

dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

Mikrobiom a właściwości barierowe warstwy rogowej

Obecnie mikrobiom skóry jest uważany, jako drugi pod względem istotności po mikroflorze jelita, za czynnik odpowiedzialny za stymulowanie układu immunologicznego. Kolonizacja skóry przez mikroorganizmy rozpoczyna się u noworodka tuż po urodzeniu, a równowaga gatunkowa i ilościowa jest osiągnięta w życiu dorosłym.

W przypadku dorosłego człowieka liczba drobnoustrojów bytujących na skórze jest szacowana na 2×10^6 komórek na cm^2 . Drobnoustroje te tworzą na skórze zorganizowaną, przestrzenną strukturę – biofilm, w obrębie którego drobnoustroje oddziałują na siebie za pośrednictwem produkowanych bakteriocyn, a także wchodzą w interakcje z komórkami gospodarza. Panująca równowaga jakościowa i ilościowa zapewnia ochronę przed kolonizacją przez mikroorganizmy chorobotwórcze. Zaburzenie panującej równowagi w wyniku stosowania antybiotykoterapii, przerywania ciągłości tkanki w wyniku urazu bądź wykonywania określonych procedur medycznych prowadzi do zmian mikrobiomu skóry, uszkodzenia warstwy barierowej skóry i tym samym może sprzyjać jej zakażeniom.

działaniem szkodliwych substancji. Głównym elementem ochronnym skóry jest warstwa rogowa, która, dzięki swojej budowie i składowi chemicznemu, stanowi praktycznie nieprzenikalną barierę. Budują ją nakładające się na siebie korneocyty, składające się prawie wyłącznie z keratyny i praktycznie całkowicie odwodnione (warstwa ta zawiera średnio tylko 13% wody). Efekt bariery warunkują keratyna, tłuszcze i struktura anatomiczna tej warstwy, dzięki czemu uniemożliwione jest przenikanie przez skórę szkodliwych substancji z zewnątrz, a także spowolniona jest dyfuzja wody z głębszych warstw skóry właściwej. Warstwa ta uczestniczy więc aktywnie w nawadnianiu skóry. Skóra jednocześnie stanowi złożony ekosystem, zasiedlany przez różne gatunki mikroorganizmów, tworzących tzw. mikrobiom^[1].

Warstwa rogowa skóry – rola

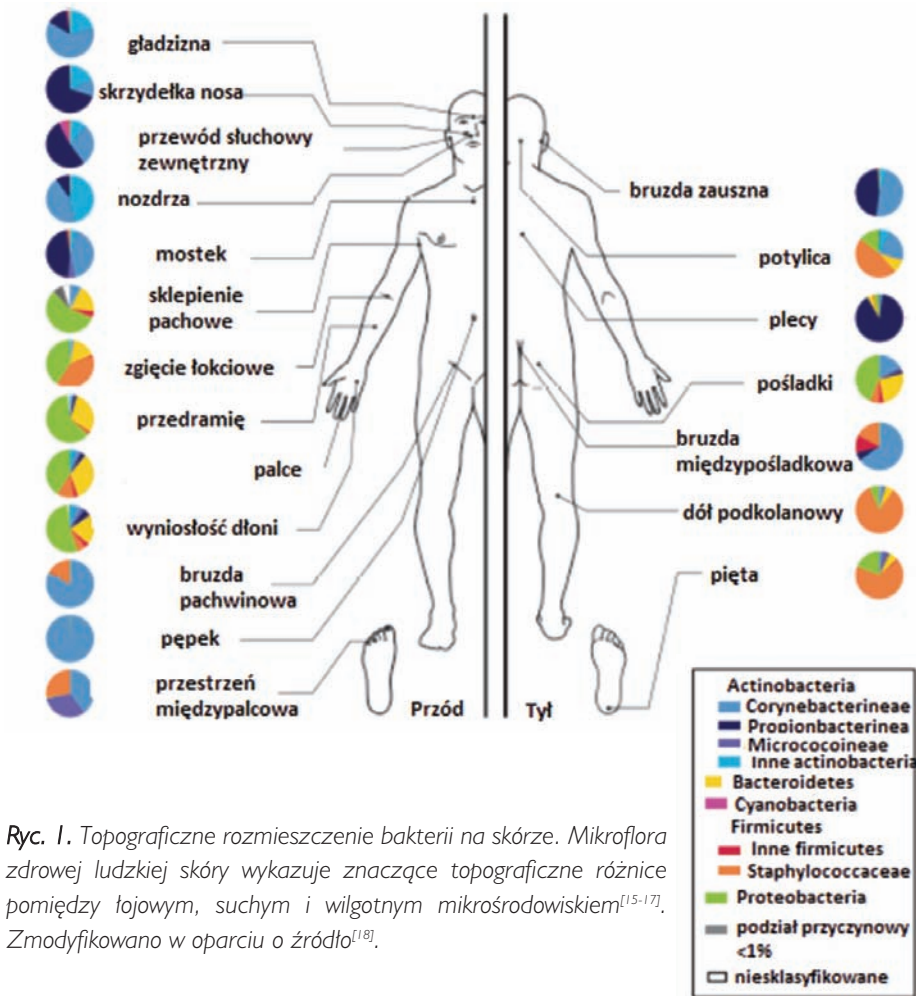
Skóra stanowi fizyczną barierę, chroniącą organizm przed zakażeniami, urazem czy

