



Η σημασία του μικροβιώματος στην ατοπική δερματίτιδα

Αικατερίνη Τσιόγκα¹, Σταμάτιος Γρηγορίου¹, Ελισάβετ Τσιόγκα², Μιχαήλ Μακρής³, Αλέξανδρος Στρατηγός¹

¹Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα

²Ιατρός σε αναμονή για ειδικότητα Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας

³Β' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα

The significance of skin microbiome in atopic dermatitis

Aikaterini Tsiogka¹, Stamatios Gregoriou¹, Elisavet Tsiogka², Michalis Makris³, Alexander Stratigos¹

¹st Department of Dermatology-Venereology, Andreas Sygros Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

²Doctor in waiting list to be specialized in Dermatology - Venereology

³2nd Department of Dermatology-Venereology, Attikon Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μικροβίωμα του δέρματος αποτελείται από πολλά μικροβιακά είδη και υποστηρίζει βασικές λειτουργίες όπως η προστασία του οργανισμού από παθογόνα, η διατήρηση της ακεραιότητας του δερματικού φραγμού και η ρύθμιση της τοπικής ανοσολογικής απόκρισης. Ωστόσο στην ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται σημαντική ανισορροπία με αποτέλεσμα τη μείωση της μικροβιακής ποικιλότητας, με αύξηση του *S. aureus* και μείωση των προστατευτικών βακτηρίων. Η αναγνώριση της δυσβίωσης ως βασικού παράγοντα στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας έχει οδηγήσει στη μετατόπιση του θεραπευτικού ενδιαφέροντος πέρα από την απλή καταστολή της φλεγμονής και στην αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας και της λειτουργικότητας του δερματικού φραγμού. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζεται η σημασία του μικροβιώματος στην παθοφυσιολογία της ατοπικής δερματίτιδας και οι νέες θεραπευτικές στρατηγικές που επικεντρώνονται στην αποκατάσταση της μικροβιακής ομοιότητας του δέρματος.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Μικροβίωμα, ατοπική δερματίτιδα, δυσβίωση, χρυσίζων σταφυλόκοκκος

ABSTRACT

The skin microbiome is composed of numerous microbial species and supports essential functions such as protecting the body from pathogens, maintaining the integrity of the skin barrier and regulating the local immune response. However, in atopic dermatitis, a significant imbalance is observed, resulting in a decrease in microbial diversity, with an increase in *S. aureus* and a decrease in protective bacteria. The recognition of dysbiosis as a key factor in the pathogenesis of atopic dermatitis has led to a shift in therapeutic interest beyond the simple suppression of inflammation and towards the restoration of microbial balance and skin barrier function. This review presents the importance of the microbiome in the pathophysiology of atopic dermatitis and the new therapeutic strategies that focus on restoring cutaneous microbiota.

KEYWORDS: Microbiome, atopic dermatitis, dysbiosis, *staphylococcus aureus*

Σύγκρουση συμφερόντων: Καμία

Χρηματοδότηση: Καμία



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματική νόσος με πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία, που περιλαμβάνει ισχυρή γενετική προδιάθεση, δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού, ανωμαλίες του μικροβιώματος, ανοσολογική δυσλειτουργία και περιβαλλοντικούς παράγοντες.¹ Η τρέχουσα γνώση υποδηλώνει ότι η ισχυρή ενεργοποίηση των ανοσολογικών αποκρίσεων των Τ-βοηθητικών υποδοχέων (Th)-2 [ιντερλευκίνη (IL)-4, IL-5, IL-13, IL-31] και Th22 (IL-22) τόσο στο δέρμα όσο και στον ορό παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανοσοπαθόγνεση της ΑΔ, ειδικά στο οξύ στάδιο, ακολουθούμενη από μεταβλητό βαθμό ενεργοποίησης των Th1 [ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α)] και Th17 (IL-17) στη χρόνια νόσο.^{1,2} Παράλληλα, η δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού οδηγεί σε ενισχυμένη επιδερμική διαπερατότητα, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την επαφή μικροβίων και αλλεργιογόνων με το ανοσοποιητικό σύστημα του δέρματος. Χαρακτηριστικό είναι ότι ενώ στο υγιές δέρμα παρατηρείται αρμονική δομή των κερατινοκυττάρων, των κεραμιδίων της χοληστερόλης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων, στο ατοπικό δέρμα όλα τα παραπάνω είναι κατακερματισμένα με αποτέλεσμα να υπάρχει απώλεια του φυσικού ενυδατικού παράγοντα, είσοδος αλλεργιογόνων και αύξηση μικροβίων όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος.³

