

MICROBIOTA ȘI MICROBIOMUL PIELII

THE SKIN'S MICROBIOTA AND MICROBIOME

SFÂRÂIALĂ LUCULESCU MIRELA*, COMAN GABRIELA*, ALECU MIHAIL**,**

Rezumat

Pielea este cel mai mare organ și prima linie de apărare împotriva elementelor nocive ale mediului extern, prin multitudinea de funcții ale sistemului imun, prin caracteristicile structurale, dar și prin prezența comunităților de microorganisme rezidente. În ultimii ani s-au cercetat intens aceste colonii microbiene, s-au pus în lumină legăturile cu gazda și rolurile pe care le joacă în funcțiile sistemului imun și s-a demonstrat impactul dismicrobismului asupra organismului uman. În acest articol vom prezenta date despre microbiota pielii, dar și descoperiri recente ale interacțiunii dintre comunitățile microbiene ale pielii și imunitatea gazdei.

Cuvinte cheie: microbiota, microbiom, piele.

Intrat în redacție: 10.01.2017
Acceptat: 16.02.2017

Summary

The skin is the largest organ and the first line of defense against harmful elements of the external environment through the many functions of the immune system, through its structural characteristics, but also by the presence of large communities of resident microorganisms. In recent years, these microbial colonies were extensively researched and this revealed their ties with the host, the roles that these microbes play related with the immune system and the impact that dysbiosis has on the human body. This article presents data about the skin microbiota and recent discoveries of the interaction between skin microbial communities and host immunity.

Key words: microbiota, microbiome, skin.

Received: 10.01.2017
Accepted: 16.02.2017

Introducere

Pielea reprezintă cel mai expus organ și deci, una dintre funcțiile sale principale este aceea de barieră față de mediul extern, atât fizică, chimică, cât și din punct de vedere imunologic. Cu o suprafață de aproximativ 1.8 m², pielea este un ecosistem ce găzduiește o multitudine de microorganisme [1]. Acestea sunt de obicei non-patogene, comensale sau mutualistice, rezidente în condiții optime la nivel cutanat și poartă numele de microbiota comensala a pielii, microbiotă care, conform unor ipoteze recente, se pare că ar modifica imunitatea, influențând starea de sănătate a pielii, împiedicând patogeni

Introduction

The skin is the most exposed organ and therefore one of its main functions is that of barrier to the external environment, both physical and chemical, but also immunological. With an area of approximately 1.8 m², the skin is an ecosystem that hosts a variety of microorganisms [1]. These are usually non-pathogenic, commensal or mutualistic, resident in the skin in optimal conditions. They are called the commensal microbiota of the skin, which according to some recent hypotheses seem to alter the immunity, affecting the health of the skin, preventing transitional pathogens to

* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale Dr. Victor Babeș, București.
„Victor Babeș” Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases Bucharest, Romania.
** Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină, București.
Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine, Bucharest.

tranzitorii în a coloniza sau infecta pielea, ducând la diverse afecțiuni cutanate [2]. În condiții ideale, existența microbiotei oferă gazdei o stare de homeostazie prin dialogul permanent dintre aceasta și sistemul imun al gazdei, fie el înăscut sau adaptativ.

Acest articol dorește a fi o trecere în revistă vis-a-vis de ceea ce se știe la momentul actual despre microbiota pielii, caracteristicile sale, dar și rolul în sănătatea sau patologia cutanată.

Scurt istoric și definiții

Începând cu anii 1950, controversatul dermatolog Kligman face primele cercetări referitoare la microorganismele cutanate, prin tehnici de culturi celulare [3], pentru ca abia în anul 2000, laureatul premiului Nobel, Joshua Lederberg să folosească termenul de „microbiom uman” pentru a descrie genomul colectiv al microorganismelor indigene ce colonizează întreg organismul [4,5]. Astfel, *microbiomul cutanat*, înseamnă genomul colectiv al microorganismelor prezente pe piele.