Mikrobiom skóry – charakterystyka

Terminu mikrobiom zaczęto używać w 2001 roku (Joshua Lederberg) do okre-

ślenia środowiska złożonego z drobnoustrojów komensalnych, symbiotycznych i chorobotwórczych^[2]. Na mikrobiom skóry składają się bakterie, wirusy, grzyby i pierwotniaki. Mikrobiom skóry człowieka stanowią głównie bakterie Gram-dodatnie i w przypadku skóry zdrowej jest on bardzo zróżnicowany^[3]. Szacuje się, że zdrowy mikrobiom ludzkiej skóry stanowi około 1000 gatunków bakterii i ponad dwa miliony genów. Uważa się, że liczba drobnoustrojów bytujących na skórze dorosłego człowieka może wynosić nawet 2×10^6 CFU na cm^2 (na części jej powierzch-

ni nie przekracza 10^3 CFU na cm^2). Początkowo za główne składniki mikroflory uważano gronkowce koagulazo-ujemne (z przewagą *S. epidermidis* – około 64% izolatów CNS; *S. warneri*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus* i *S. capitis*) oraz *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* i *Pseudomonas* spp. Jednak analizy przeprowadzone w ramach międzynarodowego projektu (The Human Microbiome Project, HMP) dowodzą występowania bardziej zróżnicowanego pod względem jakościowym składu mikrobiomu skóry. Stwierdza się w nim również



Ryc. 1. Topograficzne rozmieszczenie bakterii na skórze. Mikroflora zdrowej ludzkiej skóry wykazuje znaczące topograficzne różnice pomiędzy łojowym, suchym i wilgotnym mikrośrodowiskiem^[15-17]. Zmodyfikowano w oparciu o źródło^[18].

obecność bakterii z rodzaju *Micrococcus* (głównie *M. luteus*, również *M. varians*, *M. lylae*, *M. sedentarius*, *M. roseus*), *Brevibacterium*, *Acinetobacter*, *Prevotella*, *Gemmella*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, a także dość dużą grupę drobnoustrojów beztlenowych (np. *Propionibacterium*, gatunki z rodzaju *Clostridium*, *Bacteroides* czy *Anaerococcus*) (Ryc. 1). Oprócz tego wykrywa się też grzyby – *Candida* spp. (np. *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. famata*), drożdże z rodzaju *Malassezia* (np. *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*), a także *Rhodotorula* oraz *Trichosporon mucoides*^[4-7]. Najczęściej występującą bakterią w obrębie zdrowej skóry jest *Staphylococcus epidermidis*, będący jednym z czynników chroniących przed kolonizacją skóry przez drobnoustroje chorobotwórcze^[8,9].

Mikrobiom skóry pełni funkcję ochronną i immunomodulacyjną. Tak jak wspomniano wcześniej, dzięki niemu tkanki są chronione przed kolonizacją drobnoustrojami chorobotwórczymi, co jest m.in. zapewnione przez fizyczną blokadę receptorów uczestniczących w procesie adhezji drobnoustrojów do komórek eukariotycznych lub śluzu pokrywającego te komórki, a także dzięki ograniczaniu dostępu do składników odżywczych, czynników wzrostu, jonów czy metabolitów pośrednich oraz drogą biochemicznej modyfikacji środowiska. Konkutowanie z drobnoustrojami chorobotwórczymi jest zwykle związane z produkcją substancji o charakterze biostatycznym/biobójczym, takich jak np. bakteriocyny lub BLIS (*bacteriocin-like substances*)^[10-12]. Mikrobiom pełni również funkcje immunomodulujące, kontrolując funkcjonowanie układu odpornościowego^[1,6,13].