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται η σημασία της δυσβίωσης στην ατοπική δερματίτιδα. Ως δυσβίωση ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας, της ποσότητας και της ποιότητας του μικροβιώματος, με μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων και υπερανάπτυξη παθογόνων.⁵ Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση της σημασίας του μικροβιώματος στην παθόγνεση της ατοπικής δερματίτιδας καθώς και του πως η αντιμετώπιση της δυσβίωσης μπορεί να επηρεάσει την πορεία της νόσου.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα ή μικροβίωμα αποτελείται από μια μεγάλη ποικιλία βακτηρίων, ιών, μυκήτων και άλλων οργανισμών που ζουν στο σώμα, με την πλειονότητά τους να βρίσκεται στο γαστρεντερικό σωλήνα (70%) αλλά και στο γεννητικό σύστημα, στο στόμα και στο δέρμα. Εκεί, υποστηρίζει βασικές λειτουργίες όπως η προστασία του οργανισμού από παθογόνα, η διατήρηση της ακεραιότητας του δερματικού φραγ-

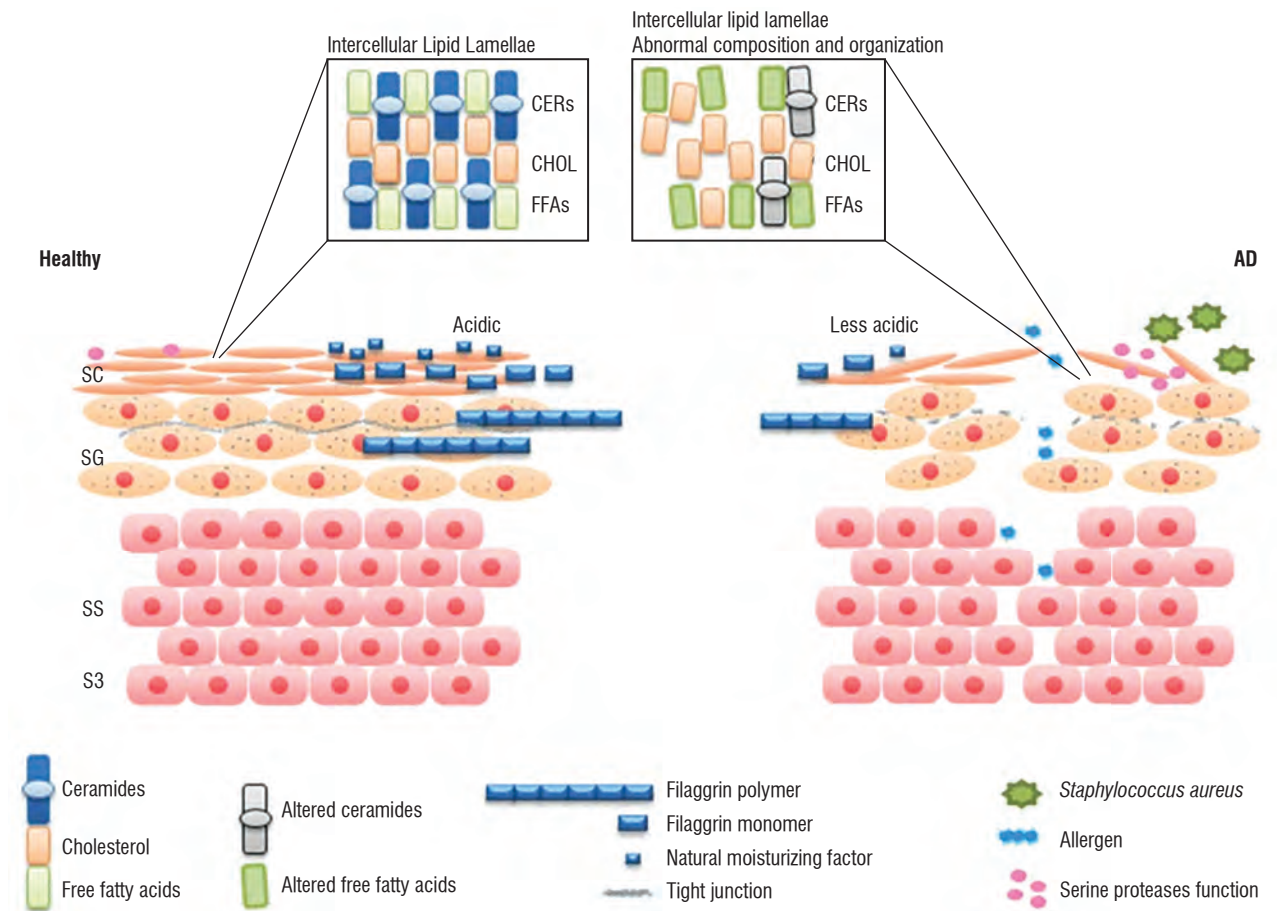
μού και η ρύθμιση της τοπικής ανοσολογικής απόκρισης.⁴ Πιο συγκεκριμένα, η μικροχλωρίδα αυτή παρουσιάζει μια εξαιρετικά προστατευτική δράση: π.χ., ο *Staphylococcus epidermidis* παράγει αντιμικροβιακές ουσίες και το *Cutibacterium acnes* χρησιμοποιεί λιπίδια του δέρματος για να παράγει λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας που καταπολεμούν τα παθογόνα.⁶

