

CUTANEOUS MICROBIOTA: ROLE IN SKIN DISEASES

MIKROBIOTA KOŽE: ULOGA U DERMATOLOŠKIM BOLESTIMA

Dušan Škiljević^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za dermatovenerologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: dusanskiljevic@yahoo.com

Abstract

The skin is the largest human organ and represents a multiple barrier to external agents. Still, it is also a complex ecosystem inhabited by diverse microbiota, which plays a key role in maintaining skin homeostasis and protecting the host from pathogens. The skin microbiota is the second largest in humans, after the gut microbiota, and includes about 40 trillion microorganisms, with the following dominant phyla:

- Bacteria: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, and *Bacteroidetes*
- Fungi: dominated by *Malassezia*
- Viruses: mainly bacteriophages, but also human viruses, such as human papillomavirus
- Archaea: dominated by the class *Nitrososphaeria*.

The cutaneous microbiota is less diverse than the intestinal microbiota, yet it is extremely complex. Its composition is influenced by numerous endogenous (age, gender, variations in the genome, and immune response) and exogenous factors (geographic and climatic factors, differences in lifestyle, and medication use). Due to its topographic organization with different microclimatic zones, there are different areas ("niches") on the skin that have a specific microbiota structure. Among the most important environmental factors that influence such composition of the microbiota are: the amount of sebum in that specific zone, temperature fluctuations, humidity level, the presence of skin folds, and the composition of antimicrobial lipids and peptides.

In addition to its proven role in preserving the skin barrier, the skin microbiota, through its influence on the immune system, metabolic activity, and mutual regulation with other microbiomes, additionally contributes to maintaining the health of the skin and the whole organism.

Disturbance of microbiota homeostasis with a disruption of diversity in the skin ecosystem (dysbiosis) is considered an important factor in the pathogenesis of various skin diseases, namely atopic and seborrheic dermatitis, psoriasis, hidradenitis suppurativa, acne, and rosacea. Also, understanding the influence of microbiota on the development of various skin diseases led to the emergence of the first therapeutic modalities based on modulation of the profile of microorganisms, such as microbiota transplantation and bacteriophage therapy.

Keywords:

cutaneous
microbiota,
dysbiosis,
skin diseases

Sažetak

Koža je najveći organ čoveka i predstavlja višestruku barijeru prema agensima iz spoljašnje sredine, ali ujedno i kompleksan ekosistem naseljen raznovrsnom mikrobiotom koja igra ključnu ulogu u održavanju homeostaze kože i zaštiti domaćina od patogena. Mikrobiota kože je druga najveća po obimu kod čoveka, nakon mikrobiote creva, i obuhvata oko 40 triliona mikroorganizama, sa dominantnim filumima, kao što su:

- bakterije: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Bacteroidetes*
- gljivice: dominira rod *Malassezia*
- virusi: uglavnom bakteriofagi, ali i humani virusi, kao što je humani papiloma virus
- arheje: dominira klasa *Nitrososphaeria*.

Kutana mikrobiota je manje raznovrsna od crevne, ali izuzetno složena. Na njen sastav utiču brojni endogeni (uzrast, pol, varijacije u genomu i imunskom odgovoru) i egzogeni faktori (geografski i klimatski faktori, razlike u životnim navikama, uzimanje lekova). Zahvaljujući svojoj topografskoj organizaciji sa zonama koje imaju različite mikroklimatske uslove, na koži postoje različita područja („niše“) koje imaju specifičnu strukturu mikrobiote. Među najvažnijim ekološkim faktorima koji utiču na sastav mikrobiote jedne zone kože spadaju: količina sebuma u toj zoni, fluktuacije temperature, nivo vlažnosti, prisustvo pregiba i prevoja kože, sastav antimikrobnih lipida i peptida.

Osim dokazane uloge u očuvanju kutane barijere, mikrobiota kože svojim uticajem na imunski sistem, metaboličkom aktivnošću i uzajamnom regulacijom sa drugim mikrobiomima dodatno doprinosi održavanju zdravlja kože i celog organizma.

Poremećaj homeostaze mikrobiote sa poremećajem diverziteta u ekosistemu kože (disbioza) danas se smatra važnim faktorom u patogenezi različitih oboljenja kože, kao što su atopijski i seboroični dermatitis, psorijaza, supurativni hidradenitis, akne, rozacea. Razumevanje uticaja mikrobiote na razvoj različitih kutanih oboljenja dovelo je i do pojave prvih terapijskih modaliteta koji su zasnovani na modulaciji profila mikroorganizama, kao što su transplantacija mikrobiote i terapija bakteriofagima.

Ključne reči:

kutana
mikrobiota,
disbioza,
bolesti kože

Uvod

Koža je najveći organ čoveka, sa površinom 1,2 - 2 m², debljinom od 0,5 do 4 mm i masom od oko 16% težine tela (1). Predstavlja višestruku barijeru prema agensima iz spoljašnje sredine: mehaničku, hemijsku, imunološku, ali i kompleksan ekosistem koji naseljava raznovrsna mikrobiota – zajednica bakterija, gljiva, virusa i arheja, jednoćelijskih mikroorganizama različitih od bakterija i eukariota. Mikrobiota kože je dinamičan i složen ekosistem koji igra ključnu ulogu u održavanju homeostaze kože i zaštiti domaćina od patogena (2). Druga je najveća mikrobiota po obimu kod čoveka, nakon creva, i obuhvata oko 40 triliona mikroorganizama (3) koji se uglavnom nalaze u epidermu, žlezdama i folikulu dlake (4). Napredak u tehnikama sekvencioniranja i metagenjskim analizama omogućio je detaljno mapiranje ovog sistema i otkrio kompleksne odnose sa ćelijama domaćina, kao i brojne nove funkcije u fiziološkim i patološkim stanjima (5).