Microbiota reprezintă orice microorganism prezent atât la nivel cutanat, cât și la nivel digestiv și respirator [6]. La momentul actual se cunosc doar 200 microorganisme, cu adevărat patogene, restul sunt considerate a fi comensale sau facultativ patogene [7].

Microorganismele rezidente reprezintă un grup relativ fix, care se găsesc de rutină la nivel cutanat și care reapar după o eventuală perturbare; acestea sunt considerate comensale, relativ inofensive. Microorganismele tranzitorii iau naștere datorită unor perturbări ale mediului și pot persista câteva ore sau zile. Ambele tipuri, în condiții normale, nu prezintă un potențial patogen [8, 9].

Tehnici de studiere a microbiomului

Microscopul optic a ajutat cercetătorii să evedențieze primele microorganisme și de asemenea în anii ce au urmat, să stabilească legături între acești germeni și bolile existente la momentul respectiv. Începând cu anii 1980, anumiți germeni au putut fi cultivați în laborator, colorați prin tehnici simple și observați la microscopul optic. Ulterior, în anii 1900, germenii ce nu puteau fi cultivați (majoritatea) au putut fi

colonize or infect the skin, causing various skin disorders [2]. Under ideal conditions, the existence of host microbiota offers a state of homeostasis, through the on going dialogue between it and the host immune system, either innate or adaptive.

This article aims to be a review regarding what is currently known about the skin microbiota, its features, and its role in health or pathology.

Brief history and definitions

Since the late 1950s, the controversial dermatologist Kligman, makes the first research on the skin microorganisms, using cell culture techniques [3], and only in the year 2000, the Nobel laureate, Joshua Lederberg uses the term „human microbiome” to describe the collective genome of indigenous microorganisms that colonize the whole body [4,5]. Thus, the skin microbiome means the collective genome of the microorganisms present on the skin.

The microbiota refers to any microorganism present both in/on the skin and in the respiratory and digestive tract [6]. Currently, there are only about 200 true pathogenic microorganisms that are known, the rest are considered to be commensal or facultative pathogenic [7].

Resident microorganisms represents a relatively fixed group, which are found in/on the skin and reappear after any disturbance; they are considered commensal and are relatively harmless. Transient microorganisms occur due to environmental disturbances and may persist for several hours or days. Both type of germs are not pathological in normal conditions [8, 9].

Research techniques of the microbiome

The optical microscope helped highlight the first organisms and, also in the years that followed, to establish links between these germs and the diseases existing at that time. Since the 1980s, certain bacteria could be cultured in the laboratory, colored by simple techniques and observed at the optical microscope. Later, in the 1900s, the germs that could not be grown (as most are) were investigated by DNA- sequencing, which opened the modern era of discoveries of

cercetați prin tehnici de secvențializare a ADN-ului, fapt ce a deschis era modernă a descoperirilor noilor specii de microorganisme și mării diversități dintre indivizii aceleși specii.

Aceste tehnici de secvențializare nu pot observa dinamica germenilor în raport cu gazda sau în raport cu alți germeni, nu pot diferenția germenii morți de cei vii, deci nu pot observa ce fac aceștia în mediul în care se găsesc, deoarece chiar și în aceeași specie ei au gene diferite și deci procese metabolice diferite [10].

În cazul pielii, tehnicile de secvențializare ADN au evidențiat diversitatea microbilor rezidenți pe sau în piele și s-a descris ecologia corpului uman cu termenul de „biom”, iar comunitățile microbiene rezidente s-au denumit „microbiomul uman”. În 2007 National Institute of Health a lansat Human Microbiome Project (HMP) folosind tehnici de metagenomică, cu scopul de a supraveghea și caracteriza microbii cutanați în funcție de zonele corpului, proiect încheiat în 2012 cu descoperirea faptului că, arii cutanate diferite se diferențiază prin caracteristici precum, umiditate, pH, cantitatea de sebum, expunerea la mediul extern, hrănind comunități distincte de microbi [11]. HMP a evidențiat comunități neuniforme, rezidente în diverse zone ale corpului, de o mare complexitate, cu necesități diferite [12].