Το μικροβίωμα αποτελείται από περισσότερα από 100 τρισεκατομμύρια βακτήρια και περισσότερα από 1000 διαφορετικά είδη, ζυγίζει πάνω από δύο κιλά και μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου, την ηλικία, το φύλο, καθώς και με εξωγενείς παράγοντες. Επιπλέον διαφέρει ανάλογα με την περιοχή του σώματος, με τις σημηματορροϊκές περιοχές να κατοικούνται κυρίως από λιπόφιλα είδη *Cutibacterium acnes*, τις υγρές περιοχές να περιέχουν άφθονα *Corynebacterium* και *Staphylococcus spp.* και τον κορμό να αποικίζεται συχνά από μύκητες όπως η *Malassezia spp.*^{4,7} Ως προς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ο κύριος εξωτερικός παράγοντας που επιδρά στο μικροβίωμα του νεογνού είναι ο τρόπος τοκετού. Σε φυσιολογικό τοκετό αποικίζεται από τον κόλπο με είδη *Lactobacilli* και *Prevotella* ενώ σε καισαρική τομή αποικίζεται από το δέρμα της μητέρας με είδη *Staphylococcus*. Μετά τον τοκετό το δερματικό μικροβίωμα αποικίζεται από κοινά μη-παθογόνα βακτήρια (πχ *S. epidermidis*), ενώ η ανοχή του ξενιστή εξασφαλίζεται από επιδερμικά Τ-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα.⁸

ΔΥΣΒΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Τα τελευταία έτη αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο η σημασία της δυσβίωσης στην παθοφυσιολογία της ΑΔ. Η μικροβιακή ισορροπία που περιγράφηκε παραπάνω διαταράσσεται σημαντικά, με αποτέλεσμα τη μείωση της μικροβιακής ποικιλότητας και τη διαταραχή της αλληλεπίδρασης μικροβιώματος-ανοσοποιητικού συστήματος. Η κατάσταση αυτή δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής και μικροβιακής ανισορροπίας, ο οποίος συμβάλλει στη χρονιότητα και στις υποτροπές της νόσου.⁹

Ο σημαντικότερος μικροοργανισμός που σχετίζεται με τη δυσβίωση είναι ο *Staphylococcus aureus*.¹⁰ Το δέρμα στην ΑΔ είναι πιο ευάλωτο στον αποικισμό από *S. aureus* λόγω των μειωμένων επιπέδων αντιμικροβιακού πεπτιδίου (AMP) που φυσιολογικά παράγεται από κοινά παθογόνα, καθώς και λόγω της διαταραχής της αρχιτεκτονικής του δερματικού φραγμού, που ευνοούν την προσκόλλησή του στο δέρμα ασθενών με ΑΔ (Εικόνα 1). Μελέτες έχουν αναδείξει ότι 57-100% παιδιών και 54-100% ενηλίκων με ΑΔ μπορεί να φέρουν τον *S.*