Mikrobiom skóry stanowi ochronę nie tylko przed drobnoustrojami chorobotwórczymi, ale też warunkuje indukcję od-

powiedzi immunologicznej, wywierając wpływ na limfocyty T obecne w skórze^[14]. Przyczynia się do zachowania określonej równowagi bariery skórnej i w związku z tym stanowi ważny biowskiadnik zdrowia. Wiadomo, że zachowanie równowagi flory skóry i skóry głowy jest istotne dla ogólnego stanu zdrowia, a zaburzenie tej równowagi może przyczyniać się do wystąpienia zapalenia skóry, egzemy, łuszczycy, trądziku czy łupieżu.

Emolienty – charakterystyka i właściwości

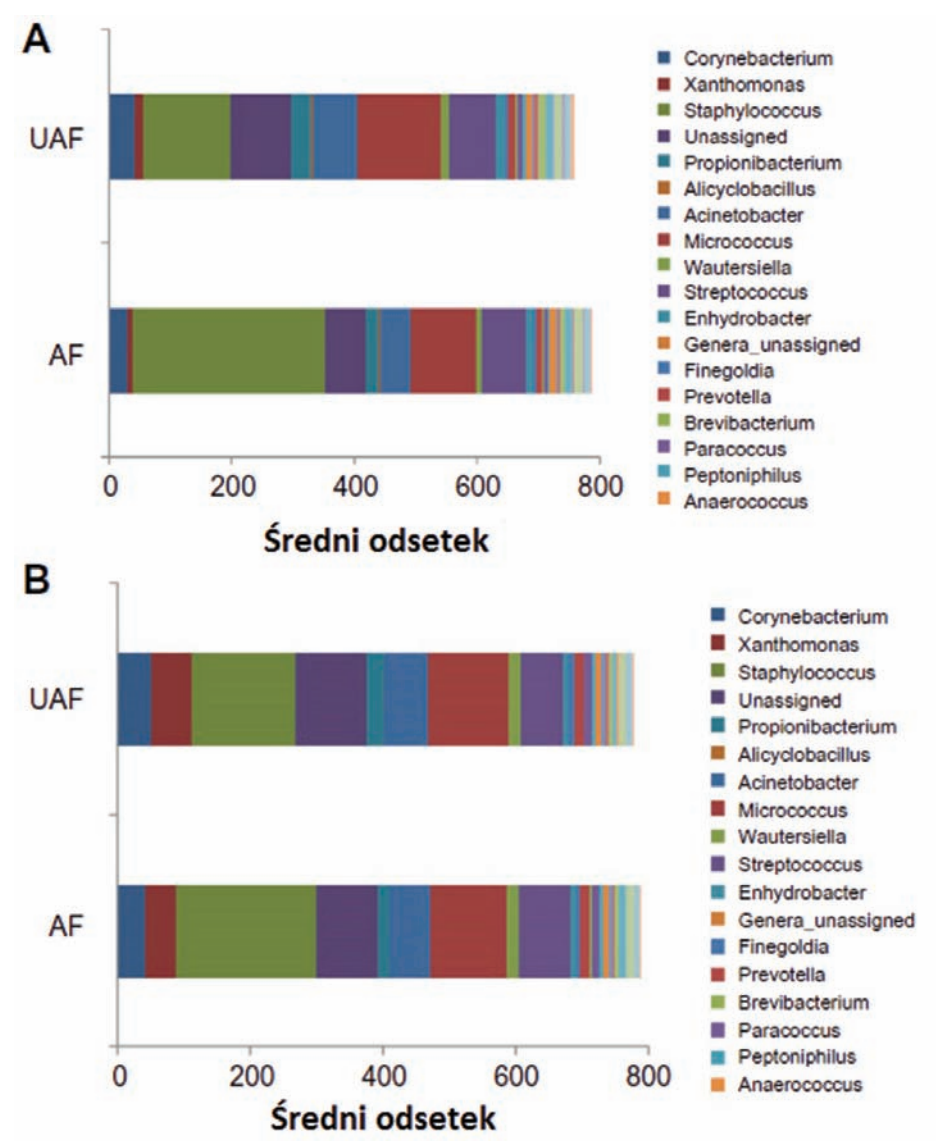
Istotne znaczenie dla zdrowia skóry ma jej prawidłowe nawilżenie, które można osiągnąć poprzez stosowanie hydrofilowych związków absorbujących wodę na jej powierzchni, substancji mających zdolność wiązania wody w głębszych warstwach naskórka, a także dzięki zastosowaniu odpowiednich układów warunkujących tworzenie na powierzchni skóry filmu o działaniu okluzyjnym. Związki wykazujące wymienione działania to tzw. emolienty.

