

MIKROBIOM I KOŽNE BOLESTI

UVOD

Mikrobiom je skupina simbiotskih komenzalnih i patogenih mikroorganizama. Međusobnim interakcijama bitno utječu na zdravlje pojedinca. Inicijalno termin mikrobiom opisuje genom unutar mikroba koji igraju ulogu u zdravlju čovjeka doprinoseći promjenama u specifičnim funkcijama organa. Razlikuje se od mikrobiote koja predstavlja ukupan broj mikroba koji žive u određenom okruženju.

Mikrobiom djeluje kao organ i ima integralnu ulogu u regulaciji funkcioniranja cjelokupnog organizma. Djeluje lokalno na pojedine organe ali i mijenja funkcije udaljenih organa kao što su jetra, srce i središnji živčani sustav. Mikrobiom stupa u interakciju s mikrobiotom unutar organizma. Glasnik u komuniciranju između mikrobiote i stanica domaćina su mikrobijalni metaboliti. Mikrobiota može reagirati i na stimulaciju čimbenika okoliša izmjenjenom metilacijom DNA i modifikacija histona što može imati dugoročne učinke na fiziologiju domaćina.

Grice i Segre prvi su znanstvenici koji su promatrali mikrobiom kao naš drugi genom. Pokazali su da ljudski mikrobiom ima manje značajne intrapersonalne varijacije unatoč širokoj raznolikosti između pojedinih organa. U pet glavnih sustava istraživanja mikrobioma uključili su dišne puteve, kožu, usnu šupljinu, gastrointestinalni (GI) trakt i rodnicu.

GI trakt sadrži većinu mikroba koji se nalaze u ljudskom tijelu i igra ključnu imunološku ulogu. Epitelne stanice lumena djeluju poput stražara i prenose informacije imunološkim stanicama. S druge strane, mikrobni metaboliti kao što su folati, indoli, žučne kiseline, trimetilamin-N-oksid i kratkolančane masne kiseline (SCFA) utječu na metabolizam vezivanjem na membranske ili nuklearne receptore. Stoga je uravnotežena mikrobna zajednica u crijevima od iznimne važnosti za održavanje zdravlja i imunoloških funkcija.

Nedavna otkrića ukazuju na interakciju između crijevnog mikrobioma i kože poznatu kao os crijevo-koža. Koncept osi crijevo-mozak-koža koji su uveli Arck i suradnici 2016. godine pretpostavlja da prekomjerni zajednički signali i stanični protagonisti, složena inervacija kože i crijeva, te istaknutost neurogene upale doprinose nastanku određenih gastrointestinalnih i kožnih bolesti. Neravnoteža crijevne mikrobiote se, od bolesti kože, povezuje sa atopijskim dermatitisom, aknama, psorijazom i urtikarijom.

Četiri dominantna soja koje se nalaze u crijevnoj mikrobioti su **Firmicutes**, **Bacteroidetes**, Proteobacteria i Actinobacteria. Oni čine 93 5% izoliranog ljudskog fekalnog materijala a sastav odražava njihova fiziološka svojstva u određenoj regiji. Stoga one posjeduju jedinstvene karakteristike u kontekstu upalnih bolesti kože.

Acne vulgaris

Akne su česta bolest žlijezda lojnica koja se manifestira na licu, prsima i leđima. Imaju značajan utjecaj na izgled, samopouzdanje i kvalitetu života pacijenta. Klinički se očituju kao neupalni komedoni ili upalne promjene: papule, pustule i noduli. Patogeneza akni uključuje povećano lučenje loja potaknuto unutarnjim i vanjskim čimbenicima; hiperkeratinizaciju i stvaranje keratinskih čepova, disbiozu kožnog mikrobioma koji zajedno dovode do nastanka komedona i potom do upalnih promjena. Gastrointestinalna disfunkcija i emocionalni stres značajno doprinose nastanku akne.

Iako je uloga kožnog mikrobioma u aknama razjašnjena, uloga crijevnog mikrobioma u patofiziologiji ove upalne bolesti pilosebacealne jedinice nije sustavno proučavana. Četiri znanstvena rada istražila su odnos između crijevnog mikrobioma i akni otkrivajući značajne razlike između zdravih kontrola i mikrobioma pacijenata s aknama.