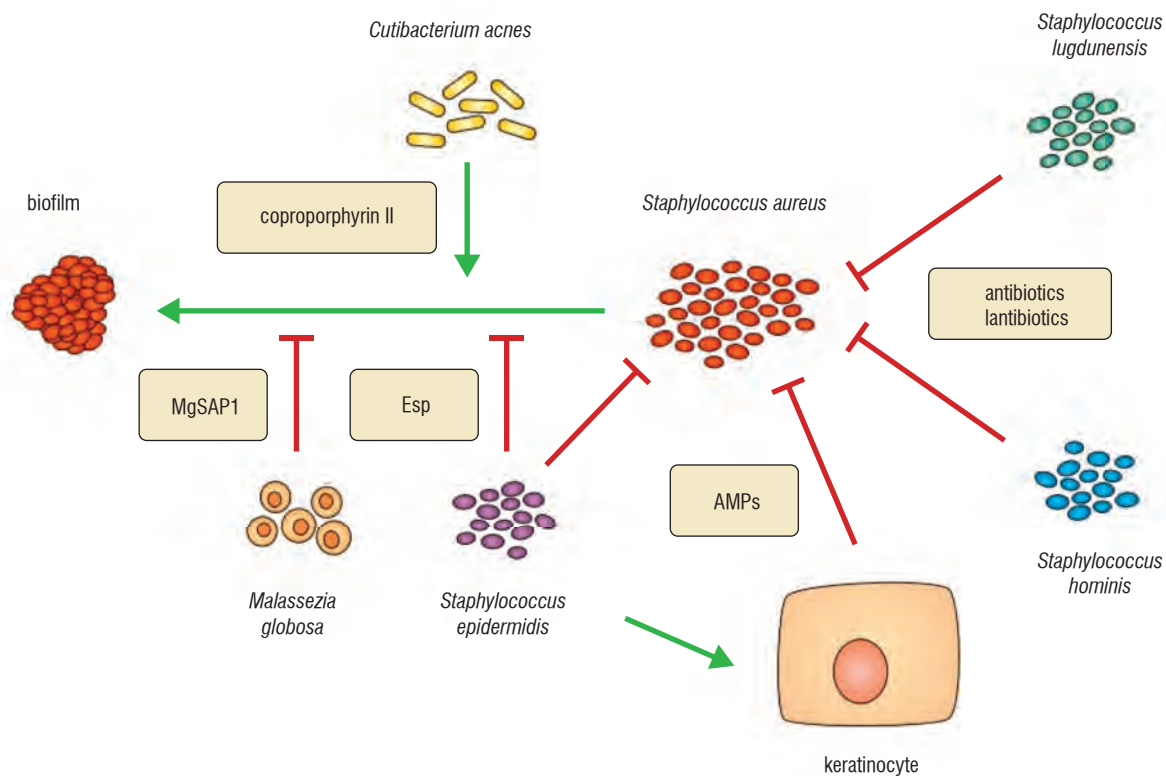


ΕΙΚΟΝΑ 1 | Η διαταραχή του δερματικού φραγμού στην ατοπική δερματίτιδα. Στο φυσιολογικό δέρμα παρατηρείται αρμονική δομή ανάμεσα στα πολυμερή της φιλαγγρίνης που σπάει σε μονομερή όσο ανεβαίνει στην ανώτερη στοιβάδα, φυσιολογική δομή των κερατινοκυττάρων και των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ενώ στο ατοπικό δέρμα είναι κατακερατωσμένα και υπάρχει είσοδος αλλεργιογόνων, απώλεια φυσικού ενυδατικού παράγοντα και αύξηση του *S. aureus* (Πηγή: Rerknimitr P et al. Skin Barrier Function and Atopic Dermatitis. Curr Derm Rep 2018)

aureus στο δέρμα τους. Το βακτήριο αυτό έχει φανεί ότι βρίσκεται σε υψηλότερα ποσοστά σε ενεργείς βλάβες (70%) σε σχέση με το φαινομενικά υγιές δέρμα (39%) και ότι μάλιστα χαρακτηρίζεται από την παραγωγή biofilm, που το καθιστά ανθεκτικό σε αντισηπτικά και στην ανοσολογική απάντηση του ξενιστή.¹¹ Ο *S. aureus* παράγει μια σειρά από διαφορετικά πρωτεολυτικά ένζυμα και τοξίνες (υπεραντιγόνα) που διαταράσσουν την ακεραιότητα του δερματικού φραγμού, αυξάνοντας τη διαδερμική απώλεια ύδατος και τη διείσδυση αλλεργιογόνων. Τέλος, άλλες τοξίνες του *S. aureus* μπορούν να ενεργοποιήσουν την Th2 ανοσολογική απόκριση ενεργοποιώντας την έκφραση φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η IL-4, η IL-13, η IL-22 και η TSLP, ενισχύοντας τον φαύλο κύκλο της φλεγμονής και του κνησμού.¹²