Działanie emolientów polega na tworzeniu swoistego „opatrunku” chroniącego skórę przed nadmierną utratą wody z jej głębszych warstw, a także zabezpieczaniu skóry przed szkodliwym działaniem czynników zewnętrznych. Emolienty wykazują działanie zmiękczające, polegające na rozluźnianiu i zwiększaniu stopnia hydratacji warstwy keratynocytów, czego efektem jest wyraźne zwiększenie stopnia uwodnienia warstwy rogowej oraz wygładzenie powierzchni skóry. Dzięki wspomnianym właściwościom emolienty wykazują zdolność obniżania współczynnika TEWL (*Transepidermal Water Loss*), czyli przezskórnego ubytku wody, będącego wskaźnikiem stopnia uszkodzenia bariery naskórkowej. Poza tworzeniem warstwy ochronnej na powierzchni skóry emolien-

ty odpowiadają także za uzupełnianie lipidów naskórka, wymytych przez mydła czy inne środki stosowane do higieny osobistej, a zawierające w swoim składzie syn-

tetyczne detergenty, alkohol etylowy lub inne składniki mogące naruszyć tę barierę.

Najważniejszymi przedstawicielami emolientów są m.in. ciekłe woski, estry,



Ryc. 2. Mikrobiom skóry złożony z 30 głównych rodzajów bakterii przed (D0-A) i po (D83-B) 83 dniach stosowania emolientów w obrębie zmienionej chorobowo skóry u osób z atopowym zapaleniem skóry.

Skróty:

UAF – skóra nienaruszona;

AF – skóra naruszona;

D – dzień.

Źródło^[25].

trójglicerydy i niektóre syntetyczne alko-sylaty. Szczególnie często w kosmetyce używa się syntetycznych estrów. Dużą grupę związków wykazujących działanie okluzyjne stanowią oleje roślinne, zaś nową grupą emolientów, mogących je zastąpić, są ich polihydroksylowane pochodne, charakteryzujące się znacznie lepszymi właściwościami nawilżającymi. Podobną do olejów rolę pełnią woski, zaś surowcami konkurencyjnymi dla olejów mineralnych są oleje silikonowe, charakteryzujące się dużą stabilnością, odpornością na działanie tlenu, wody i światła, a jednocześnie wykazujące własności zmiękczające, wygładzające i tworzące na powierzchni skóry niewidoczny i odporny na zmywanie film okluzyjny, który nie utrudnia skórze oddychania.

Wpływ emolientów na mikrobiom skóry

Duża różnorodność mikroorganizmów bytujących na skórze powoduje powstanie zorganizowanej i przestrzennej ich struktury – tzw. biofilmu, w obrębie którego mikroorganizmy wzajemnie na siebie oddziałują. Istniejąca pomiędzy nimi równowaga pełni przede wszystkim rolę ochronną przed kolonizacją przez patogeny, a każda ingerencja w nią prowadzi do zmian mikrobiomu skóry, co z kolei sprzyja zakażeniom. Wyniki badań wskazują, że istotne znaczenie w patogeniezie atopowego zapalenia skóry (AZS) mogą mieć mikroorganizmy bytujące na skórze, dlatego poprawę stanu klinicznego chorych można osiągnąć właśnie dzięki stosowaniu preparatów normalizujących mikrobiom skóry, takich jak emolienty^[19]. Emolienty są powszechnie wykorzystywane w profilaktyce i leczeniu zaostrzeń atopowego zapalenia skóry. U chorych osób obserwuje się bowiem zaburzenia składu mikrobiomu skóry.