Sastav mikrobiote kože

Mikrobiota kože obuhvata rezidentne i tranzijentne mikrobne zajednice sa više od 1000 vrsta mikroorganizama (6), a na njen sastav utiču različita mikrookruženja kože, o čemu će više reći biti u dalje tekstu. Shodno tome, mikrobiota kože pokazuje značajan nivo raznolikosti (7). S druge strane, primećeno je da 90% osoba ima „osnovnu“ simbiotsku mikrobnu zajednicu sa dominantnim

filumima, kao što su (6,8):

- bakterije: *Actinobacteria* (51,8%), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5%), i *Bacteroidetes* (6,3%)
- gljivice: dominira rod *Malassezia*
- virusi: uglavnom bakteriofagi, ali i humani virusi (npr. humani papiloma virus - HPV)
- arheje: manje proučavane, smatra se da dominira klasa *Nitrososphaeria* (9).

Bakterije su najbrojniji i najraznovrsniji stanovnici humane mikrobiote. Dominantni rodovi su *Corynebacterium* (22,8%, najčešće *C. jeikeium*, *C. bovis*), *Cutibacterium* (ranije *Propionibacterium*, 23,0%, glavni predstavnik *C. acnes*) i *Staphylococcus* (16,8%, *S. epidermidis* – ključni komensal, *S. aureus* – oportunistički patogen), a prisutni su i različiti predstavnici rodova *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Acinetobacter*, *Finegoldia*, *Prevotella* i *Bacteroidetes* (10,11).

Među gljivicama mikrobiote kože najvažniji rod je *Malassezia* (*M. globosa*, *M. restricta*), koji dominira u zonama kože bogatim lojnim žlezdama i povezan je sa pojavom seboroičnog dermatitisa (uključujući i perut). Na koži se mogu naći i: *Candida* (obično malobrojne, mogu postati patogene), *Cryptococcus*, *Rhodotorula*.

Glavni predstavnici virusa koji naseljavaju kožu (kutani virom) jesu različiti bakteriofagi, koji imaju važnu ulogu u kontroli sastava bakterijskih zajednica, dok su prisutni i virusi koji se replikuju u humanim ćelijama, kao što su sojevi humanih papilomavirusa, poliomavirusa i herpes virusa. Dinamika sastava ovih zajednica može biti

pod uticajem ostalih predstavnika mikrobiota, a one imaju uloge u različitim patološkim stanjima (12).

Arheje su manje proučavane, zbog teškoća u detekciji (13), ali definitivno prisutne. Verovatno imaju metaboličke uloge, s obzirom na to da su najzastupljenije arheje koje oksiduju amonijak, klase *Nitrososphaeraceae*.

Kutana mikrobiota je manje raznovrsna od crevne, ali izuzetno složena. Različite vrste imaju afinitet ka različitim zonama (nišama) na koži, u kojima su adaptirane na specifične mikroklimatske, odnosno fizičko-hemijske uslove koji u njima vladaju (11, 14). Među najvažnije ekološke faktore koji utiču na sastav mikrobioma jedne zone kože spadaju: količina sebuma u toj zoni, fluktuacije temperature, nivo vlažnosti, prisustvo pregiba i prevoja kože, sastav antimikrobnih lipida i peptida (1). Zbog toga distribucija mikrobnih zajednica varira u različitim delovima kože (**tabela 1**), a iste zone kože (npr. aksila) kod različitih osoba imaju sličan sastav kutane mikrobiote.

Koža lica je bogata lojnim žlezdama, a masno okruženje pruža idealne uslove za rast i razmnožavanje lipofilnih vrsta *Cutibacterium*, kao i gljivica iz roda *Malassezia*. Međutim, intrafolikularna i interfolikularna površina pilosebacealnih jedinica nose različite podvrste (ribotipove) *C. acnes*. Nadalje, vlažne i tople zone, poput aksile, preferencijalno su kolonizovane vrstama *Corynebacterium* i *Staphylococcus*. Nasuprot tome, na suvim regionima kože, kao što su fleksorne strane ekstremiteta, dominiraju mešovite populacije *Proteus*, *Xanthobacter* i *Malassezia* (1, 15).

Koža ljudskog stopala, iako relativno male površine, zbog svoje razvijene topografije i varijacija u debljini ima različita mikrokruženja koja utiču na kolonizaciju mikroba. Zona pete, sa debljim epidermom i relativno suvljim uslovima, pretežno je naseljena bakterijama iz roda *Staphylococcaceae*, dok su manje zastupljene *Proteobacteria* i *Bacteroidetes*. Nasuprot tome, prostori između prstiju, koji se karakterišu tanjim epidermom i vlažnim i toplim okruženjem, obično su i obilno naseljeni rodovima *Actinobacteria* i *Firmicutes*, kao i gljivicama *Aspergillus*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus* i *Epicoccum* (1, 16, 17). Poznato je da su tabani kolonizovani sojevima *Methylobacterium*. Uz to, u različitim zonama stopala postoje i značajne kvantitativne varijacije u broju mikroorganizama, a na distribuciju mikrobiota uticaj mogu imati i bolesti poput

dijabetesa i hronične venske insuficijencije, kao i povrede kože i upotreba lekova.