Επιπροσθέτως, η δυσβίωση χαρακτηρίζεται και από μείωση των προστατευτικών βακτηρίων, κυρίως

ειδών του γένους *Staphylococcus* όπως ο *S. epidermidis*, ο *S. hominis* και ο *S. lugdunensis*. Αυτά τα βακτήρια εκκρίνουν αντιβιοτικά και διεγείρουν τα κερατινοκύτταρα να παράγουν AMPs, που καταστέλλουν τον αποικισμό με *S. aureus* και τον σχηματισμό biofilm. Πέρα από τα βακτήρια αυτά, ρόλο φαίνεται να παίζουν και άλλοι μικροοργανισμοί, όπως μύκητες του γένους *Malassezia*, οι οποίοι φυσιολογικά ανήκουν στη χλωρίδα του δέρματος. Σε άτομα με ΑΔ, η μεταβολή της σύστασης των ειδών *Malassezia* μπορεί να πυροδοτήσει ανοσολογικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα σε περιοχές πλούσιες σε σημηματογόνους αδένες. Για παράδειγμα, η πρωτεάση MgSAP1 που εκκρίνεται από το *Malassezia globosa* αποδείχθηκε ότι έχει παρόμοια επίδραση στη διάσπαση του biofilm του *S. aureus* (Εικόνα 2).¹³



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Αλληλεπίδραση μεταξύ του *S. aureus* και της μικροχλωρίδας του δέρματος (Πηγή: Hrestak D et al. Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci 2022)

ΑΞΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ – ΕΝΤΕΡΟΥ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί η έννοια του «άξονα μικροβιώματος εντέρου–δέρματος», ο οποίος περιγράφει τη λειτουργική και ανοσολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του εντερικού και δερματικού μικροβιώματος. Στην ΑΔ, η αλληλεπίδραση αυτή φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στη διατήρηση της φλεγμονώδους διεργασίας.

Το εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει σημαντικά στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, ιδιαίτερα κατά τα πρώτα χρόνια ζωής. Σε άτομα με ΑΔ έχει παρατηρηθεί εντερική δυσβίωση, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη μικροβιακή ποικιλότητα και αλλοίωση της αναλογίας ωφέλιμων βακτηρίων, όπως τα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, που παράγουν βραχείας αλυσίδας λιπαρά οξέα, σε σχέση με δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς. Έχει φανεί ότι σε βρέφη που ανέπτυξαν ΑΔ υπήρχε υψηλότερη συγκέντρωση *E. coli*, *Clostridium difficile* και υποχρεωτικά αναερόβιων βακτηρίων σε δείγματα κοπράνων εντός του πρώτου μήνα ζωής.¹⁴ Η εντερική αυτή δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της ανοσολογικής

ανοχής και σε υπερενεργοποίηση ανοσολογικών μηχανισμών τύπου Th2, οι οποίοι σχετίζονται άμεσα με την παθογένεια της ΑΔ. Επιπλέον, ένας βασικός μηχανισμός μέσω του οποίου το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τη μικροχλωρίδα του δέρματος είναι η ρύθμιση της εντερικής διαπερατότητας. Η δυσβίωση μπορεί να προκαλέσει αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, επιτρέποντας τη διέλευση μικροβιακών προϊόντων και αντιγόνων στην κυκλοφορία, προάγοντας τη συστηματική φλεγμονή.¹⁵

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΒΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η αναγνώριση της δυσβίωσης ως βασικού παράγοντα στην παθογένεια της ΑΔ έχει οδηγήσει στη με-τατόπιση του θεραπευτικού ενδιαφέροντος πέρα από την απλή καταστολή της φλεγμονής και στην αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας και της λειτουργικότητας του δερματικού φραγμού. Στο πλαίσιο αυτό, η ορθολογική χρήση τοπικών αντιφλεγμονωδών παραγόντων, η αποφυγή άσκοπης

αντιβιοτικής αγωγής και η εφαρμογή ενυδατικών προϊόντων αποκτούν ιδιαίτερη σημασία. Παράλληλα, νέες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και μεταβιοτικών, καθώς και στοχευμένες παρεμβάσεις κατά του *S. aureus*, διερευνώνται με στόχο τη διακοπή του φαύλου κύκλου φλεγμονής και δυσβίωσης και τη μακροπρόθεσμη βελτίωση της νόσου.

ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

Η βελτίωση του επιδερμικού φραγμού έχει σκοπό τη διαμόρφωση ενός ευνοϊκού περιβάλλοντος για την αποκατάσταση του φυσιολογικού μικροβιώματος και την έμμεση μείωση του αποικισμού με *S. aureus*. Η χρήση μαλακτικών ενυδατώνει το δέρμα και μειώνει το pH, ελαττώνοντας την ικανότητα ανάπτυξης του *S. aureus*. Επιπλέον, η τοπική αντιφλεγμονώδης θεραπεία της ΑΔ με τοπικά κορτικοστεροειδή και αναστολείς καλσινευρίνης έχει φανεί ότι, εκτός από τη μείωση της φλεγμονής και του κνησμού, μπορεί γρήγορα να μειώσει τον αποικισμό με *S. aureus* και να κάνει το μικροβίωμα όμοιο με των υγιών μαρτύρων.¹⁶ Παρομοίως, η συστηματική αντιφλεγμονώδης θεραπεία έχει φανεί ότι έχει επίδραση στη βελτίωση της ποιότητας του μικροβιώματος. Δύο πρόσφατες διπλά-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες ανέδειξαν αύξηση της μικροβιακής ποικιλομορφίας και σημαντική μείωση της αφθονίας του *S. aureus* πολύ σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας με ντουπιλουμάμπη.^{17,18} Μία περαιτέρω διπλά-τυφλή πολυκεντρική μελέτη της τραλοκινουμάμπης ανέδειξε ότι η ειδική στόχευση της IL-13 βελτίωσε τη μικροβιακή δυσβίωση στο δέρμα με ΑΔ, αυξάνοντας τη μικροβιακή ποικιλομορφία και μειώνοντας της αφθονίας του *S. aureus*.¹⁹

ΜΗ-ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντιμικροβιακοί παράγοντες με μη-ειδική, άμεση αντιμικροβιακή δράση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αλλαγή τόσο των παθογόνων όσο και των συμβιωτικών μικροοργανισμών, μειώνοντας το pH και μετατοπίζοντας την ισορροπία μακριά από τον αποικισμό και την ανάπτυξη του *S. aureus*. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν τα τοπικά αντισηπτικά, όπως η χλωρεξιδίνη, η οκτενιδίνη, το υποχλωριώδες νάτριο, και το υπερμαγγανικό κάλιο, τα τοπικά και συστηματικά αντιβιοτικά καθώς και η φωτοθεραπεία UVB, που έχει φανεί ότι έχει μειώνει τα επίπεδα του *S. aureus*.²⁰ Όσον αφορά στην τοπική ή συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στη χρήση τους

καθώς θα πρέπει να χορηγούνται μόνο όταν υπάρχουν σημεία λοίμωξης και όχι για την εκρίζωση των αποικιών του *S. aureus*, καθώς το τελευταίο μπορεί να δημιουργήσει ανθεκτικά στελέχη, ενώ οι αποικίες επανημιουργούνται μετά τη διακοπή της θεραπείας. Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση αποφεύγει την αντιβιοτική αγωγή ως ρουτίνα και την περιορίζει σε περιπτώσεις δευτεροπαθών βακτηριακών δερματικών λοιμώξεων.²¹

ΕΙΔΙΚΗ, ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ *S. AUREUS*

Δημοσιεύσεις των τελευταίων ετών παρουσιάζουν σύγχρονες μεθόδους ειδικής στόχευσης του *S. aureus*, με σκοπό την μείωση του αποικισμού του δέρματος χωρίς να επηρεάζεται το μικροπεριβάλλον και οι υπόλοιποι, δυνητικά προστατευτικοί, μικροοργανισμοί. Παραδείγματα αυτών των μεθόδων είναι η αυτόλογη βακτηριοθεραπεία και η μεταμόσχευση μικροβιώματος εντέρου, που βασίζονται στο γεγονός ότι συμβιωτικά μικρόβια του ανθρώπου (πχ *S. hominis*) μπορούν να παράγουν ισχυρά μόρια έναντι του *S. aureus*, καθώς έχει φανεί ότι ο *S. hominis* είναι ικανός να αναστείλει τον αποικισμό του δέρματος από τον *S. aureus*. Σε μια πρόσφατη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα μιας κρέμας που περιείχε αυτόλογο *coagulase-negative Staphylococcus* (CoNS) με εικονικό φάρμακο και φάνηκε ότι η κρέμα μπόρεσε να μειώσει κατά 99.2% τον αποικισμό με *S. aureus* βελτιώνοντας παράλληλα και την κλινική εικόνα της νόσου.²² Σε μια περαιτέρω μελέτη πραγματοποιήθηκαν δύο μεταμοσχεύσεις εντερικού μικροβιώματος και παρατηρήθηκε ότι η βαρύτητα της ΑΔ μειώθηκε μετά την τέταρτη εβδομάδα, σύμφωνα με τον δείκτη SCORAD, ενώ δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.²³

