defektu bariery skórnej.

Staphylococcus epidermidis dominuje wśród gronkowców kolonizujących skórę osób zdrowych i uznawany jest za komensala zdrowej skóry [10]. Analiza genomowa udowodniła, że w trakcie zaostrzeń AZS wraz ze wzrostem liczebności *S. aureus* dochodzi do wzrostu liczebności *S. epidermidis*. Zależność ta dostarcza informacji na temat wzajemnych relacji między gronkowcami. Zwiększają one swoją oporność na peptydy przeciwdrobnoustrojowe oraz wzmacniają wiązanie z zewnątrzkomórkowymi białkami macierzy skóry gospodarza, utrwalając stan zapalny w AZS. Mogą stać się w takim przypadku chorobotwórcze i zaostrzać zmiany skórne [1]. Badania wykazały również, że *S. epidermidis* posiada zdolność hamowania wzrostu *S. aureus* [10], zatem równoczasowy wzrost obu gronkowców podczas zaostrzeń AZS może świadczyć także o antagonistycznym mechanizmie oddziaływania *S. epidermidis* względem *S. aureus* [10,11].

Kolonizacja *Staphylococcus aureus* występuje u 30-100% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, podczas gdy trwałe nosicielstwo S. aureus dotyczy tylko 5-20% zdrowych osób [12,13], występując głównie w okolicach wyprzeniowych [14]. W ścianie komórkowej gronkowca obecne są specyficzne receptory dla fibronektyny i fibrynogenu naskórkowego i skóry właściwej umożliwiające wiązanie z komórkami gospodarza. Podatność skóry atopowej na kolonizację S. aureus może wynikać zatem z „odsłonięcia" fibronektyny w wyniku uszkodzenia bariery skórnej warstwy rogowej i tym samym zwiększać ryzyko przylegania *S. aureus*, z wykorzystaniem wcześniej wspomnianych receptorów [15]. Gęstość występowania *S. aureus* związana jest z ciężkością przebiegu choroby oraz obecnością stanu zapalnego skóry [14], bez względu na jej umiejscowienie, a nadreprezentacja tego drobnoustroju obecna jest zarówno w obrębie zmienionej chorobowo skóry, jak i w jej nieuszkodzonych miejscach [12].

S. aureus wydziela egzotoksyny o właściwościach superantygenowych. Superantygeny *Staphylococcus aureus* wykazują zdolność do penetracji naskórka i skóry właściwej, gdzie oddziałują z komórkami skórnego układu immunologicznego - limfocytami T oraz komórkami prezentującymi antygen (APC), aktywując je w stopniu nieograniczonym i niespecyficznym, związanym przede wszystkim z układem zgodności tkankowej MHC, prowadząc do utrwalenia stanu zapalnego [11,16]. *S. aureus*, wyizolowany ze skóry u prawie 70% pacjentów z AZS, charakteryzuje się większą predyspozycją do wytwarzania biofilmu oraz czynników wirulencji niż szczepy *S. aureus* u bezobjawowych nosicieli [14,17]. Gronkowce zwiększają w ten sposób możliwość adhezji do powierzchni skóry, jej kolonizację i obronę przed komórkami układu odpornościowego oraz czynnikami egzogennymi [6,11,16]. *S. aureus* wyizolowany ze skóry

pacjentów z AZS różni się ponadto od gronkowca u zdrowych nosicieli. Większość pacjentów skolonizowana jest przez szczepy kompleksu klonalnego CC1, natomiast osoby zdrowe przez szczepy CC30 [18,19].