Deng je 2018. godine utvrdio da pacijenti s aknama imaju smanjenu količinu *Firmicutesa* i povećanu količinu *Bacteroidesa*. Zapadnjačku prehranu karakterizira povećana konzumacija hrane s visokim glikemijskim indeksom, crvenog mesa, mliječnih proizvoda i bjelancevina iz jaja. Takva prehrana potiče sebogenezu stvarajući optimalno okruženje za razvoj *P. acnes* i drugih mikroorganizama što rezultira pojavom akni.

Firmicutes je uključen u proizvodnju masti. Povišene razine soja *Firmicutes* prisutne su u pretilih osoba koje imaju malu incidenciju akne.

Yan i sur. u 2017. objavili su rezultate istraživanja u kojem su uočili smanjenje *Actinobacteria* i povećanu razinu *Proteobacteria* u pacijenata s umjerenim i teškim aknama. Također su opazili da su snižene vrijednosti *Bifidobacterium*, *Butyrocicoccus*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus* i *Allobaculum*. Soj *Proteobacteria* uključuje brojne patogene bakterije kao što su *E. coli*, *Salmonella* i *Vibrio cholerae*. Prekomjerni rast proteobakterija koji proizlazi iz nemogućnosti domaćina da zadrži komenzalne proteobakterije u manjem udjelu i smanjene otpornosti mikrobne zajednice na kolonizaciju može dodatno pogodovati nastanku upale. Dolazi do prekomjernog rasta patogenih bakterija u probavnom sustavu, stimulacije citokina i nastanka gastrointestinalne disfunkcije. Snižene razine *Actinobacteria* dovode do disbioze i povećane propusnosti crijeva.

Lactobacillus i *Bifidobacterium* najčešće su proučavane vrste probiotika. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* djeluju na regulatorne dendritičke stanice i T stanice što rezultira smanjenom aktivacijom B i T pomoćnih stanica i supresijom proizvodnje citokina. Smanjenje navedenih bakterija izravno utječe na funkciju crijeвне epitelne barijere.

Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis (AD) je kronična recidivirajuća bolest koju obilježava pojava ekcema, i često je prva manifestacija atopijskog marša. Klinička slika AD varira od akutnog (mjehuri), subakutnog do kroničnog oblika (zadebljanje kože). Klinička obilježja AD se mogu svrstati u 7 glavnih kategorija kao što su upala, infekcija, iritacija, svrbež, suha koža, imunološki utjecaj i komorbidna stanja (alergijski rinitis, konjunktivitis, astma, gastrointestinalne tegobe).

Prilikom proučavanja AD nemoguće se usredotočiti samo na kožu obzirom na čvrstu povezanost s drugim organima poput crijeva i pluća. Stimulacijski antigeni koji prelaze ove barijere mogu dovesti do promijenjene imunološke stimulacije. Rezultati nedavno objavljenih istraživanja pokazuju da je crijevna mikrobiota, odnosno disbioza usko povezana s AD-om. Postalo je sve očitiije da crijevna mikrobiota igra vitalnu ulogu u regulaciji urođenog i stečenog imuniteta i razvoju alergijskih bolesti.

Smanjeni intenzitet i raznolikost mikroba dovode do abnormalnog imunološkog sazrijevanja u ranom djetinjstvu. Niža raznolikost mikrobiote mogla bi biti povezana s ograničenim bakterijskim prometom što rezultira nedovoljnom proizvodnjom T pomoćničkih stanica (Th) 1 i nemogućnosti suzbijanja odgovora Th2. Prebacivanje imunološke stimulacije na izraženi Th2-fenotip glavni je mehanizam za nastanak alergijskih reakcija.

Istraživanja pokazuju povećanu brojnost *Bacteroides spp.* u osoba s AD a povezana je i s alergijama na hranu ali i sa drugim atopijskim manifestacijama. Povišene razine *Bacteroidesa* u atopiji dovode do kontinuirane proizvodnje lipopolisaharida (LPS), glavnog sastojka gram-negativne stanične stijenke, u crijevima što pokreće povećanu propusnost crijeva i upalni odgovor.

Bifidobacterium spp. smatra se korisnim za ljudsko zdravlje zbog njihovog utjecaja na proizvodnju vitamina, stimulaciju imunološkog sustava, inhibiciju potencijalno patogenih bakterija i poboljšanje probave sastojaka iz hrane. Istraživanja pokazuju smanjenu količinu *Bifidobacteria* kod pacijenata s AD-om u usporedbi s kontrolnom skupinom.

