

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Martin Mihula

Potenciální úloha kožní mikrobioty v patogenezi dermatologických chorob
Potential role of skin microbiota in the pathogenesis of dermatological diseases

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: RNDr. Zuzana Jirásková Zákostelská, Ph.D.

Praha, 2020

Poděkování

Rád bych poděkoval vedoucí mé práce, RNDr. Zuzaně Jiráskové Zákostelské, Ph.D., za její vřelý, odborný a nápomocný přístup při psaní mé bakalářské práce. Dále bych rád poděkoval Mgr. Zuzaně Stehlíkové a Prof. MUDr. Heleně Tlaskalové-Hogenové, DrSc. za jejich čas a ochotu si číst a opravovat mou bakalářskou práci. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat své rodině, která mě při studiu finančně i emocionálně podporovala.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 4.6. 2020

.....

Obsah

Úvod.....	1
1 Kůže.....	2
1.1 Funkce, anatomie a fyziologie kůže.....	2
1.2 Imunitní systém kůže.....	3
1.2.1 Epidermální imunitní buňky.....	3
1.2.2 Dermální imunitní buňky.....	4
1.2.3 Kožní T-lymfocyty.....	4
2 Kožní mikrobiota.....	5
2.1 Definice pojmů.....	5
2.2 Nástroje pro zkoumání kožní mikrobioty.....	5
2.2.1 Kultivace.....	6
2.2.2 Molekulárně biologické metody.....	6
2.3 Složení kožní mikrobioty.....	7
2.3.1 Bakterie.....	7
2.3.2 Houby.....	8
2.3.3 Viry a archea.....	8
2.4 Faktory ovlivňující složení kožní mikrobioty.....	9
2.4.1 Vnitřní faktory.....	9
2.4.2 Vnější faktory.....	10
2.5 Mikrobiota kůže a její fyziologické funkce.....	10
2.5.1 Ochrana před patogeny.....	11
2.5.2 Interakce kožní mikrobioty s imunitním systémem.....	11
3 Vybraná kožní onemocnění asociovaná se změnou kožní mikrobioty.....	13
3.1 Psoriáza.....	13
3.1.1 Patogeneze psoriázy.....	13
3.1.2 Psoriáza a kožní mikrobiota.....	15
3.2 Atopická dermatitida.....	16
3.2.1 Patogeneze atopické dermatitidy.....	16
3.2.2 Atopická dermatitida a kožní mikrobiota.....	18
3.3 Vitiligo.....	20
3.3.1 Vitiligo a kožní mikrobiota.....	20
Závěr.....	22
Citovaná literatura.....	23

Abstrakt

Povrch lidského těla je osídlen velkým množstvím mikroorganismů, jejichž složení je kromě vnějších a vnitřních faktorů významně ovlivněno také topografií pokožky. Komplexní kožní mikrobiota je nezbytnou složkou správné fyziologické a protektivní funkce pokožky. Změna v dynamice mikrobiálních společenstev na kůži nebo v gastrointestinálním traktu se v současné době považuje za součást spouštěcích mechanismů mnohých dermatologických onemocnění. Některá kožní onemocnění jsou se změnou složení kožní mikrobioty přímo asociovaná – například atopická dermatitida, akné či psoriáza. Získání a pochopení nových poznatků o mezidruhových interakcích mikrobioty a jejich působení na hostitele by mohlo vést k vývoji nových diagnostických a terapeutických přístupů, díky kterým by mohla být prevence či léčba některých onemocnění účinnější.