Meta/Ecogenomica reprezintă o tehnică prin care se pot studia funcțiile biologice ale unei întregi comunități, prin prelevarea materialului genetic din mediu și nu prin clonarea unui singur germen, oferindu-se astfel informații importante despre biodiversitatea microbială și rolurile sale [13].

Structura pielii, rolurile sale și raporturile cu microorganismele cutanate

Structura și compoziția epidermului controlează microbiomul, prin arhitectura de tip „cărămidă și mortar” [14-16], prin existența glandelor sudoripare, sebacee și foliculilor piloși.

Glandele sudoripare ecrine au rol de termoreglare, acidifiere a pielii și secreție de peptide antimicrobiene (cathelicidine și β -defensine). Densitatea glandelor ecrine are impact asupra colonizării microbiene cutanate [17-18]. Glandele sudoripare apocrine, regăsite la nivel axilar, genital și perianal devin active la pubertate

new species of microorganisms and the great diversity of individuals in the same species.

DNA sequencing techniques can not see the dynamics of germs, their relation to other germs or the host and can not differentiate between dead or alive germs, so that we can see what they are actually doing, because even in the same species they own different genes and thus have different metabolic processes [10].

In the case of skin, DNA sequencing revealed the diversity of microbes residing on or in the skin and described the ecology of the human body with the term „biome”, and the resident microbial communities have been referred to as „human microbiome”. In 2007 National Institute of Health launched the Human Microbiome Project (HMP) used metagenomics, in order to monitor and characterize cutaneous microbes depending on body areas. The project ended in 2012 and found that different skin areas are distinguished by characteristics such as humidity, pH, quantity of sebum, exposure to the external environment, distinct communities of microbes [11]. HMP revealed uneven communities residing in various parts of the body, with a great complexity and different needs [12].

Meta / Ecogenomics is a technique that can study the biological functions of an entire community, by taking genetic material from the environment and not by a single clone, thus providing important information about microbial biodiversity and its roles [13].

Skin structure, roles and relationships with its microorganisms

The structure and composition of the epidermis controls the microbiome through its „brick and mortar” architecture [14-16], through the existence of sweat glands, sebaceous glands and hair follicles. Eccrine sweat glands act as thermoregulation, acidification of the skin and secretion of antimicrobial peptides (cathelicidins and β -defensins). Their density impacts the microbial colonization [17-18]. Apocrine sweat glands, found in the armpit, genital and perianal areas become active at puberty and secrete a mixture of proteins, lipids and sterols, which are odorless. Characteristic odor occurs through degradation of this secretion by the resident bacteria [19]. Sebaceous glands connected to the

și secretă o mixtură de protenine, lipide și steroli, fără miros. Mirosul caracteristic apare prin degradarea secreției de către bacteriile rezidente [19]. Glandele sebacee conectate la foliculul pilos secretă sebum pentru a lubrifia pielea și părul, adăpostind comunități microbiene capabile să supraviețuiască în mediul anoxic bogat în lipide, precum *Propionibacterium acnes* [20,21].

Pielea este colonizată de bacterii de la naștere, însă acest microbiom inițial nu este atât de diversificat în funcție de zonele corpului și este determinat de calea de naștere [22].

Diferențele anatomice și structurale de la nivelul corpului, cum am spus și mai devreme, determină tipurile de microorganisme rezidente și sunt doar o explicație parțială a diversității microbiomului pielii. O altă explicație ar fi legată de comportamentul individual, cum ar fi timpul de expunere versus timpul de ocluzie cutanată, cantitatea și tipul de detergenți utilizați, aplicarea de produse cosmetice, mediul de lucru și trai, etc. [23]. Această alianță gazdă-microbiotă poate fi perturbată de factori intrinseci și extrinseci, precum dieta, căldura, frig, folosirea de antibiotice, cu toate că unele remarci recente, precum cele ale lui Oh et al. susțin că microbiomul cutanat nu este influențat de factorii externi și rămâne stabil, într-un studiu pe 12 indivizi sănătoși urmăriți timp de 2 ani [35].