Podczas zaostrzeń w AZS dochodzi do zmian w składzie mikrobioty skóry również w przypadku grzybów. U chorych stwierdza się wysokie miano przeciwciał IgE43 swoistych dla drożdżaków *Malessezia* oraz korelację ciężkości przebiegu AZS z ilością tych drobnoustrojów w mikrobiomie [20]. *Malassezia restricta* i *Malassezia globosa* to dwa główne gatunki grzybów izolowane ze skóry pacjentów z AZS. Proporcje gęstości ich występowania zmieniają się w zależności od ciężkości przebiegu choroby [21]. W przebiegu łagodnym bądź umiarkowanym przeważa liczbowo *M. restricta*, podczas gdy u pacjentów z ciężką postacią choroby *M. restricta i M. globosa* występują w porównywalnej gęstości. W patogenezie AZS biorą także udział grzyby *Malessezia sympodialis*, indukując uwalnianie cytokin IL-4 i TNF-α oraz leukotrienów cysteinylowych z komórek tucznych [22], ulegających w ten sposób aktywacji i wywołujących lokalny stan zapalny. Udowodniono ponadto, że szlaki IL-17 oraz IL-23 zapobiegają nadmiernemu wzrostowi grzybów mikrobioty skóry, równocześnie jednak mogąc zaostrzać stan zapalny wywołany przez *Malessezia* w warunkach atopii [20]. Drożdżaki inne niż *Malessezia* (*Candida albicans*, *Cryptococcus*) występują liczniej i w bardziej zróżnicowanych populacjach u pacjentów z AZS niż u osób zdrowych [21].

Wycofywanie się zmian skórnych wraz z wiekiem oraz remisja AZS wynika między innymi z oddziaływania drobnoustrojów skóry typowych dla ludzi dorosłych. Bakterie komensalne z rodzaju *Corynebacterium* i *Cutibacterium*, stanowiące część mikrobiomu skóry dopiero w dorosłym okresie życia, posiadają geny umożliwiające wytwarzanie porfiryn, które są w stanie hamować infekcje wywołane przez *S. aureus*, a także redukować jego występowanie. Mikrobiota skóry osób dorosłych wydziela również metabolity, takie jak kwas propionowy, które wykazują właściwości przeciw-drobnoustrojowe, w efekcie utrudniając wzrost *S. aureus* [23,24].

4. Wpływ wybranych metod terapeutycznych AZS na zmiany w mikrobiomie skóry

AZS kojarzone jest z kolonizacją i infekcją skóry wywołaną przez *S. aureus* i zwykle leczone jest z wykorzystaniem terapii przeciwdrobnoustrojowych. Udowodniono, że zaostrzenia w AZS w przypadku braku niedawno przebytego leczenia charakteryzują się niską różnorodnością mikrobiologiczną [25]. Terapie stosowane w sposób przerywany bądź przewlekły wpływają na zwiększenie zróżnicowania mikrobiologicznego, regenerację komensali skórnych oraz zmniejszenie gęstości *S. aureus*. Po leczeniu AZS obserwowano wzrost liczby takich drobnoustrojów jak *Streptococcus*, *Corynebacterium* czy *Cutibacterium* [9]. Zwiększenie różnorodności mikrobiologicznej jest w dużej mierze wynikiem eliminacji *S. aureus* ze skóry pacjentów, co skutkuje rozrostem i ekspansją innych mikroorganizmów, wśród których znajdują się drobnoustroje hamujące rozwój i namnażanie *S. aureus*. W niektórych przypadkach dochodzi do znacznej redukcji mikrobioty skórnej, po której możliwa jest szybka odbudowa różnorodności mikrobiomu [11].

Powszechnym sposobem leczenia zmian chorobowych w AZS jest stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) w postaci kremów. Badania wykazały, że terapia z użyciem GKS trwająca 7-10 dni nie wpływała na różnorodność drobnoustrojów skóry, choć obserwowano u tych pacjentów poprawę kliniczną [26]. Dopiero po 4-6 tygodniach od wdrożenia leczenia prowadziła ona do zwiększenia różnorodności mikrobiomu [27]. Wynika z tego, że odpowiednio długie stosowanie GKS, bez przerywania terapii, ma korzystny wpływ na społeczności drobnoustrojów skóry. Badania sugerują, że kremy z GKS mogą redukować liczebność *S. aureus* na powierzchni skóry w porównaniu z pacjentami nieleczonymi z ich użyciem [28]. Efekt ten może wynikać z bezpośredniego hamowania wzrostu *S. aureus*, ale również z działania przeciwzapalnego GKS, dzięki któremu poprawia się ogólny stan i kondycja skóry [28,29].