Ostatnio zwrócono także uwagę na korzystne działanie emolientów w łagodzeniu objawów tej choroby, także poprzez wpływ na zwiększanie różnorodności mikroorganizmów bytujących na skórze^[20]. W badaniu przeprowadzonym przez Seite i wsp. (2014) stwierdzono, że po 84 dniach stosowania emolientów wzrosło zróżnicowanie mikroorganizmów i zmniejszyła się gęstość gatunków *Staphylococcus* w obrębie skóry, zaś w przypadku 72% badanej populacji uległy zmniejszeniu objawy kliniczne AZS^[21]. Również wyniki badań przeprowadzonych przez Lynde i wsp. (2016) wskazują, że stosowanie emolientów zawierających składniki przeciwutleniające i antybakteryjne może zwiększać różnorodność mikrobiomu w przypadku pacjentów z atopowym zapaleniem skóry^[22].

W przypadku pacjentów ze skórą atopową ważne jest ograniczenie utraty wilgoci i przywrócenie warstwy hydrolipidowej. Emolienty mogą być więc stosowane w celu poprawy funkcji barierowych skóry poprzez odbudowę części lipidowej warstwy rogowej skóry, co wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*^[23]. Emolienty mogą przywracać równowagę mikrobiomu skóry w obrębie obszaru zmienionego chorobowo (ryc. 2)^[21,24].

Podsumowanie

Na chwilę obecną mikrobiom skóry jest uważany za drugi pod względem istotności po mikroflorze jelita, czynnik odpowiedzialny za stymulowanie układu immunologicznego. Występująca w przypadku zdrowej skóry równowaga pomiędzy tolerancją immunologiczną a gotowością do odpowiedzi przeciwzapalnej kształtuje się podczas rozwoju mikrobiomu skóry i jest zależna nie tylko od stanu układu immunologicznego organizmu, ale także od

składu jakościowego i ilościowego tego mikrobiomu. Warto zaznaczyć, że zaburzenia równowagi mikrobiomu skóry mogą istotnie wpłynąć na utrzymywanie homeostazy, modulowanie odpowiedzi przeciwzapalnej i zapewnianie ochrony przed szczepami patogennymi, mogącymi skolonizować skórę^[26], zaś stosowanie emolientów może warunkować odbudowę mikrobiomu skóry i przywracać równowagę pomiędzy mikroorganizmami bytującymi na skórze.

Piśmiennictwo:

1. Cogen A.L., Nizet V., Gallo, R.L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br. J. Dermatol.* 2008; 158:442-455.
2. Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A., Bonazzi V., McEwen J.E., Wetterstrand K.A., Deal C., Baker C.C., Di Francesco V., Howcroft T.K., Karp R.W., Lunsford R.D., Wellington C.R., Belachew T., Wright M., Giblin C., David H., Mills M., Salomon R., Mullins C., Akolkar B., Begg L., Davis C., Grandison L., Humble M., Khalsa J., Little A.R., Peavy H., Pontzer C., Portnoy M., Sayre M.H., Starke-Reed P., Zakhari S., Read J., Watson B., Guyer M. NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009; 19:2317-2323.
3. Hammedy M., Knight R.: Microbial community profiling for Human Microbiome Project: Tools, techniques, and challenges. *Genome Res.* 2009; 19:1141-1152.
4. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolvski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol* 2011; 131(10):2026-2032.
5. Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J* 2012; 9(1):14-32.
6. Rosenthal M., Goldberg D., Aiello A., Larson E., Foxman B. Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol* 2011; 11(5): 839-848.
7. Selkin B.A., Murakawa G.J. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2001; 6:170-174.
8. Kong H.H. Skin microbiome: genomics-based insight into the diversity and role of skin microbes. *Trends.Mol. Med.* 2011; 17:320-328.
9. Webster G.F., Ruggieri M.R., McGinley K.J.: Correlation of *Propionibacterium* acnes populations with the presence of triglycerides on nonhuman skin. *Appl. Environ. Microbiol.* 1981; 41:1269-1270.
10. Percival SL, Emanuel C., Cutting KF., Williams DW. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J* 2012; 9(1):14-32.
11. Rożańska B., Budzyńska A., Paszkiewicz M., Sadowska B. Biofilmy mieszane bakteryjno-grzybowe, czy należy się ich bać? *Forum Zakazań* 2012; 3(1):25-29.
12. Walencka E., Rożańska S., Sadowska B., Rożańska B. The influence of *Lactobacillus acidophilus*-derived surfactants on staphylococcal adhesion and biofilm formation. *Folia Microbiol (Praha)* 2008; 53(1): 61-66.
13. Marchini G., Nelson A., Edner J., Lonne-Rahm S., Stavreus-Evers A., Hultenby K. Erythema toxicum neonatorum is an innate immune response to commensal microbes penetrated into the skin of the newborn infant. *Pediatr Res* 2005; 58(3):613-616.