Na kraju treba dodati da se fiziološka svojstva kože menjaju tokom vremena u skladu sa individualnim sazrevanjem i razvojem, zbog čega se menjaju i mikroklimatska okruženja koja utiču na brojnost i sastav mikrobnih zajednica (8).

Faktori koji oblikuju mikrobiom kože

Količinu i sastav mikroorganizama u okviru mikrobiote kože formiraju brojni unutrašnji i spoljašnji faktori. Od endogenih faktora najvažniji su uzrast i pol osobe, a potom i određene varijacije u genomu i imunskom odgovoru.

Mikrobiota kože na rođenju primarno zavisi od porođajnog puta, tj. da li se porođaj završava vaginalno ili carskim rezom. U početku je sastav relativno nestabilan, no nakon 6. nedelje života deca imaju sličnu mikrobiotu (18). Tokom detinjstva se mikrobiota razvija u pravcu odraslog profila, da bi tokom puberteta dobila potpune karakteristike adultne mikrobiote određenog pola (19), sa smanjenim diverzitetom u određenim zonama i povećanim brojem lipofilnih mikroorganizama zahvaljujući početku lučenja sebuma (20, 21). Polne razlike u hormonskom statusu, količini sebuma i gustini dlaka takođe mogu uticati na profil mikrobiote. U odraslom dobu sastav mikrobiote je relativno stabilan, ali dinamičan i pod uticajem egzogenih faktora, dok u starijem dobu promene u strukturi kože (smanjenje sebuma, vlage, debljine), imunosenescencija i povećana upotreba lekova značajno menjaju mikrobiotu određenih zona (19, 22).

Genski determinisane razlike u imunskom odgovoru i procesu keratinizacije takođe mogu uticati na profil mikrobioma kože, pa tako varijacije u genima za filagrin utiču na kolonizaciju *S. aureusom* kod atopijskog dermatitisa (23).

Studije kod pacijenata sa urođenim greškama imuniteta potvrdile su izražen uticaj imunskog sistema domaćina na mikrobiotu kože. Kod pacijenata sa primarnim imunodeficijencijama detektovane su promene u sastavu kutane mikrobiote i pojava novih sojeva koji se normalno ne nalaze na koži, smanjena specifičnost mikrobnih zajednica i smanjena stabilnost tokom vremena (19, 24).

Tabela 1. Sastav mikrobiote različitih zona kože (5, 8)

Mikroklimatska zona kože	Alfa diverzitet	Beta diverzitet	Sastav mikrobiota
Suve zone (dlanovi, fleksorne strane podlaktica)	+++	Značajne varijacije od osobe do osobe	<i>Actinobacteria</i> (<i>Propionibacterium</i> , <i>Corynebacterim</i>) <i>Firmicutes</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Bacteroides</i>
Vlažne zone (nozdre, kubitalne i zatkolene jame, prepone)	+	+	<i>Firmicutes</i> (<i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium spp.</i>) <i>Proteobacteria</i>
Seboroične zone (obrazi, obrve, spoljašnji ušni kanal, kapilicijum okcipitalno, leđa)	++	++	<i>Propionibacterium</i> <i>Staphylococcus</i>

Alfa diverzitet - diverzitet vrsta unutar jedne zone kože; Beta diverzitet - diverzitet između različitih zona kože

Osim endogenih, i brojni egzogeni faktori utiču na broj i sastav kutane mikrobiote. Među njima su najvažniji geografski i klimatski faktori, razlike u životnim navikama i uzimanje lekova.

Od geografskih faktora najveći uticaj imaju klimatski i mikroklimatski uslovi, koji dovode do izloženosti različitim mikroorganizmima iz spoljašnje sredine, potom nivo UV zračenja, ali i izloženost raznim oblicima zagađenja spoljašnje sredine (ekspozom) u različitim geografskim područjima. S druge strane, i populacije i životni stilovi mogu da se razlikuju u različitim geografskim regionima, a sve to ima uticaj na sastav mikrobioma kože (25). Nadalje, razlike u higijenskim navikama i upotreba određenih kozmetičkih preparata mogu imati uticaj na mikrobiom. Različiti sapuni, deterdženti, dezinficijensi, kozmetički proizvodi, mogu značajno promeniti pH kože, ukloniti sebum i narušiti ravnotežu mikrobioma. Ishrana ima mnogo manji uticaj na sastav mikrobiote kože u odnosu na creva, ali određene navike u ishrani utiču na zdravlje cele kože, pa samim tim i na sastav mikrobiote. Upotreba lekova iz grupe antibiotika, kortikosteroida, drugih imunosupresiva, kao i hemioterapija, mogu značajno promeniti mikrobiotu. Na kraju, navike kao što su pušenje i kontinuiran stres koji utiče na imunski odgovor, mogu promeniti profil mikrobiote.

Fiziološke uloge kutanog mikrobioma

Mikrobiota kože na brojne različite načine doprinosi očuvanju njene barijerne funkcije. Uz to, uticajem na imunski sistem, svojom metaboličkom aktivnošću i uzajamnom regulacijom sa drugim mikrobiomima, mikrobiota kože dodatno doprinosi promociji zdravlja kože i celog organizma.

Na barijernu funkciju kože mikrobiota pozitivno utiče prvenstveno inhibicijom rasta patogenih sojeva bakterija. Tako komensalni sojevi koagulaza negativnog stafilokoka proizvode antimikrobne peptide (AMP) (26) i slične molekule (modulini solubilni u fenolu, antibiotik lugdunin) kojima inhibiraju rast patogenog *S. aureus* (27, 28). *Malassezia* koristi lipide i luči faktore kao što je aspergil proteaza, koji razgrađuju glavni faktor virulencije *S. aureus* i inhibiraju stvaranje biofilma (29, 30).