Pentru a înțelege flora microbială a pielii este esențial să se știe că, pielea are cea mai mare diversitate de variabile care îi influențează caracteristicile și o mare varietate de tipuri celulare poziționate strategic în lupta antimicrobială [23], dar și cea mai mare varietate de microorganisme în funcție de zone și starea de umiditate, uscăciune sau sebum. Cei mai frecvenți microbi întâlniți în zonele umede ale pielii sunt cei din speciile *Staphylococcus* și *Corynebacterium* [24,25]. Zonele sebacee au cea mai mică diversitate microbială, întâlnindu-se cel mai des, germeni din speciile *Propionibacterium*, în contrast cu zonele uscate la pielii, unde există cea mai mare diversitate microbială [23].

Microbiile comensale ai pielii se pot clasifica în rezidenți sau tranzitorii, până în prezent nefiind clar ce proporție din acești germeni trăiesc și se replică pe tegumentul uman și care sunt doar în trecere. Cele mai multe studii recente s-au concentrat pe speciile de bacterii, dar fără a

hair follicle secrete sebum to lubricate the skin and hair, harboring microbial communities able to survive in anoxic environment rich in lipids, such as *Propionibacterium acnes* [20-21].

The skin is colonized by bacteria from birth, but this initial microbiome is not so diversified towards different areas of the body and it is determined by the route of birth [22].

Anatomical and structural differences of the body, stated earlier, determine the type of resident microorganisms and can only partly explain the diversity of the skin microbiome. Another explanation could be related to individual behavior, such as the exposure time of the skin versus occlusion, the amount and type of commonly used detergents, cosmetics application, working and living environment, etc. [23]. This alliance may be disrupted by intrinsic and extrinsic factors, such as diet, heat, cold, use of antibiotics, although recent remarks, such as Oh et al. state that the skin microbiome is not affected by external factors, in a study conducted on 12 healthy adults followed for 2 years [35].

To understand the microbial flora of the skin is essential to know that the skin has the greatest diversity of variables that influence its characteristics and a wide variety of cell types strategically arranged in the anti-microbial fight, [23] but also the greatest variety of microorganisms according to different body areas and states of moisture, dryness, or sebum. Most commonly found microbes in moist areas of the skin are those of *Staphylococcus* species and *Corynebacterium* [24,25]. Sebaceous areas have the lowest diversity of microbes, with *Propionibacterium* species being the most abundant, in contrast to the dry areas of the skin where there is the greatest microbial diversity [23].

Commensal microbes of the skin can be divided into residents or transient, so far not clear what proportion of these germs live and replicate in/on the human skin and which are just in transition. Recent studies have focused on species of bacteria, but without ignoring the existence of fungi, viruses and parasites. *Malassezia* fungi and parasites of the species *Demodex* are found on normal skin most frequently than others; viruses are the least studied, perhaps because of the great diversity that they possess [26-31].

ignora existența fungilor, virusurilor și paraziților, astfel pe tegumentul normal se întâlnesc cel mai frecvent, fungi din specia *Malassezia* și paraziți *Demodex*; virusurile sunt cel mai puțin cercetate, poate datorită mării diversități [26-31].

Rezidentă sau tranzitorie, microbiota pielii variază cantitativ și calitativ de la un individ la altul, în funcție de vârstă, sex, zonă cutanată, sistem imun, umiditate, pH și temperatură [32,33,34].

Impactul microbiotei asupra sănătății cutanate

Conform lui *Grice et al.*, microbiota cutanată normală se poate împărți în: *Actinobacterii* (cei mai numeroși), *Bacteroidetes*, *Firmicutes* și *Proteobacteria* totalizând o populație de peste 1000 miliarde de bacterii. Cele mai comune genuri fiind: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* și *Staphylococcus* [36, 37,38].

În ce măsură acești germeni au impact asupra sănătății noastre, la nivel cutanat se cunosc puține, cele mai multe informații venind din sfera gastro-intestinală unde germenii comensali au rol în procesarea și absorbția nutrienților [39,40].