Klíčová slova: kůže, kožní nemoci, kožní mikrobiota, imunita, psoriáza, atopická dermatitida, vitiligo

Abstract

The surface of the human body is colonized by a large number of microorganisms whose composition depends not only on external and internal factors, but is also significantly influenced by the topography of human skin. The complex skin microbiota is an essential part of physiological and protective mechanisms of the skin. The change in the dynamics of microbial communities on the skin or in the gastrointestinal tract is currently considered to be part of triggering mechanisms of many skin diseases. Some of the skin inflammatory diseases are directly associated with a shift of skin microbiota composition – for instance atopic dermatitis, acne vulgaris or psoriasis. Gaining and perceiving knowledge about interspecies interactions and their effect on a host could lead to the development of new diagnostic and therapeutic approaches which could make the prevention or treatment of some skin disorders more effective.

Key words: skin, skin diseases, skin microbiota, immunity, psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo

Seznam zkratek

AD	atopic dermatitis, atopická dermatitida
AMP	antimicrobial peptide, antimikrobiální peptid
APC	antigen presenting cell, buňka prezentující antigen
DAMP	danger-associated molecular pattern, molekulární vzorce asociované s nebezpečím
DC	dendritic cell, dendritická buňka
dDC	dermal dendritic cell, dermální dendritická buňka
DNA	deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina
FFA	free fatty acid, volná mastná kyselina
GF	germ-free, bezmikrobní
GPNMB	glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, glykoprotein nemetastatického proteinu melanomu B
hBD	human beta-defensin, lidský beta-defensin
HLA	human leukocyte antigen, lidský leukocytární antigen
HMP	human microbiome project, projekt lidského mikrobiomu
HPV	human papillomavirus, lidský papillomavirus
Ig	imunoglobulin
IISI	imiquimod-induced skin inflammation, imiquimodem-indukovaný kožní zánět
IL	interleukin
ILC	innate lymphoid cell, přirozená lymfoidní buňka
IFN	interferon
ITS	internal transcribed spacer, sekvence přepisovaných mezerníků
LC	Langerhans cell, Langerhansova buňka
mDC	myeloid dendritic cell, myeloidní dendritická buňka
MET	metronidazol
MHC	major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilní komplex
NBUVB	narrowband UV light, úzkospektrné UV světlo
NGS	next generation sequencing, sekvenování nové generace
NIH	National Institutes of Health, Národní institut zdraví
NK	natural killer, přirozený zabíječ
NLRP	NOD-like receptor protein, receptorový protein rodiny NOD
PCR	polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
pDC	plasmacytoid dendritic cell, plazmocytoïdní dendritická buňka
PSM	phenol-soluble modulín, ve fenolu rozpustný modulín
PyV	polyomavirus
ROS	reactive oxygen species, reaktivní forma kyslíku

RNA	ribonucleic acid, ribonukleová kyselina
rRNA	ribosomal ribonucleic acid, ribozomální ribonukleová kyselina
SNP	single-nucleotide polymorphism, jednonukleotidový polymorfismus
TGF	transforming growth factor, transformující růstový faktor
TLR	toll-like receptor, receptory rodiny Toll
TNF	tumor necrosis factor, faktor nádorové nekrózy
T _{reg}	regulatory T cell, regulační T-lymfocyt
T _{rm}	tissue-resident memory T cell, tkáňově specifický paměťový T-lymfocyt
UV	ultraviolet, ultrafialové
WGS	whole-genome sequencing, celogenomové sekvenování

Úvod

Lidská kůže je obývána velkým množstvím mikroorganismů – bakteriemi, houbami, archea a viry, které dohromady tvoří kožní mikrobiotu. Složení kožní mikrobioty je závislé především na topografii kůže, také je však ovlivněno vnějšími a vnitřními faktory. Mezi vnější faktory ovlivňující její složení patří například okolní prostředí a užívání antibiotik, zatímco mezi vnitřní faktory ovlivňující její složení patří například pohlaví, věk, etnikum a genetická výbava jedince.

Dříve byly pro výzkum lidského mikrobiomu využívány především kultivační techniky. Jejich použití obnášelo mnohé nedostatky, které do jisté míry vyřešil až pokrok v molekulárně biologických metodách. Díky nim lze dnes identifikovat mikroorganismy rychleji a efektivněji. Tento pokrok v molekulárně biologických metodách umožnil hlouběji nahlédnout do vztahů mezi jednotlivými mikroorganismy lidské mikrobioty a mezi jejich složením a lidským zdravím.