Mikrobiota doprinosi i očuvanju strukturnog integriteta epiderma tako što luči metabolite koji aktiviraju aril ugljovodonične receptore koji su uključeni u diferencijaciju epidermalnih ćelija, što ojačava epitelnu barijeru i funkciju kornealnog sloja (31). Ceramidi, koji se proizvode iz sekrecije sfingomijelinaza od strane *S. epidermidis*, ulaze u sastav lipidnog matriksa epiderma (32).

Površina kože je kisela i suva (hemijska barijera), što je važno za održavanje homeostaze epiderma kroz regulaciju ključnih enzima uključenih u funkciju epidermalne barijere (19, 33). Kisela sredina površine kože omogućava rast komensala, a otežava razvoj *S. aureus* (i njegovih faktora virulencije) (19, 34). Nadalje, relativna hipoksija unutar folikula dlake ograničava rast aerobnih bakterija i gljivica i olakšava rast *C. acnes* (35).

Rezidentna flora kože doprinosi hemijskoj barijeri putem uticaja na aciditet površine kože i modulaciju lipida kornealnog sloja, pa tako *C. acnes* luči lipaze koje hidrolizuju triacilglicerole sebuma u slobodne masne kiseline. One imaju direktno antimikrobno dejstvo protiv specifičnih gram pozitivnih bakterija, a mogu selektivno inhibirati formiranje biofilma *S. epidermidis* i indukovati ekspresiju AMP, kao što je humani beta-defenzin-2 u sebocitima (19, 36). Postoji sinergistički odnos između hemijske barijere kože i specifičnih AMP koje proizvode komensalni mikroorganizmi i keratinociti, pa tako sojevi *S. epidermidis* i *Staphylococcus hominis* proizvode AMP koji deluju na *S. aureus* samostalno ili u sadejstvu sa LL-37 (19, 37).

Koža je jedan od najaktivnijih imunoloških organa i učestvuje na brojne načine i u urođenom i u stečenom imunitetu, a mikrobiota kože ima svoju ulogu u obe forme. Mikrobiota stimuliše urođenu imunost pomoću svojih molekularnih obrazaca povezanih sa patogenima, koji stupaju u interakciju sa receptorima za prepoznavanje patogena, kao što su „Toll-like“ receptori (TLR), eksprimiranim na imunskim i ostalim ćelijama domaćina. Aktivacija ovih receptora pokreće odbranu oslobođanjem citokina i antimikrobnih molekula (19, 38).

Što se tiče adaptivne imunosti, koža predstavlja jedan od najvećih rezervoara T-ćelija i sadrži regulatorne T-ćelije (Treg) koje učestvuju u održavanju imunološke tolerancije na komensale, efektorske T-ćelije uključene u antimikrobnu odbranu, kao i pomoćničke T-ćelije tipa 17 (Th17) koje proizvode proinflamatorne citokine uključene u uklanjanje patogena (19). Mikrobiom kože je uključen u razvoj i funkcionisanje adaptivnog imunskog sistema domaćina, a zauzvrat, adaptivni imunski sistem posreduje u simbiotskom odnosu sa komensalima kože i štiti od patogena. Tokom neonatalnog života razvoj imunskog sistema, prvenstveno Treg ćelija, omogućava komensalima da se nastane u koži bez intenzivnog inflamatornog odgovora, što je u tom momentu ključno za održavanje imunološke barijere (39).

Ove interakcije omogućavaju funkcionisanje imunološke barijere na površini kože (19).

Promene u mikrobioti kod oboljenja kože

Poremećaj homeostaze mikrobiote sa poremećajem raznovrsnosti u ekosistemu kože se naziva disbioza i danas se smatra važnim faktorom u patogenezi brojnih oboljenja kože.

Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis (AD) predstavlja jedno od najčešćih hroničnih inflamatornih oboljenja kože. Karakterišu ga poremećaj kutane barijere i alteracije imunskog sistema kože, a u kliničkoj slici izražen pruritus i remitentan tok. Pogoršanjima AD često prethodi pojava povećanog relativnog udela stafilokoka (uglavnom *S. aureus*, ali i *S. epidermidis* kod osoba sa lakšim oblicima bolesti) (40). Smatra se da *S. aureus* može da poremeti ravnotežu Th1 i Th2 ćelija u koži pacijenata sa AD, poveća nivo imunoglobulina E

(IgE) i proinflammatory interleukina 1 (IL-1), kao i da su primira rast regulatornih T-ćelija, te na taj način doprinese inflamaciji (1). Takođe, *S. aureus* luči toksine (alfa toksin) koji direktno oštećuju kornealni sloj, a lipoteihoinska kiselina iz zida *S. aureus* inhibira ekspresiju barijernih proteina epiderma, što sve doprinosi oštećenju kutane barijere (6). Nadalje, pojavi naleta AD može doprineti i povećana adhezija bakterija, kao njihov smanjen klirens (6). Navedene činjenice dovele su do testiranja različitih antimikrobnih tretmana kod pacijenata sa AD, kao što su kupke sa razblaženom varikinom (izbeljivačem) i lokalni i sistemski antistafilokokni antibiotici, ali se ova sredstva nisu pokazala potpuno delotvornim na samu inflamaciju bez infekcije (41).