Ipotezele în ceea ce privește rolul microbiotei cutanate în imunitatea gazdei descriu 3 mecanisme: inhibarea directă a organismelor patogene (prin ocuparea spațiului și consumul nutrienților, producerea de peptide antimicrobiene, inhibarea formării de biofilm de către *S.aureus*), educarea și întărirea imunității adaptative (reglarea producerii locale de citokine, influențarea reglatorilor celulelor T din epiderm) și dezvoltarea imunității înăscute (producerea de AMP, scăderea inflamației, întărirea barierei epidermice) [41].

Conform studiilor recente, perturbarea microbiotei cutanate poate fi asociată cu afecțiuni, precum: acnee, psoriazis, dermatită atopică, eczemă, tinea versicolor, dermatită seboreică, rozacee, vitiligo, veruci vulgare, etc.

Staphylococcus epidermidis este unul dintre cei mai studiați membri ai microbiotei pielii, fără potențial dăunător major la pacienții imuno-competenți, având capacitatea de a secreta peptide cu rol antimicrobian, cum ar fi *serin protează Esp*, care inhibă biofilmul *S.auriu*, *phenol-soluble modulins* (PSMs), care modifică mem-

Resident or transient skin microbiota quantity and quality vary from individual to individual, depending on age, sex, area of skin, immune system, humidity, pH and temperature [32,33,34].

The impact of skin microbiota on health

According to *Grice et al.*, normal skin microbiota can be divided into: Actinobacteria (being the most numerous), Bacteroidetes, Firmicutes and Proteobacteria summing a population of over 1000 billion bacteria. The most common types are: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* and *Staphylococcus* [36, 37,38].

To what extent these germs have an impact on our cutaneous health, we know little. Most of the information is coming from the gastrointestinal tract, where commensal germs have a role in processing and absorption of nutrients [39,40].

Assumptions regarding the role of host immunity in the skin microbiota describe three mechanisms: direct inhibition of pathogenic organisms (by occupying space and nutrient intake, production of antimicrobial peptides, inhibiting biofilm formation by *S. aureus*), education and strengthening the adaptive immunity (adjusting the local production of cytokines, influencing T-cell regulators in the epidermis) and the development of the innate immunity (AMP production, decreasing inflammation, enhancing the epidermal barrier) [41]

According to recent studies, disrupting the skin microbiota may be associated with diseases, such as acne, psoriasis, atopic dermatitis, eczema, tinea versicolor, seborrheic dermatitis, rosacea, vitiligo, warts, etc.

Staphylococcus epidermidis is one of the most studied members of the skin microbiota without a major harm potential in immunocompetent patients. It has the ability to secrete antimicrobial peptides, such as *Esp* serine protease that inhibits *S.aureus* biofilm, phenol-soluble modulins (PSMs) that modifies the microbial membranes, resulting in the death of *Streptococcus pyogenes* [42,43,44]. *S. epidermidis* is also seized by keratinocytes through a TLR 2 (tool like receptor) and gives a boost to the host

branele microbiene, ducând la moartea *Streptococcus pyogenes* [42,43,44]. De asemenea *S. epidermidis* este sesizat de keratinocite printr-un receptor TLR2 și dă un boost imunității gazdei, prin creșterea expresiei peptidelor antimicrobiene de tip β -defensina 2 și 3. Acest fapt arată o relație de simbioză gazdă-microbiom, cu scopul amplificării semnalului imun [41,45]. Activarea TLR2 de către *S. epidermidis*, crește legăturile joncționale dintre keratinocite, cu scopul întăririi barierei cutanate, scade inflamația, reprezentând un aspect crucial al apărării gazdei [46,47].

Staphylococcus aureus a fost identificat ca germen rezident al pielii normale, însă este un patogen important când există o stare de supra-colonizare [49, 48].

Propionibacterium acnes reprezintă un alt membru al microbiotei pielii, intens studiat, cu dovezi științifice în ceea ce privește inhibarea creșterii *MRSA*, *Streptococcus pyogenes*, *S. epidermidis* și a *Corynebacterium* [50,45, 53].