Kožní mikrobiota je esenciální pro správné fungování kůže, jelikož se různou mírou podílí na jejích fyziologických procesech. Mikroorganismy na kůži například soupeří s jinými mikroorganismy o živiny a o prostor a tím chrání kůži před potenciálními patogeny nebo neustále interagují s kožním imunitním systémem a tím se podílí na jeho správném fungování. Disbalance ve složení kožní mikrobioty je spojována s některými kožními zánětlivými onemocněními. Důkladnější prozkoumání a lepší pochopení vztahu mezi kožní mikrobiotou a lidským zdravím může vést k vývoji efektivnějších terapeutických metod.

Cílem této bakalářské práce je shrnutí poznatků o složení kožní mikrobioty, co toto složení ovlivňuje a jak se toto složení mění u pacientů s psoriázou, atopickou dermatitidou a vitiligem. U každého onemocnění je také stručně popsána patogeneze, jelikož pro lepší pochopení vztahu kožní mikrobioty a dané kožní nemoci je její znalost zásadní.

1 Kůže

1.1 Funkce, anatomie a fyziologie kůže

Kůže zajišťuje mnoho fyziologických funkcí sloužících k udržení vnitřní homeostázy lidského organismu. Představuje mechanickou bariéru mezi vnějším a vnitřním prostředím a chrání před chemickými, fyzikálními, biologickými i mechanickými faktory. Kůže se dále podílí na termoregulaci, resorpci liposolubilních látek a na imunitních procesech organismu. Kůže tvoří až 15 % celkové váhy člověka a je tedy největším orgánem lidského těla. Skládá se ze 3 vrstev: z epidermis (pokožky), která se skládá z 5 vrstev; dermis (škáry), která se skládá ze 2 vrstev; a z hypodermis (podkožního vaziva).

90 – 95 % buněk epidermis představují keratinocyty, které během života prochází značnou diferenciací a následnou keratinizací. Zakládají se v bazální vrstvě (*stratum basale*) mitotickým dělením z kmenových buněk a dále se posouvají směrem ke kožnímu povrchu. Přitom prodělávají morfologické i fyziologické změny a tvoří další vrstvy. Ve vrstvě ostnitých buněk (*s. spinosum*) mají vřetenovitý tvar a jsou navzájem spojené desmozomy. Rohovatět začínají ve vrstvě zrnitých buněk (*s. granulosum*). Především na dlani a na chodidle je zřetelná vrstva jasných buněk (*s. lucidum*). Keratinocyty, již označované jako korneocyty, se odlupují v rohové vrstvě (*s. corneum*). Jejich životnost je cca 30 dní a v závěrečné fázi jsou ploché a bezorganelové (Arda et al., 2014).

Dalšími buňkami epidermis jsou Langerhansovy buňky (LC), melanocyty a Merkelovy buňky. LC vykonávají imunologické funkce – aktivně vychytávají antigeny a prezentují je T-lymfocytům. Melanocyty produkují pigment melanin, který ve formě melanozomů distribuují přes dendritické výběžky do okolních keratinocytů. Melanin pak chrání keratinocyty před škodlivými účinky ultrafialového (UV) světla. Na jeden melanocyt takto připadá 36 keratinocytů. Merkelovy buňky nejsou příliš početné a fungují nejspíše jako mechanoreceptory (Kanitakis, 2002).