Ważnym aspektem leczenia AZS jest stosowanie emolientów oraz środków nawilżających. Przywracają one integralność bariery skórnej i zapobiegają zaostrzeniom choroby [28]. Mimo że ich zastosowanie jest standardem terapeutycznym w AZS, niewiele wiadomo na temat ich wpływu na skład mikrobiomu skóry. Jedno badanie wykazało, że ich stosowanie prowadzi do zmniejszenia proporcji *Staphylococcus* spp. na skórze z AZS [30]. Inne źródło podaje, że emolienty mogą wpływać na obfitość gatunków *Staphylococcus* i różnorodność mikrobiomu [31]. Dodatkowo wiadomo, że preparaty takie jak wazelina, lipidy na bazie ceramidów czy lipidy fizjologiczne zmniejszają kolonizację bakteryjną, poprawiając tym samym ogólną funkcję bariery skórnej [31].

Antybiotyki włączane są do leczenia AZS w przypadku łagodnych lub umiarkowanych nadkażeń bakteryjnych, jednak ze względu na antybiotykooporność bakterii oraz potencjalnie negatywny wpływ tych leków na komensale, ich stosowanie powinno być ograniczone i nigdy nie stanowić opcji długoterminowej [31]. Najczęściej wdrażanymi miejscowymi antybiotykami są kwas fusydowy, gentamycyna oraz mupirocyna [32]. Kwas fusydowy działa bakteriostatycznie na *S. aureus*, ale także na bakterie komensalne, w tym gronkowce koagulazo-ujemne (CoNS - Coagulase-negative staphylococci) [28]. Ostatnie badania wykazały wzrastającą antybiotykooporność *S. aureus* na kwas fusydowy [33]. Oznacza to, że w celu kontroli kolonizacji tego drobnoustroju potrzebne są alternatywne formy leczenia, takie jak terapia antywirusowa czy stosowanie komensalnych bakterii skórnych [28].

Inną opcją terapeutyczną w AZS jest dupilumab-przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi α IL-4, stosowany w ogólnoustrojowej terapii przeciwzapalnej u osób dorosłych z przewlekłym i ciężkim przebiegiem choroby. Na podstawie przeprowadzonego badania klinicznego stwierdzono, że dupilumab prowadzi do zwiększenia różnorodności bakterii w mikrobiomie skóry oraz zmniejszenia liczebności szczepów *S. aureus* [34]. Efekt uzyskano po 6 tygodniach stosowania leku, jednak utracono go 18 tygodni po zakończeniu leczenia. Działanie dupilumabu, polegające na hamowaniu sygnalizacji IL-4, w której pośredniczy Th2, może wpływać zatem na kolonizację skóry przez *S. aureus* [28,35].

Alternatywą dla leczenia AZS są niesteroidowe miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI) – takrolimus i pimekrolimus. Zapobiegają one przekazywaniu

sygnałów przez limfocyty T i transkrypcji IL-2, w efekcie hamując stan zapalny [31]. Stosowanie takrolimusu w terapii łączonej z miejscowymi glikokortykosteroidami wydłuża okres remisji choroby [36]. Przeprowadzono badanie, w którym pacjentów z AZS poddano monoterapii takrolimusem w maści przez okres 4 tygodni. U pacjentów tych stwierdzono niższą częstość występowania bakterii *Actinobacteria* i *Proteobacteria* oraz większą częstość występowania typu *Firmicutes* [35]. Wraz ze znaczną poprawą stanu klinicznego, u tych pacjentów wystąpił wzrost liczby niektórych komensali, w tym *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Proteus*, *Micrococcus luteus* czy *Lactococcus* [35]. Badanie to wykazało pozytywny wpływ takrolimusu na mikrobiom skóry u pacjentów z AZS.