Microbiota pielii modulează funcțiile celulelor T din piele prin capacitatea de a modifica mediul imun înăscut, în particular producerea de IL-2, dar și IL-17 [53] și astfel cel mai mare număr de celule imune din corp se regăsește în zonele colonizate de germenii comensali, în particular, pielea umană sănătoasă conține peste 20 miliarde de limfocite efector transformând-o în cel mai mare rezervor de celule T cu memorie [54].

Disbioza, adică un dezechilibru între germenii patogeni și cei protectori, există într-un număr mare de patologii cutanate și momentan nu se știe dacă disbioza pielii este determinată de modificări la nivelul microbiomului cutanat sau de alterarea barierei cutanate și a funcțiilor imune. Mulți germenii comensali considerați inofensivi, pot cauza infecții severe în caz de supresie imună, ca în cazul ulcerelor trenante la pacienții cu diabet sau la vârstnici [41]. În cazul dermatitei atopice, s-a demonstrat că puseele acute se asociază cu o scădere a diversității microbiotei pielii, datorită unei creșteri la 90% a speciilor de *Staphylococcus* [55,56].

Perspective

Există studii recente ce au confirmat importanța unei microbiote intestinale echilibrate, ce prin compoziția sa are impact asupra

immunity by increasing the expression of antimicrobial peptides, such as β -defensins 2 and 3. This indicates a symbiotic host-microbiome relationship having the purpose to amplify the immune signal [41,45]. TLR2 activation by *S. epidermidis*, increases junctional connections between keratinocytes, strengthening the skin barrier, decreasing inflammation, and represents a crucial aspect of the host defense system [46,47].

Staphylococcus aureus was identified as a resident germ of the normal skin, but it is an important pathogen when there is a state of over-colonization [49, 48].

Propionibacterium acnes is another member of the skin microbiota, which is intensively studied. There is a lot of scientific evidence regarding the inhibition of *MRSA*, *Streptococcus pyogenes*, *S. epidermidis* and *Corynebacterium* by this commensal germ of the normal skin [50,45, 53].

Skin microbiota, modulates T-cell functions in the skin, by their ability to alter the environment of the innate system, IL-2 and IL-17, in particular [53] and so the largest number of immune cells in the body are found in areas colonized by commensal germs. The healthy human skin contains over 20 billion effector lymphocytes transforming it into the largest reservoir of memory T-cells [54].

Dysbiosis, is an imbalance between pathogen and the protector germs, which exists in a large number of skin diseases. Currently it is not known if dysbiosis is caused by changes in the skin microbiome or alteration of the skin barrier and immune functions. Commensal germs considered harmless, can cause severe infections in cases of immune suppression, as it happens in patients with chronic ulcers with diabetes, or in the elderly [41]. In atopic dermatitis it has been shown that acute flares are associated with a decrease in the diversity of skin microbiota due to an increase of *Staphylococcus* species by 90% [55,56].

Perspectives

Recent studies have confirmed the importance of a balanced intestinal microbiota, that by its composition has an impact on clinical response to the anti-tumoral immunotherapy,

răspunsului clinic în fața imunoterapiei antitumorale, accentuând ideea păstrării unui echilibru la nivelul microbiotei rezidente intestinale [57,58].

Presupunem, că în viitorul apropiat, modelul intestinal va fi adoptat și în ceea ce privește pielea, știindu-se la momentul de față faptul că, echilibrul microbiotei cutanate previne coloniarea cutanată cu germeni patogeni. Mai mult, în 2010 *Arck et al.* a invocat existența unei eventuale axe intestino-cerebro-cutanate cu scopul cercetării pro- și prebioticele orale cu efect cutanat [48].

În managementul dermatitei atopice și al acneei, au fost formulate o serie de topice ce conțin lizate bacteriene de tipul *Lactobacillus* și *Vitreoscilla filiformis*, ce au ca principală funcție refacerea barierei cutanate, microbiomului și controlarea activării sistemului imun adaptativ [59-61].