Psorijaza

Studije mikrobioma kože pacijenata sa psorijazom pokazale su varijabilnost sa različito obilnim mikrobnim diverzitetom u lezijama i zdravoj koži. Veza između disbioze i ekspresije gena povezanih sa bolešću kod psorijaze je, međutim, slabija u poređenju sa AD (40, 42). U lezijama kože pacijenata sa psorijazom zabeleženo je manje prisustvo *Cutibacterium*, *Burkholderia* spp. i *Lactobacilusa*, a pojačano prisustvo *Corynebacterium kroppenstedii*, *Corynebacterium simulans*, *Neisseria* spp., i *Finegoldia* spp. (43). Kao glavni mikrobiomski faktori indukcije i održavanja psorijaze označeni su *S. aureus* i *Streptococcus pyogenes* zbog svog stimulativnog uticaja na urođenu imunost (6). Tako kolonizacija *S. aureusom* može pojačati stimulaciju AMP i oslobađanje medijatora iz dendritičnih ćelija i to prvenstveno IL-12 i IL-23 koji su ključni posrednici u inflamatornom putu kod psorijaze (44). S druge strane, streptokok, posebno piogeni, putem svojih M-proteina i peptidoglikama, može aktivirati T-limfocite (6). Uloga *Propionibacterium*, *Malassezia* i *Candida* u razvoju psoriatičnih ploča takođe je predmet intenzivnog ispitivanja (6).

Hidradenitis suppurativa

U koži pacijenata sa hidradenitisom zabeležene su veće količine anaeroba, kao što su *Prevotella* i *Porphyromonas* i smanjene količine *Cutibacterium* i *Staphylococcus* (6,45). Ovakva razlika nije bila zabeležena kada su pitanju zajednice gljivica (6). Za težinu kliničke slike hidradenitisa od posebnog je značaja prisustvo tunela u kojima je, prema studijama, zabeleženo prisustvo polimikrobne mikrobiote u kojoj su dominirale anaerobne bakterije, uz značajnu redukciju saprofitnih vrsta, kao što su *C. acnes* i *S. epidermidis* (46).

Akne

Acne vulgaris nastaju u pubertetu kao posledica uticaja androgena na keratinizaciju folikularnog kanala i seboreju, kao i uticaja *C. acnes* na sintezu proinflammatory medijatora i stvaranje inflamatornih lezija na koži (47). Za razliku od zdrave kože, u koži sa aknama ne samo da obitavaju virulentni filotipovi *C. acnes* koji su sposobni za produkciju veće količine proinflammatory molekula i toksina, već su oni tu dominantni, tj. smanjen je i diverzitet (1,6).

Ovi filotipovi su sposobni da ispoljavaju TLR-2 ligande koji stimulišu oslobađanje proinflammatory citokina IL-1a, IL-1b, IL-8 i i faktora stimulacije kolonija granulocita-makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* - GM-CSF), kao i da stimulišu proizvodnju antimikrobnih peptida, kao što su hBD-1 i hBD-3 (1).

Osim *C. acnes*, u koži sa aknama nađena je disbioza i drugih komponenti mikrobiote, kao što su *S. epidermidis* (smatra se da suprimira rast *C. acnes*), *Malassezia* (smatra se da koegzistira sa *C. acnes* i doprinosi njegovoj virulenciji) i *Demodex* (ektoparazit, može da indukuje nalete inflamacije kod akni) (6).

Seboroični dermatitis

Seboroični dermatitis (SD) danas se smatra bolešću ekološke neravnoteže gljivica i bakterija (48). Kod ovih pacijenata zabeležena je relativno veća relativna količina *Malassezia*, *Mycococcus*, *Candida*, kao i *Staphylococcus* i *Pseudomonas* u poređenju sa zdravim osobama (6). Na koži zahvaćenoj SD dominira *Malassezia*, a brojne studije su pokazale povećan broj *M. restricta* i *M. globosa* u zahvaćenoj koži u odnosu na nezahvaćenu ili kožu zdravih kontrola (40,49). *Malassezia* igra značajnu ulogu u pokretanju SD zbog svog učesća u urođenom imunološkom odgovoru, kao i oslobađanja nezasićenih masnih kiselina i srodnih metabolita (6). Lipaza i fosfolipaza koje luči *Malassezia* razlažu sebum na masne kiseline na površini kože, oslobađajući nezasićene masne kiseline kao što su oleinska kiselina i arahidonska kiselina, što dovodi do inflamatornog odgovora, hiperplazije epiderma i poremećaja epidermalne barijere. Takođe, studije *in vitro* pokazale su da proteaza *M. globosa* MgSAP1 (*Malassezia globosa* sekretovana asparatil proteaza 1) razgrađuje faktor virulencije *S. aureus* (proteina *S. aureus* A) i smanjuje formiranje biofilma *S. aureus*, kao i da se u većoj količini nalazi u koži pacijenata sa seboroičnim dermatitisom u odnosu na zdrave kontrole, što sve sugeriše da gljivično-bakterijske interakcije mogu biti važne kod seboroičnog dermatitisa (40). S druge strane, nezasićene masne kiseline koje proizvodi *Malassezia* povećavaju pH kože, a povišeni pH kože pruža povoljno okruženje za rast *S. aureus* i stimuliše njegovu adheziju sa keratinocitima (6).