U AD pacijenata je opažena povećana brojnost *E. coli*. Smatra se da LPS koji potječe od *E. coli* može igrati ulogu u regulaciji imunološkog sustava kroz stanice crijevnog epitela. Lee i sur. 2018. godine pronašli su pozitivnu povezanost između brojnosti *E. coli* i postotka eozinofila u krvi koji igraju ključnu ulogu u razvoju AD-a i regulaciji imunološke homeostaze mikrobiote u crijevima.

Psorijaza

Psorijaza je kronična upalna bolest kože koju karakterizira crvenilo i ljuštenje koje može biti lokalizirano (vlasište, laktovi) ili difuzno (po cijelom tijelu). Psorijaza se smatra sistemskom bolešću povezanom s metaboličkim sindromom u kojem se isprepliću simptomi inzulinske rezistencije, šećerne bolesti i kardiovaskularne tegobe.

Javlja se u 2-4% svjetske populacije i ovisi kako o genetskim tako i o epigenetskim čimbenicima. U epigenetiku psorijaze uz fokalne infekcije (ORL, stomatološki fokusi), ubrajamo prehranu i stime povezani crijevni mikrobiom i stil života (pušenje, alkohol, stres, količina sna).

Studije su otkrile zanimljive i važne promjene u crijevnom mikrobiomu za koje se smatra da su dovele do patogeneze psorijaze.

Firmicutes je opažen kao najzastupljeniji soj kod psorijaze i psorijatičnog artritisa.

Povišene razine *Firmicutesa* dovode do poremećaja omjera *Firmicutes* i *Bacteroidetes*. Ova neravnoteža utječe na metabolizam ugljikohidrata i mijenja proizvodnju masnih kiselina srednjeg i kratkog lanca (SCFA) što rezultira povećanom proizvodnjom acetata i smanjenom proizvodnjom butirata usljed čega dolazi do kronične upale i oštećenja barijere crijevnog epitela i do promjene imunološkog odgovora na lokalnoj i na sistematskoj razini.

Postoji pretpostavka da je *Faecalibacterium prausnitzii* uzročno povezana s indukcijom psorijaze. Istraživanja su pokazala da je smanjenje *F. prausnitzii* povezano sa sistemskom upalom u koži i crijevima obzirom da *F. prausnitzii* izlučuje protuupalne molekule koje moduliraju imunološki sustav.

Akkermansia je identificirana kao bakterija povezana s mukolitičkom sluznicom kod zdravih ispitanika. Brojnost *A. muciniphila* značajno je smanjena kod bolesnika s kroničnim upalnim bolestima uključujući pretilost i Crohnovu bolest. Ova bakterija pretvara mucin u SCFA uključujući acetat i propionat čime aktivira epitelne stanice pojedinca za proizvodnju antimikrobnih peptida kao što su defenzini i C-tip lektin koji igraju ključnu ulogu u homeostazi.

Kronična urtikarija

Urtikarija je čest razlog dolaska pacijenata u dermatološke ordinacije. Klinički ju obilježava pojava urtikarijelnog egzantema i/ili angioedema. Od 20% pojedinaca koji razviju akutnu urtikariju, 0-1% će razviti kronične simptome a većina njih se pretvara u kroničnu spontanu urtikariju (CSU). Kronična urtikarija (CU) se definira kao prisutnost ponavljajućih urtikarijelnih egzantema koji traju duže od šest tjedana. Ona se dijeli na kroničnu spontanu urtikariju i kroničnu provociranu ili fizikalnu urtikariju. Patogeneza kronične urtikarije uključuje neravnotežu imuniteta, upalne procese i koagulaciju. U kroničnoj urtikariji kada antigen uđe u tijelo, veže se na IgE receptor koji se nalazi na mastocitima i stimulira bazofile u koži što izaziva degranulaciju mastocita. Kada se isti antigen pojavi po drugi put, antitijela IgE koja su već bila prisutna na mastocitima i bazofilima odmah se vežu za antigen i izazivaju bržu alergijsku reakciju. CU može biti uzrokovana autoimunim procesima. Odnos crijevnog mikrobioma i kronične urtikarije je intenzivno istraživan posljednjih nekoliko godina. Većina autora smatra da su imunološke promjene u CU uključene u disbiozu mikrobioma. Dokazana je značajna razlika u mikrobiomu pacijenata s CU i CSU u odnosu na zdrave pojedince. *Enterobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Bifidobacteriales* bi mogli biti markeri upalnih bolesti. Sva istraživanja su pokazala povećano prisustvo *Enterobacteria* u CU. Istraživanje koje su proveli Lu i sur. iz 2019. godine pokazale su smanjenje broja soja *Bacteroidetes* i povećanje soja