14. Wanke I., Steffen H., Christ C., Krismer B., Gotz F., Peschel A., Schaller M., Schitteck B., Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 13:282-290.
15. 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; 326:1694-1697.
16. Grice EA., Kong HH., Conlan S., Deming CB., Davis J., Young AC., NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG., Blakesley RW., Murray PR. i wsp. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324:1190-1192.
17. The Human Microbiome Project Consortium 2012.
18. Kong H. H. Skin microbiome: Looking back to move forward. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132:933-939.
19. Salava A., Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4:33.
20. Kong H.H., Oh J., Deming C. i wsp. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22:850-859.
21. Seite S., Flores GE., Henley JB., Martin R., Zelenkova H., Aguilar L., Fierer N. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13(11):1365-72.
22. Lynde CW., Andriessen A., Bertucci V., McCuaig C., Skotnicki S., Weinstein M., Wiseman M., Zip C. The Skin Microbiome in Atopic Dermatitis and Its Relationship to Emollients. *J Cutan Med Surg.* 2016; 20(1):21-8.
23. Lane ME., Hadgraft J., Oliveira G., Vieira R., Mohammed D., Hirata K. Rational formulation design. *Int J Cosmet Sci.* 2012; 34(6):496-501.
24. Yamamura S., Morita Y., Hasan Q., Yokoyama K., Tamiya E. Keratin degradation: a cooperative action of two enzymes from *Stenotrophomonas* sp. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 294(5):1138-1143.
25. Seite S., Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8:479-83.
26. Grice EA., Kong HH., Conlan S. i wsp. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324:1190-3.

Wydawca:

Agencja Reklamowa LION-ART Dorota Piech
ul. Staromiejska 2/13, 40-013 Katowice
tel./fax: 32 253-02-88, 32 253-60-89
<http://www.lion-art.com.pl>
e-mail: office@lion-art.com.pl

Redakcja:

Redaktor naczelny: dr n. farm. Sławomir Wilczyński
Redaktorzy: Maria Zagdańska, Hanna Majewska
<http://www.aesthetica.com.pl>
e-mail: redakcja@aesthetica.com.pl

Dyrektor ds. wydawniczych:

Maria Zagdańska – tel. 514 962 496
mariazagdanska@aesthetica.com.pl

Sekretarz redakcji:

Aleksandra Gadzińska – tel. 32 201 60 17
aleksandragadzinska@aesthetica.com.pl

Specjalista ds. marketingu:

Joanna Kowalik – tel. 508 494 186
joannakowalik@aesthetica.com.pl

Skład komputerowy i opracowanie reklam:

Sławomir Jedrysiak, Eugeniusz Kotalczyk,
Krzysztof Lubos
e-mail: dtg@lion-art.com.pl

Współpraca:

Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska
Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki
Dr hab. n. med. Andrzej Przyłipiak, prof. UMB
Dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny
Dr n. med. Cezary Chwała
Dr n. med. Agnieszka Gerkowicz
Dr n. med. Magdalena Jąłowska
Dr n. med. Piotr Niedziałkowski
Dr n. med. Justyna Sicińska
Dr n. med. Monika Sikorska
Lek. med. Urszula Brumer, Lek. med. Małgorzata Lewicka-Kisiel
Lek. med. Krystyna Pawelczyk-Pala, Lek. med. Ewa Ring
Lek. med. Wioletta Sikora, Lek. med. Katarzyna Smolarczyk
Mgr Emilia Lubowicka, Mgr Sylwia Wójcik

Korekta:

Agnieszka Łapajską