Rozacea

Rozacea je hronično inflamatorno oboljenje kože, prvenstveno centralnog masiva lica, koje se karakteriše eritemom i telangiektazijama na koji se nadovezuju inflamatorne lezije – papule i pustule. Kao poseban oblik se razmatra okularna rosacea koja primarno zahvata kožu kapaka. Jedan od glavnih patogenetskih koraka u razvoju inflamatornih lezija jeste disregulacija kožne mikrobiote, koja doprinosi patogenezi rozacee stimulišući urođeni imunski sistem, prvenstveno kroz interakcije sa AMP i TLR (6,50). Određeni sojevi kutane mikrobiote, kao što su *Demodex* i *S. epidermidis*, ispoljavaju patogene efekte kod rozacee, dok drugi, kao što su *C. acnes* i *Acinetobacter*, imaju protektivni efekat (6). *Demodex* je ektoparazit, grinja koja boravi u normalnim uslovima u folikulu dlake

Tabela 2. Druga oboljenja kože kod kojih poremećaji mikrobiote imaju patogenetsku ulogu (1, 6, 40, 52-54)

Oboljenje	Alteracije mikrobiote	Potencijalni mehanizmi i značaj
Hronične rane (dijabetesne, hirurške, venski ulkus, dekubitus)	↑ mešoviti biofilmovi, MRSA (<i>S. aureus</i> rezistentan na meticilin)	Otežano zarastanje i epitelizacija zbog supresije faktora rasta iz keratinocita
Ulkusi na djabetesnom stopalu	↑ <i>Actinobacteria</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Proteobacteria</i> ↑ mešoviti biofilmovi, ↑ faktori virulencije leukocidin i α-hemolizin	Poremećaj diverziteta određuje ishod ulkusa Otežana epitelizacija
Pelenski (<i>Napkin</i>) dermatitis	↑ <i>Enterococcus</i> , <i>Erwinia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>S. aureus</i> ↓ <i>Clostridium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>S. epidermidis</i>	↑ IL-1, IL-8, TNF-α
<i>Mallassezia folliculitis</i>	↑ <i>Malassezia sympodialis</i> , <i>Malassezia restricta</i> , <i>Malassezia furfu</i>	↑ IL-1α, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α
Vitiligo	↑ <i>Firmicutes</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Malassezia</i> ↓ <i>Actinobacteria</i>	Utica na inflamaciju i funkciju melanocita
Kutane lezije kod sistemskog eritemskog lupusa	↑ <i>Acidobacteria</i> , <i>Gemmatimonadetes</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i>	Utica na inflamaciju kože putem molekularne mimikrije i ukrštene reaktivnosti
Skvamocelularni karcinom kože	↑ <i>S. aureus</i> ↑ <i>Malassezia</i>	↑ hBD-2 Poremećaj kutane barijere
Melanom	↑ <i>Corynebacterium</i> (u III i IV stadijumu melanoma)	↑ IL-6, IL-17A
<i>Ichthyosis vulgaris</i>	↑ <i>Staphylococcus</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>C. acnes</i>	Utica na epigenetske promene imunskog sistema kože
<i>Syndroma Netherton</i>	↑ <i>Staphylococcus</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>C. acnes</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Malassezia globosa</i> ↓ <i>Proteobacteria</i> , <i>Enhydrobacter</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Lactobacillus</i>	Utica na epigenetske promene imunskog sistema kože

(*D. folliculorum*) i lojnim i Meibomovim žlezdama (*D. brevis*). Upravo se veruje da aktivacija *Demodexa* pokreće inflamatorni odgovor kod rozacee, te da grinje *Demodexa* utiču na lučenje inflamatornih citokina kao što su IL-8, faktor nekroze tumora alfa (TNF-α) i ekspresiju TLR. Takođe, hitin, koji je deo egzoskeleta, može dovesti do stvaranja granulomatoznog inflamatornog odgovora (6, 51).

Pored navedenih, postoji niz drugih dermatoloških oboljenja kod kojih se disbioza mikrobioma smatra važnim patogenetskim faktorom. U **tabeli 2** su data oboljenja i poznata saznanja u vezi sa poremećajima mikrobiote.

Terapijske strategije bazirane na mikrobiomu kože

Masovna upotreba antibiotika, svojstvena savremenom dobu, ne samo da podstiče otpornost patogenih bakterija već i narušava ekološku ravnotežu kože, što može dovesti do neravnoteže u mikrobiomu. S druge strane, razumevanje značaja mikrobiote u patogenezi različitih kutanih oboljenja dovelo je i do pojave prvih terapijskih modaliteta koji su zasnovani na mikroorganizmima, kao što su transplantacija mikrobiote i terapija bakteriofagima. Ovi pristupi imaju za cilj održavanje mikroekološke ravnoteže, ublažavanje simptoma, kao i smanjivanje učestalosti neželjenih reakcija i verovatnoće ponovne pojave bolesti.

Produkti mikroba

U regulaciji inflamacije ulogu mogu imati različiti metaboliti mikroba, pa tako lokalna primena propionata

inhibira proizvodnju IL-33, dok indol-3-aldehid inhibira ekspresiju timusnog stromalnog limfopoetina u keratinocitima, što ima pozitivne efekte na inflamaciju u okviru AD (1, 55).

Bakteriofagi

Upotreba personalizovanih koktela faga može predstavljati alternativu, a u nekim slučajevima i dopunu antibiotskim u borbi sa bakterijskim infekcijama izazvanim sojevima otpornim na više lekova, što je pokazano na infekcijama *S. aureus*, *Mycobacterium chelonae* i redukciji inflamacije izazvane *C. acnes* kod akni (1).