Μια άλλη πρωτεΐνη που έχει μελετηθεί είναι η ενδολυσίνη, η οποία αποτελεί ένα εξειδικευμένο μόριο που στοχεύει τον *S. aureus*, λόγω της βακτηριοφάγου δράσης της, που προκαλεί λύση του κυτταρικού τοιχώματος του *S. aureus* χωρίς να επηρεάζει τα τυπικά συμβιωτικά βακτήρια όπως το *S. epidermidis*. Σε αρκετές πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι όταν χορηγήθηκε σε ένα ειδικά κατασκευασμένο ιατροτεχνολογικό μαλακτικό προϊόν μπόρεσε να μειώσει τον αποικισμό με *S. aureus* και να βελτιώσει τα συμπτώματα της ΑΔ και την ποιότητα ζωής τόσο σε βρέφη όσο και παιδιά και ενήλικες. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε μείωση του SCORAD κατά 68% σε δύο εβδομάδες θεραπείας.^{24,25} Τέλος, η παθητική και ενεργητική ανοσοποίηση έναντι της τοξίνης του *S. aureus* μέσω εμβολιασμού είναι υπό μελέτη.

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ – ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ - ΜΕΤΑΒΙΟΤΙΚΑ

Τα προβιοτικά είναι ζώντα, ωφέλιμα μικρόβια που έχουν ανοσοτροποποιητική δράση μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-4, IL-6, TNFα και INF-γ), και καταστέλλοντας την Th2-απόκριση και αυξάνοντας την αναλογία Th1/Th2. Πρόκειται για μη-παθογόνους μύκητες και βακτήρια (*Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* families). Τα πρεβιοτικά αποτελούν μη εύπεπτες ενώσεις (φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες, γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες και ινουλίνη μακράς αλυσίδας) που προάγουν την ανάπτυξη ωφέλιμων μικροοργανισμών, ενώ τα μεταβιοτικά είναι νεκρά μικρόβια ή/και τα συστατικά τους που προσφέρουν ανοσοτροποποιητικά, αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακά οφέλη χωρίς την ικανότητα να αποικίσουν τον ξενιστή. Πρόκειται για λιπαρά οξέα, ένζυμα, αμινοξέα, νευροδιαβιβαστές, και αντιμικροβιακά πεπτιδικά. Η χορήγησή τους, είτε από το στόμα είτε τοπικά, στοχεύει στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και στη βελτίωση της μικροβιακής ισορροπίας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι μέχρι στιγ-