Prin stilul de viață, terapia antimicrobiană în exces, igiena și multe alte practici ale omului modern, microbiota pielii este din ce în ce mai mult perturbată, fiind necesară o reîntoarcere la echilibru, iar una dintre metode poate fi chiar terapia cutanată cu probiotice, terapie ce necesită mai multe cercetări și o abordare individuală, dată fiind unicitatea comunităților microbiene dintre indivizi. Suntem entități unice și se pare că această unicitate ne este conferită și de materialul genetic non-self pe care îl purtăm și pe care trebuie să îl păstrăm într-un permanent echilibru.

emphasizing the idea of keeping the balance in the intestinal microbiota [57,58].

We suppose that in the near future, the intestinal model will be adopted regarding the skin, knowing that a balanced skin microbiota prevents the cutaneous colonization with pathogens. Furthermore, in 2010 *Arck et al.* alleges a possible intestinal-cutaneous-cerebral axis, having the prospect to research pro and prebiotics with an effect on skin [48].

A series of topical bacterial lysates containing *Lactobacillus* and *Vitreoscilla filiformis* have been formulated in the management of acne and atopic dermatitis. It is stated that they have the primary function to recover the skin barrier and its microbiome and to control the activation of the adaptive immune system [59-61].

Current lifestyle, excess antimicrobial therapy, hygiene and many other practices of the modern man, disrupt skin microbiota, so it is only normal that an equilibrium is needed. One method may be the topical pro/prebiotic skin therapy, but this requires more research and also, an individual approach, given the uniqueness of microbial communities between individuals. We are unique entities and it seems that this uniqueness, is also given by the non-self genetic material that we carry and that we need to keep in a constant balance.

Bibliografie/Bibliography

- [1] Roth RR, James WD. Microbial ecology of the skin. *Annu Rev Microbiol.*1988;42:441-64.
- [2] Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol.*2008; 158 (3): 442-55.
- [3] Pilsbury DM, Shelly WB. *Dermatology.* Annu rev med 1954; 5:363-388.
- [4] Lederberg J. *Infectious history.* Science 200; 288: 287-293.
- [5] Ladizinski B, McLean R, Lee KC, Elpern DJ, Eron L. The human skin microbiome. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1177-1179.
- [6] Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
- [7] Singh P, Teal TK, Marsh TL, Tiedje JM, Mosci R, Jerningan K, et al. Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome* 2015; 3: 45.
- [8] Kong HH, Segere JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J invest Dermatol* 2012; 132: 321-346.
- [9] Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence *Br J Dermatol* 2008; 158: 442-455.
- [10] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-10.
- [11] Dreno B, Araviiskaia E, Beradesca E, Gontijo G, Sanchez M, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *JEADV* 2016; 30: 2039.