Probiotici i prebiotici

Probiotici (živi mikroorganizmi) i prebiotici (jedenjenja koja podstiču rast i aktivnost mikroba) ispitivani su kao potencijalni agensi u terapiji različitih formi ekcema i akni (1, 40), ali nisu još uvek našli svoje standardno mesto u terapijskom algoritmu.

Osovina creva-koža i transplantacija fekalne mikrobiote

Studije na miševima su pokazale da potencijalno postoji dvosmerna veza između crevnog mikrobioma i kože, koja se naziva „osa creva-koža“. S jedne strane, modulacija crevnog mikrobioma probioticima kod miševa može dovesti do promene u fiziologiji krzna i kože. Takođe, miševi na određenoj vrsti ishrane (zapadnjačkoj ili bogatoj mastima) imali su intenzivnije inflamacije kože, slične psorijazi posredovane interleukinima IL-23 i IL-27 (40). Iako se spekulise da proizvodi crevnih mikroba utiču na

kožu, trenutno nema direktnih dokaza za postojanje ovakve interakcije kod ljudi.

Transplantacija fekalne mikrobiote, procedura pre-nosa fekalne mikrobiote zdravog donora (testirane na odsustvo patogena) na primaoca, predstavlja etabliranu opciju za lečenje rekurentne infekcije *C. difficile* u crevima, a postoje i podaci o efikasnosti u drugim indikacijama, uključujući i AD (40).

Zaključak

Koža čoveka ima površinu od oko 2 m², ali stvarna površina epitela kože, u koju ulaze i izvodni kanali žlezda i epitel folikula dlake, iznosi blizu 25 m² i to je mesto kolonizacije vrlo raznovrsnim mikroorganizmima. Zahvaljujući svojoj topografskoj organizaciji sa zonama koje imaju različite mikroklimatske uslove, na koži postoje različite „niše“ koje održavaju dinamičku ekološku ravnotežu sa domaćinom. Raznovrsnost mikroorganizama, njihova prostorna organizacija i odnos sa ćelijama domaćina na više načina promovišu zdravlje. S druge strane, postoje brojni dokazi da je stanje narušene ravnoteže mikrobioma – disbioza, uključeno u patogenezu različitih kožnih oboljenja, ali i da modulacija mikrobiote i vraćanje ravnoteže može postati značajno terapijsko sredstvo. Na putu stvaranja novih terapijskih mogućnosti postoje brojni izazovi, kao što su standardizacija metoda detekcije, dublje razumevanje mehanizama interakcije mikrobiote i domaćina, kao i procena dugoročne bezbednosti. Ipak, očekuje se da će u bliskoj budućnosti personalizovana mikrobna terapija, zasnovana na mikrobiomskom otisku pojedinca, naći svoju kliničku primenu u dermatologiji.

Literatura

- Chen Y, Yao Z, Ruan Z, Wei G, Zheng W, Li X. The role and prospects of skin microbiota in dermatosis. *Ther Adv Infect Dis*. 2025; 12:20499361251333562.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(7402):207-14.
- Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science*. 2022; 376(6596):940-5.
- Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol*. 2013; 21(12):660-8.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9(4):244-53.
- Zhang XE, Zheng P, Ye SZ, Ma X, Liu E, Pang YB, et al. Microbiome: Role in inflammatory skin diseases. *J Inflamm Res*. 2024; 17:1057-82.
- Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014; 346(6212):954-9.
- Mennitti C, Calvanese M, Gentile A, Vastola A, Romano P, Ingenito L, et al. Skin microbiome overview: how physical activity influences bacteria. *Microorganisms*. 2025; 13(4):868.
- Kuehnast T, Kumpitsch C, Mohammadzadeh R, Weichhart T, Moissl-Eichinger C, Heine H. Exploring the human archaeome: its relevance for health and disease, and its complex interplay with the human immune system. *FEBS J*. 2025; 292(6):1316-29.
- Grice EA. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res*. 2015; 25(10):1514-20.
- 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):1190-2.
- Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, Zheng Q, Hodgkinson BP, SanMiguel AJ, et al. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mBio*. 2015; 6(5):e01578-15.
- Umbach AK, Stegelmeier AA, Neufeld JD. Archaea are rare and uncommon members of the mammalian skin microbiome. *mSystems*. 2021; 6(4):e0064221.
- Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, et al. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by *Propionibacterium acnes* strains associated with healthy and acne skin. *J Invest Dermatol*. 2018; 138(2):316-24.
- Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013; 498(7454):367-70.
- Anesti V, Vohra J, Goonetilleka S, McDonald IR, Sträubler B, Stackebrandt E, et al. Molecular detection and isolation of facultatively methylotrophic bacteria, including *Methylobacterium podarium* sp. nov., from the human foot microflora. *Environ Microbiol*. 2004; 6(8):820-30.
- Lange-Asschenfeldt B, Marenbach D, Lang C, Patzelt A, Ulrich M, Maltusch A, et al. Distribution of bacteria in the epidermal layers and hair follicles of the human skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011; 24(6):305-11.
- Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017; 23(3):314-26.
- MacGibeny MA, Adjei S, Pyle H, Bunick CG, Ghannoum M, Grada A, et al. The human skin microbiome in health. *J Am Acad Dermatol*. 2025; 93(2):329-36.
- Schneider AM, Nolan ZT, Banerjee K, Paine AR, Cong Z, Gettle SL, et al. Evolution of the facial skin microbiome during puberty in normal and acne skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37(1):166-75.
- Park J, Schwardt NH, Jo JH, Zhang Z, Pillai V, Phang S, et al. Shifts in the skin bacterial and fungal communities of healthy children transitioning through puberty. *J Invest Dermatol*. 2022; 142(1):212-9.
- Kim HJ, Kim JJ, Myeong NR, Kim T, Kim D, An S, et al. Segregation of age-related skin microbiome characteristics by functionality. *Sci Rep*. 2019; 9(1):16748.
- Moitinho-Silva L, Degenhardt F, Rodriguez E, Emmert H, Juzenas S, Möbus L, et al. Host genetic factors related to innate immunity, environmental sensing and cellular functions are associated with human skin microbiota. *Nat Commun*. 2022; 13(1):6204.
- Oh J, Freeman AF; NISC Comparative Sequencing Program; Park M, Sokolic R, Candotti F, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res*. 2013; 23(12):2103-14.
- Govender P, Ghai M. Population-specific differences in the human microbiome: factors defining the diversity. *Gene*. 2025; 933:148923.
- O'Sullivan JN, Rea MC, O'Connor PM, Hill C, Ross RP. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiol Ecol*. 2019; 95(2):fzy241.
- Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, Dorschner RA, Lai Y, MacLeod DT, et al. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol*. 2010; 130(1):192-200.
- Bitschar K, Sauer B, Focken J, Dehmer H, Moos S, Konnerth M, et al. Lugdunin amplifies innate immune responses in the skin in synergy with host- and microbiota-derived factors. *Nat Commun*. 2019; 10(1):2730.
- Kong HH, Segre JA. Cultivating fungal research. *Science*. 2020; 368(6489):365-6.
- Li H, Goh BN, Teh WK, Jiang Z, Goh JPZ, Goh A, et al. Skin