Istnieją również terapie, które nie są standardowo stosowane w leczeniu AZS, jednak trwają badania na temat ich skuteczności. Terapie te obejmują stosowanie probiotyków, zasiedlanie komensalami zmienionych chorobowo miejsc na skórze, terapie fagowe, wprowadzanie humanizowanych przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na toksyny bakteryjne, a także wykorzystanie inhibitorów quorum sensing, które są zdolne blokować czynniki wirulencji drobnoustrojów patogennych [6]. *Staphylococcus*, *Roseomonas* i *Cutibacterium* mogą hamować wzrost *S. aureus*, dzięki czemu stanowią potencjalne probiotyki dla skóry atopowej [6]. Współcześnie uważa się, że drobnoustroje kolonizujące fizjologicznie skórę mogą modulować odpowiedź immunologiczną gospodarza poprzez komunikację z komórkami odpornościowymi, keratynocytami oraz adipocytami [6], w efekcie prowadząc do poprawy funkcji bariery skórnej oraz zminimalizowania stanu zapalnego. Aktualna koncepcja modyfikacji mikrobioty skórnej poprzez suplementację probiotykami oraz zastosowanie emolientów we wczesnych etapach życia może stanowić opcję profilaktyczną i terapeutyczną, przede wszystkim w grupach wysokiego ryzyka wystąpienia AZS. Brakuje jednak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność takiego postępowania [5,37].

Dotychczas udowodniono korzystny wpływ na normalizację mikrobiomu skóry w przebiegu AZS oraz zmniejszenie częstości występowania epizodów zaostrzeń choroby w przypadku stosowania substancji o działaniu nawilżającym, zawierających bakterie z gatunku *Vitreoscilla filiformis* w postaci niepatogennej biomasy [38]. Wykazano także korzystny wpływ miejscowego zastosowania preparatów zawierających gronkowce koagulazo-ujemne [39,40,41]. CoNS to heterogenna grupa składająca się z prawie 40 gatunków gronkowców, na ogół będących niepatogennymi komensalami, należącymi do inhibitorów quorum sensing. Opisano szereg interakcji zachodzących między CoNS i *S. aureus*, którym sprzyja podobna nisza występowania. Wykazano, iż CoNS konkurują z *S. aureus*, eliminując jego gęstość lub zmieniając jego patogeniczność. Współczesne badania udowodniły również, że miejscowe zastosowanie bakterii Roseomonas mucosa poprawia stan kliniczny pacjentów z AZS wpływając na zmniejszenie natężenia świądu oraz ciężkości przebiegu klinicznego [41,42].

Mechanizm działania drobnoustrojów wykorzystywanych w terapiach miejscowych w AZS nie jest dobrze poznany. Wiadomo, że wykazują one działanie przeciwzapalne [5,43]. Opublikowane dotychczas wyniki badań dotyczących zastosowania probiotyków w AZS nie przyniosły ostatecznych wniosków [44]. Może to wynikać z wieloczynnikowej etiopatogenezy atopowego zapalenia skóry i wymagać będzie dalszych badań. Poznawanie tych mechanizmów ukierunkowuje schematy postępowania bioterapeutycznego w oparciu o jakość środowiska mikrobiologicznego powierzchni skóry. Terapie nowej generacji uwzględniają skład mikrobiomu skóry oraz jego modyfikacje i mogą stać się głównym obszarem rozwoju nowatorskich metod leczenia AZS. Klasyczne podejście terapeutyczne do zakażenia *S. aureus* polega na jego eliminacji z zastosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania [45]. Jednak w obawie przed antybiotykooopornością drobnoustrojów oraz zaburzeniami wśród mikrobów komensalnych, należałoby ukierunkować leczenie AZS na modyfikację mikrobiomu skóry oraz zmniejszenie do minimum wykorzystania ogólnoustrojowo działających antybiotyków [9,11].

Badania wyjaśniające, w jaki sposób mikrobiom wpływa na powstanie objawów AZS w cyklach zaostrzeń i remisji, mogą przyczyniać się do tworzenia nowych sposobów terapeutycznych umożliwiających pacjentom utrzymanie homeostazy w obrębie skóry [5,6]. Rozwój medycyny i biotechnologii stale poszerza wiedzę dotyczącą wpływu metod terapeutycznych na mikrobiotę skóry pacjentów z AZS, a wiedza na temat mikrobiomów człowieka jest stale aktualizowana. Aktualne badania wykazują rozbieżności między stosowanymi metodami leczenia AZS, a ich skutecznością. Mikrobiom jest cechą osobniczą i ważnym aspektem zdrowia. Precyzyjne i spersonalizowane leczenie uwzględniające mikrobiotę może znaleźć zastosowanie w leczeniu AZS w niedalekiej przyszłości i stać się przełomem w dziedzinie alergologii.