- [12] Bruggemann H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, Wiezer A, Strittmatter A, et al. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science* 2004;305:671–3.
- [13] Hugenholtz, P; Goebel BM. Impact of Culture-Independent Studies on the Emerging Phylogenetic View of Bacterial Diversity. *J. Bacteriol.*1998; 180 (18): 4765–74.
- [14] Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *NatRev Genet* 2002;3:199–209.
- [15] Proksch E, Brandner JM, Jensen J-M. The skin: an indispensable barrier. *ExpDermatol* 2008;17:1063–72.
- [16] Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J ClinInvest* 2006;116:1150–8.
- [17] Rieg S, Seeber S, Steffen H, Humeny A, Kalbacher H, Stevanovic S, et al. Generation of multiple stable dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of different body sites. *J Invest Dermatol* 2006;126:354–65.
- [18] Rieg S, Garbe C, Sauer B, Kalbacher H, Schittek B. Dermcidin is constitutively produced by eccrine sweat glands and is not induced in epidermal cells under inflammatory skin conditions. *Br J Dermatol* 2004;151:534–9.
- [19] Wilke K, Martin A, Terstegen L, Biel SS. A short history of sweat gland biology. *Int J Cosmet Sci* 2007;29:169–79.
- [20] Leeming JPH, Cunliffe KTWJ. The microbial ecology of pilosebaceous units isolated from human skin. *J Gen Microbiol* 1984;130:803–7.
- [21] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceed Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971–5.
- [22] Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015;26:10.3402/mehd.v26.26050.
- [23] J.A. Sanford, R.L. Gallo / *Seminars in Immunology* 25. 2013; 70– 377.
- [24] 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;324:1190–2.
- [25] Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JL, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*2009;326:1694–7.
- [26] Paulino LC, Tseng CH, Strober BE, Blaser MJ. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol*2006;44:2933–41.
- [27] Paulino LC, Tseng CH, Blaser MJ. Analysis of *Malassezia* microbiota in healthy superficial human skin and in psoriatic lesions by multiplex real-time PCR. *FEMS Yeast Res* 2008;8:460–71.
- [28] Coelho MA, Sampaio JP, Goncalves P. Living and thriving on the skin: *Malassezia* genomes tell the story. *mBio* 2013;4:e00113–7.
- [29] Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol* 2010;48:3575–81.
- [30] Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007;157:474–81.
- [31] Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of *Demodex* mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012;61:1504–10.
- [32] Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:244–53.
- [33] Mokni M, Abdelhak S. Flore cutanée, microbiote et microbiome. *Dermatologie infectieuse*. 2014; pp 4.
- [34] SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72: 1499-1515.
- [35] Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Serge JA. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell* 2016; 165: 854-866.
- [36] Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proceed Natl Acad Sci U S A* 2007;104:2927–32
- [37] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635–8.
- [38] Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010;192:5002–17.
- [39] Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system. *Science* 2010;330:1768–73.
- [40] Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proceed Natl Acad Sci U S A* 2011;108:5354–9.
- [41] Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schittek B, Garbe C, Gallo RL. Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for skin. *J Invest Dermatol* 2002;119:1090–5.

- [42] Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010;465:346–9.
- [43] Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, et al. Staphylococcus epidermidis Esp degrades specific proteins associated with Staphylococcus aureus biofilm formation and host-pathogen interaction. *J Bacteriol* 2013;195:1645–55.
- [44] Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, 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;130:192–200.
- [45] Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010;130:2211–21.
- [46] Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med* 2009;15:1377–82.
- [47] Yuki T, Yoshida H, Akazawa Y, Komiya A, Sugiyama Y, Inoue S. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2011;187:3230–7.
- [48] Wang Y, Kuo S, Shy M, Yu J, et al. Staphylococcus epidermidis in the human microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98: 411-424.
- [49] Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005;125:183–200.
- [50] Shu MW, Yu Y, Kuo J, et al. Fermentation of Propionibacterium acnes, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *PLoS ONE* 2013;8:e55380.
- [51] Otto M. Staphylococcus epidermidis – the accidental pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 555-567.
- [52] Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 244-253.
- [53] M. Bentivoglio, P. Pacini, Brain Res. Bull. 38, 161–165 (1995).
- [54] H. Takahashi-Iwanaga, H. Shimoda, J. Neurocytol. 32, 363–371 (2003).
- [55] Abeck D, Mempel M. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998;139:13–6.
- [56] Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850–9.
- [57] Nishijima S, Suda W, Oshima K, et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res* 2016; 23: 125-133.
- [58] Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084.
- [59] Lacour JP. Skin microbiota and atopic dermatitis: toward new therapeutic options? *Ann Dermatol Venerol* 2015; 142 (suppl 1): S18-S22.
- [60] Mahe YF, Perez MJ, Tacheau J, et al. A new Vitreoscilla filiformis extract grown on spa-water enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/prtein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6: 191-196.
- [61] Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Suh DH. Comparison of clinical and histological effects between Lactobacillus-fermented Chamaecyparis obtusa and tea tree oil for the treatment of acne: an eight-week double-blind randomized controlled split-face study. *Dermatology* 2014; 223:102-109.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Sfârâială Luculescu Mirela
e-mail: mi.petrescu@yahoo.com
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale Dr. Victor Babeș,
Secția de Dermato-venerologie, Șoseaua Mihai Bravu nr. 281, sector 3, București.

Correspondance address:

Sfârâială Luculescu Mirela
e-mail: mi.petrescu@yahoo.com
„Victor Babeș” Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases.
Dermatology department. 281 Mihai Bravu Street, sector 3, Bucharest, Romania.