- commensal *Malassezia globosa* secreted protease attenuates *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *J Invest Dermatol.* 2018; 138(5):1137-45.
31. Uberoi A, Bartow-McKenney C, Zheng Q, Flowers L, Campbell A, Knight SAB, et al. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Host Microbe.* 2021; 29(8):1235-48.e8.
32. Zheng Y, Hunt RL, Villaruz AE, Fisher EL, Liu R, Liu Q, et al. Commensal *Staphylococcus epidermidis* contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides. *Cell Host Microbe.* 2022; 30(3):301-13.e9.
33. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003; 121(2):345-53.
34. Costa FG, Horswill AR. Overcoming pH defenses on the skin to establish infections. *PLoS Pathog.* 2022; 18(5):e1010512.
35. Puhvel SM, Reisner RM, Amirian DA. Quantification of bacteria in isolated pilosebaceous follicles in normal skin. *J Invest Dermatol.* 1975; 65(6):525-31.
36. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(4):985-94.
37. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017; 9(378):eaah4680.
38. Coates M, Blanchard S, MacLeod AS. Innate antimicrobial immunity in the skin: a protective barrier against bacteria, viruses, and fungi. *PLoS Pathog.* 2018; 14(12):e1007353.
39. Scharschmidt TC, Vasquez KS, Truong HA, Gearty SV, Pauli ML, Nosbaum A, et al. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity.* 2015; 43(5):1011-21.
40. MacGibeny MA, Adjei S, Pyle H, Bunick CG, Ghannoum M, Grada A, et al. The skin microbiome in dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2025; 93(2):339-48.
41. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2010; 163(1):12-26.
42. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, Jeanmougin M, Olah P, Skoog T, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun.* 2019; 10(1):4703.
43. Olejniczak-Staruch I, Ciężńska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8):3998.
44. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):606-15.
45. Riverain-Gillet É, Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, Duchatelet S, Delage M, et al. The surface microbiome of clinically unaffected skinfolds in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional culture-based and 16S rRNA gene amplicon sequencing study in 60 patients. *J Invest Dermatol.* 2020; 140(9):1847-55.e6.
46. Soto-Moreno A, Haselgruber-de Francisco S, León-Pérez J, García-Moronta C, Cuenca Barrales C, Arias-Santiago S, et al. The microbiome in hidradenitis suppurativa tunnels: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2025; 64(10):1802-12.
47. Cavallo I, Sivori F, Truglio M, De Maio F, Lucantoni F, Cardinali G, et al. Skin dysbiosis and *Cutibacterium acnes* biofilm in inflammatory acne lesions of adolescents. *Sci Rep.* 2022; 12(1):21104.
48. Park T, Kim HJ, Myeong NR, Lee HG, Kwack I, Lee J, et al. Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2017; 26(9):835-8.
49. Tao R, Li R, Wang R. Skin microbiome alterations in seborrheic dermatitis and dandruff: a systematic review. *Exp Dermatol.* 2021; 30(10):1546-53.
50. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the microbiome: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021; 11(1):1-12.
51. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020; 95(2):187-93.
52. Cha J, Kim TG, Ryu JH. Conversation between skin microbiota and the host: from early life to adulthood. *Exp Mol Med.* 2025; 57(4):703-13.
53. Kuriakose BB. Beyond skin deep: exploring the complex molecular mechanisms and holistic management strategies of vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2025; 317(1):685.
54. Wang Y, Wu H, Yan C, Huang R, Li K, Du Y, et al. Alterations of the microbiome across body sites in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2024; 33(12):1345-57.
55. Qiu Z, Zhu Z, Liu X, Chen B, Yin H, Gu C, et al. A dysregulated sebum-microbial metabolite-IL-33 axis initiates skin inflammation in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2022; 219(10):e20212397.