5. Podsumowanie

Mikrobiom skóry jest złożoną społecznością mikrobiologiczną, która stale ewoluuje i ulega modyfikacjom. Przeprowadzono dotychczas wiele badań na temat jego składu, zmian w jego obrębie oraz roli jaką odgrywa w przebiegu AZS. Prace badawcze na temat zmienności kolonizacji i oddziaływania drobnoustrojów na organizm w AZS trwają, a kolejne dane mogą przyczynić się do powstawania innowacji w zakresie zrównoważonego leczenia dysbiozy skóry u pacjentów, w efekcie których tworzone będą bioterapeutyki umożliwiające korygowanie składu mikrobiomu skóry u tych pacjentów. Wyniki pokazują, że terapie oparte na mikrobiomie stwarzają realne możliwości leczenia AZS w przyszłości, jednak ze względu na różnorodność występujących w tej chorobie komensali, wymagają one dalszego, precyzyjnego zbadania.

6. Summary

The skin microbiome is a complex microbial community that is constantly evolving and changing. So far, many studies have been conducted on its composition, changes within it and the role it plays in the course of atopic dermatitis. Research on the microbial dynamics of AD is ongoing, and emerging data will drive innovation in the sustainable treatment of skin dysbiosis in patients, resulting in the development of biotherapeutics that can correct the composition of the skin microbiome in people with AD. The results show that microbiome-based therapies offer real possibilities for the treatment of AD in the future, but due to the diversity of commensals present in this disease, they still need to be fully explored.

Bibliografia:

1. Grice E., Segre J. The skin microbiome. Nature Reviews Microbiology. 2011; 9(4), 244–253.
2. Coenye T., Vandamme P. Intragenomic heterogeneity between multiple 16S ribosomal RNA operons in sequenced bacterial genomes. FEMS Microbiol Lett 2003. 228, 45–49.
3. Callewaert C., Ravard Helffer K., Lebaron P. Skin Microbiome and its Interplay with the Environment. Am J Clin Dermatol. 2020; 21(Suppl 1): 4–11.
4. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Science. 2009;324(5931):1190–1192.
5. Jung Eun Kim, Hei Sung Kim. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. J Clin Med. 2019 Apr; 8(4): 444.
6. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. Allergol Int. 2022 Jan;71(1):31-39.
7. McCall LI, Callewaert C, Zhu Q i wsp. Home chemical and microbial transitions across urbanization. Nat Microbiol. 2020;5(1):108–115.
8. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. J Clin Med. 2019;8(4):444.
9. Kong H.H., Oh J., Deming C. i wsp. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 2012; 22:850–859.
10. Iwase T., Uehara Y., Shinji H. i wsp. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. Nature. 2010;465(7296):346-349.
11. Breuer K., Haussler S., Kapp A. i wsp. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2002;147(1):55-61.
12. Totte J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M. i wsp. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br. J. Dermatol. 2016; 175:687–695.
13. Paller A.S., Kong H.H., Seed P. i wsp. The Microbiome in Atopic Dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2018.
14. Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H. i wsp. Evidence for a disease-promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 814–19.
15. Feingold DS. Bacterial adherence, colonization, and pathogenicity. Arch Dermatol 1986; 122: 161–3.
16. Fleischer B., Gerardy-Schahn R., Metzroth B. i wsp. An evolutionary conserved mechanism of T cell activation by microbial toxins. JImmunol 1991; 146: 11–17.
17. Akiyama H., Toi Y., Kanzaki H. i wsp. Prevalence of producers of enterotoxins and the toxic shock syndrome toxin-1 among Staphylococcus aureus strains isolated from atopic dermatitis lesions. Arch Dermatol Res 1996; 288: 418–20.
18. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B. i wsp. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. Sci. Trans. Med. 2017;9.
19. Fleury O.M., McAleer M.A., Feuillie C. i wsp. Clumping Factor B Promotes Adherence of Staphylococcus aureus to Corneocytes in Atopic Dermatitis. Infect. Immun. 2017;85.
20. Sparber F., De Gregorio C., Steckholzer S. i wsp.The skin commensal yeast Malassezia triggers a type 17 response that coordinates anti-fungal immunity and exacerbates skin inflammation. Cell Host Microbe, 25 (2019), pp. 389-403.
21. Bjerre R.D., Bandier J., Skov L. i wsp. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. Br. J. Dermatol. 2017; 177:1272–1278.
22. Johansson C., Tengvall Linder M., Aalberse R.C. i wsp. Elevated levels of IgG and IgG4 to Malassezia allergens in atopic eczema patients with IgE reactivity to Malassezia. Int. Arch. Allergy Immunol. 2004; 135: 93-100.
23. Wang Y., Dai A., Huang S. i wsp. Propionic acid and its esterified derivative suppress the growth of methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300. Benef. Microbes. 2014; 5:161–168.
24. Orenstein A., Klein D., Kopolovic J. i wsp. The use of porphyrins for eradication of Staphylococcus aureus in burn wound infections. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1997; 19:307–314.
25. Tham EH, Koh E, Common JEA, Hwang IY. Biotherapeutic Approaches in Atopic Dermatitis. Biotechnol J. 2020;15(10):e1900322.
26. Zheng Y, Wang Q, Ma L, i wsp.. Alterations in the skin microbiome are associated with disease severity and treatment in the perioral zone of the skin of infants with atopic dermatitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; 38: 1677–1685.
27. Kwon S, Choi JY, Shin JW i wsp. Changes in lesional and non-lesional skin microbiome during treatment of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 2019; 99: 284–290.
28. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 2020 Jun 9;100(12):adv00164.
29. Goggin R, Jardeleza C, Wormald PJ i wsp. Corticosteroids directly reduce Staphylococcus aureus biofilm growth: an in vitro study. Laryngoscope 2014; 124: 602–607.
30. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 479–483.
31. Hrestak D, Matijašić M, Čipčić Paljetak H i wsp. Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2022 Mar 23;23(7):3503.
32. Belloni Fortina A, Neri L. Antibiotic therapy in the management of atopic dermatitis. G Ital Dermatol Venereol. 2015 Jun;150(3):321-5.
33. Edslev SM, Clausen ML, Agner T, i wsp. Genomic analysis reveals different mechanisms of fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus from Danish atopic dermatitis patients. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 856–861.
34. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R i wsp.. IL-4Ralpha blockade by dupilumab decreases staphylococcus aureus colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2020; 140: 191–202.e7.
35. Wan P, Chen J. A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Feb;10(1):53-61.
36. Wongpiyabovorn J., Soonthornchai W., Wilantho A., i wsp. Effect of tacrolimus on skin microbiome in

atopic dermatitis. Allergy. 2019; 74:1400–1406. doi: 10.1111/all.13743.
37. Fiocchi, A.i wsp. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics.World Allergy Organ. J. 2015, 8, 4.
38. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E. i wsp. Effects of nonpathogenic Gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Br. J. Dermatol. 2008; 159:1357–1363.
39. Bier K, Schittek B. Beneficial effects of coagulase-negative Staphylococci on Staphylococcus aureus skin colonization. Exp Dermatol. 2021 Oct;30(10):1442-1452.
40. Nakatsuji T, Gallo RL, Shafiq F i wsp. Use of Autologous Bacteriotherapy to Treat Staphylococcus aureus in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Double-blind Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021 Jun 16;157(8):978–82.
41. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, Luger T, Irvine AD. The microbiome in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan;143(1):26-35.
42. Myles I.A., Earland N.J., Anderson E.D. i wsp. First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. JCI Insight. 2018;3.
43. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E. i wsp. Effects of nonpathogenic Gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Br. J. Dermatol. 2008; 159:1357–1363.
44. Kim SO, Ah YM, Yu YM i wsp. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2014;113(2):217–26.
45. van Bijnen E.M., Paget W.J., den Heijer C.D. i wsp. Primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: congruence with antimicrobial resistance found in commensal Staphylococcus aureus in the community. BMC Fam Pract, 15 (2014), p. 175.