μής ετερογενή, ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν τη δυνητική τους ωφέλεια, ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς πληθυσμούς και σε ήπια έως μέτρια νόσο.^{26,27}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας οδηγεί σε δυσβίωση και έχει φανεί ότι προάγει παθήσεις όπως η ΑΔ λόγω αλλαγών στην ανοσολογική απόκριση. Η δυσβίωση του δέρματος έχει αναγνωρισθεί ως ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της έναρξης και της εξέλιξης της ΑΔ και χαρακτηρίζεται από αυξημένο αποικισμό από *S. aureus*, ο οποίος επιδεινώνει τα συμπτώματα της νόσου και έχει συνδεθεί με μειωμένη βακτηριακή ποικιλομορφία. Πέρα από τη χρήση ενυδατικών προϊόντων και της τοπικής ή και συστηματικής αντιφλεγμονώδους θεραπείας για την ενίσχυση του επιδερμικού φραγμού, οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την αποκατάσταση του δερματικού μικροβιώματος ως βασικό θεραπευτικό στόχο. Πρόκληση αποτελεί η μετατροπή αυτών των ερευνητικών ευρημάτων σε νέες καινοτόμες θεραπείες και η ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων με προβλεπόμενη χρήση σε ασθενείς με ΑΔ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61:324–338.
- Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021; 43:105–125.
- Rerknimitr, P., Otsuka, A., Nakashima, C. et al. Skin Barrier Function and Atopic Dermatitis. *Curr Derm Rep* 2018; 7:209–220.
- Hrestak D, Matijašić M, Čipčić Paljetak H et al. Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2022; 23(7):3503.
- Hammond M, Gamal A, Mukherjee PK, et al. Cutaneous dysbiosis may amplify barrier dysfunction in patients with atopic dermatitis. *Front Microbiol* 2022; 13: 944365.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre, JA. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* 2018; 16(3):143–155.
- Stefanovic N, Irvine AD, Flohr C. The Role of the Environment and Exposure in Atopic Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy* 2021; 8(3):222-241.
- Broderick C, Poulsen CS, Hjelmsø MH, et al. Associations between early-life exposures and the infant skin microbiome. *Br J Dermatol* 2026;ljaf524. doi: 10.1093/bjd/ljaf524. Online ahead of print.
- Bjerre RD, Bandier J, Skov L, et al. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2017 Nov; 177(5):1272–1278.
- Demessant-Flavigny AL, Connétable S, Kerob D, et al. Skin microbiome dysbiosis and the role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis in adults and children: A narrative review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37 Suppl 5:3-17.
- Gonowska P, Gilaberte Y, Barańska-Rybak W, Nakonieczna J. Colonization With *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis Patients: Attempts to Reveal the Unknown. *Front Microbiol* 2021; 11:567090.
- Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr* 2019; 7(2):10.1128/microbiolspec.gpp3-0039-2018.
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine* 2017; 9(378):eaah4680.
- Díez-Madueño K, de la Cueva Dobao P, Torres-Rojas I. Gut Dysbiosis and Adult Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Clin Med* 2024; 14(1):19.
- Mazur M, Tomczak H, Łodyga M, et al. The Intestinal and Skin Microbiome in Patients with Atopic Dermatitis and Their Influence on the Course of the Disease: A Literature Review. *Healthcare (Basel)* 2023; 11(5):766.
- Khadka VD, Key FM, Romo-González C, et al. The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11:720674.
- Simpson EL, Schlievert PM, Yoshida T, et al. Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 152(5):1179-1195.
- Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, et al. IL-4Rα Blockade by Dupilumab

- Decreases *Staphylococcus aureus* Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2020; 140(1):191-202.e7.
19. Beck LA, Bieber T, Weidinger S, et al. Tralokinumab treatment improves the skin microbiota by increasing the microbial diversity in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of microbial diversity in ECZTRA 1, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88(4):816-823.
 20. Bensignor E, Navarro C, Gard C, et al. Efficacy of Chlorhexidine Impregnated Wipes for the Local Dysbiosis in Atopic Dogs: A Multicentric Prospective Study. *Vet Sci* 2024; 11(6):240.
 21. Błażewicz I, Jaśkiewicz M, Bauer M, et al. Decolonization of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34(6):553-560.
 22. Nakatsuji T, Gallo RL, Shafiq F, et al. Use of Autologous Bacteriotherapy to Treat *Staphylococcus aureus* in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021; 157(8):978-82.
 23. Mashiah J, Karady T, Fliss-Isakov N, et al. Clinical efficacy of fecal microbial transplantation treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Immun Inflamm Dis* 2022; 10(3):e570
 24. Kui L, Huang J, Wang G, et al. Endolysin significantly improves symptoms with atopic dermatitis: bridging the gap from research to clinical practice. *Front Immunol* 2025; 16:1667195.
 25. Moreau M, Seité S, Aguilar L, et al. Topical *S. aureus* - Targeting Endolysin Significantly Improves Symptoms and QoL in Individuals With Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2021; 20(12):1323-1328.
 26. Greenzaid JD, Chan LJ, Chandani BM, et al. Microbiome modulators for atopic eczema: a systematic review of experimental and investigational therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs* 2024; 33(4):415-430.
 27. Nowicka D, Kucharczyk E, Pawłuszkiewicz K, et al. Topical Probiotics as a Novel Approach in the Treatment of Chronic Dermatoses Associated with Skin Dysbiosis: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2025; 26(20):10195.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Aikaterini Tsiogka

1st Department of Dermatology-Venereology,
Andreas Sygros Hospital,

5 I. Dragoumi Street, 16121 Athens, Greece,

Tel. +302107265000, Fax +302107211122

Email: a.tsiogka@yahoo.com