Proteobacteria. Istraživanje koje su proveli Polkowska-Pruszyńska 2020. godine na pacijentima s atopijskim dermatitisom pokazalo je da *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, rod *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* pokazuju značajnu prevenciju alergijskih i upalnih bolesti.

Mehanizmi zaštitnog djelovanja ovih protuupalnih bakterija kod kronične urtikarije mogu biti uzrokovani indukcijom regulatornih T stanica. Sastav crijevnog mikrobioma utječe na smanjenje razine pH, modulira integritet epitelne barijere i regulira izlučivanje sluzi što utječe na funkciju i ekspresiju čvrstih veza proteina.

ZAKLJUČAK

Crijevni mikrobiom kod upalnih bolesti kože uključujući atopijski dermatitis, akne vulgaris, psorijazu i kroničnu urtikariju pokazuje promjene i neravnotežu. Ipak, uloga specifičnog mikrobioma kao markera upale kože zahtijeva daljnja istraživanja. *Bifidobakterije* su povezane sa smanjenjem svih upalnih poremećaja opisanih u literaturi dok se povećanje *E. coli* i *Proteobacteria* uočava u kontekstu upalnih kožnih poremećaja. Uloga *Bacteroidetes* i *Firmicutes* ostaje nedovoljno istražena te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se njihova uloga u cijelosti razjasnila.

REFERENCE:

1. Murillo N, Raoult D. Skin microbiota: overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea. *Future Microbiol* 2013;8:209-22.
2. Van der Meulen TA, Harmsen H, Bootsma H, et al. The microbiome-systemic diseases connection. *Oral Dis* 2016;22:719-34. 8. Qin Y, Wade PA. Crosstalk between the microbiome and epigenome: messages from bugs. *J Biochem* 2018;163:105-12.
3. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012;13:151-70.
4. Arck P, Handjiski B, Hagen E, et al. Is there a 'gut-brain-skin axis'? *Exp Dermatol* 2010;19:401-5.
5. Deng Y, Wang H, Zhou J, et al. Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol* 2018;98:783-90.
6. Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, et al. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol* 2018;45:1166-71.
7. Rainer BM, Thompson KG, Antonescu C, et al. Impact of lifestyle and demographics on the gut microbiota of acne patients and the response to minocycline. *J Dermatolog Treat* 2020:1-2.
8. Kingkaw A, Nakphaichit M, Suratannon N, et al. Analysis of the infant gut microbiome reveals metabolic functional roles associated with healthy infants and infants with atopic dermatitis using metaproteomics. *Peer J* 2020;8:e9988.

9. Mahdavinia M, Rasmussen HE, Botha M, et al. Effects of diet on the childhood gut microbiome and its implications for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1636-7.e5.
10. Oh S, Yap GC, Hong P-Y, et al. Immune-modulatory genomic properties differentiate gut microbiota of infants with and without eczema. *PLoS ONE* 2017;12:1-16.
11. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep* 2018;8:3812.
12. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2019;181:1287-95.
13. Shapiro J, Cohen NA, Shalev V, et al. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol* 2019;46:595-603.
14. Tan L, Zhao S, Zhu W, et al. The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol* 2018;27:144-9.
15. Lu T, Chen Y, Guo Y, et al. Altered Gut Microbiota Diversity and Composition in Chronic Urticaria. *Dis Markers* 2019;2019:6417471.
16. Nabizadeh E, Jazani NH, Bagheri M, Shahabi S. Association of altered gut microbiota composition with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:48-53.
17. Rezazadeh A, Shahabi S, Bagheri M, et al. The protective effect of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* as the gut microbiota members against chronic urticaria. *Int Immunopharmacol* 2018;59:168-73.
18. Wang D, Guo S, He H, et al. Gut Microbiome and Serum Metabolome Analyses Identify Unsaturated Fatty Acids and Butanoate Metabolism Induced by Gut Microbiota in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:24.