Pod epidermis se nachází bazální lamina, která ji mechanicky spojuje s dermis. Jde o tenkou vrstvu extracelulární matrix, skládající se především z kolagenu IV. typu. Dermis je podpůrná, stlačitelná a elastická pojivová tkáň skládající se z dermálních vláken (tvořena hlavně z kolagenu) a fibroblastů, které dermální vlákna produkují. V dermis se také nacházejí dermální dendritické buňky (dDC) a žírné buňky (mastocyty), které vykonávají imunologické funkce. Prostor mezi buňkami dermis je vyplněn glykoproteiny a proteoglykany. V dermis je dále hustá cévní síť, která se podílí na termoregulaci, imunitních dějích či udržování krevního tlaku. Také je bohatě inervovaná aferentními i eferentními nervovými vlákny. Aferentní vlákna zodpovídají za vnímání vnějších stimulů jako je tlak, dotek, bolest či teplota. Eferentní vlákna oproti tomu regulují sekreci potu či průsvit cév (Arda et al., 2014).

Kůže obsahuje také různé přívesky a deriváty, které jsou lokalizovány především v dermis. Patří mezi ně potní a mazové žlázy, vlasy a nehty. Potní žlázy jsou důležité pro termoregulaci, zatímco mazové žlázy, které tvoří funkční jednotku s vlasovými folikuly, brání produkcí kožního mazu patogenním mikroorganismům v kolonizaci kůže a ztrátám vody z kůže (Kanitakis, 2002).

Poslední vrstvou kůže je hypodermis. Jde o tukovou tkáň důležitou pro termoregulaci, skladování energetických zásob a ochranu proti mechanickému poškození. Dominantními buňkami hypodermis jsou adipocyty, obsahující v cytoplazmě velké množství lipidů.

1.2 Imunitní systém kůže

V kůži se nachází velké množství lymfocytů a jiných imunokompetentních buněk. V epidermis to jsou především keratinocyty a LC, zatímco v dermis jsou to především dDC a žírné buňky. Imunitní buňky v obou vrstvách spolu mohou navzájem komunikovat, například prostřednictvím neuropeptidů sekretovaných nemyelinizovanými nervovými vlákny, která funkčně spojují epidermální LC s dermálními žírnými buňkami (Egan et al., 1998).

1.2.1 Epidermální imunitní buňky

Mezi imunokompetentní buňky epidermis patří hlavně keratinocyty, LC a melanocyty. V případě zánětu jsou keratinocyty společně s neutrofily a epitelovými buňkami hlavním zdrojem antimikrobiálních peptidů (AMP). Keratinocyty exprimují receptory rodiny Toll (TLR), po jejichž aktivaci podporují rozvoj Th1 imunitní odpovědi a produkují interferony (IFN). IFN- γ stimuluje keratinocyty k expresi glykoproteinů hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) skupiny II; keratinocyty tedy mohou fungovat jako buňky prezentující antigen (APC) a stimulovat již zralé T-lymfocyty. Dále mohou keratinocyty produkovat některé prozánětlivé cytokiny a lákat leukocyty do místa zánětu (Matejuk, 2018).

LC, patřící mezi APC, se nacházejí především ve *s. spinosum*, odkud směrem k povrchu vysílají dendritické výběžky skrz těsné spoje mezi keratinocyty a vychytávají antigeny. Po zachycení antigenu dozrávají a prezentují jej na MHC II glykoproteinech. LC mohou dále cestovat do lokálních lymfatických uzlin, kde antigen prezentují T-lymfocytům. LC se zapojují především do tolerogenních odpovědí produkcí protizánětlivého interleukinu (IL)-10 (Deckers et al., 2018).

Melanocyty exprimují několik typů TLR a mohou produkovat některé prozánětlivé cytokiny a chemokiny. Také mohou exprimovat MHC II glykoproteiny a fungovat jako APC. Melanin a některé intermediáty melanogeneze mají významné antimikrobiální vlastnosti (Hong et al., 2015).

1.2.2 Dermální imunitní buňky

Pod bazální laminou, která spojuje epidermis s dermis, se nacházejí dDC. Ty tvoří různé subpopulace dendritických buněk (DC), z nichž nejdůležitější jsou Langerin⁺ CD103⁺ dDC a Langerin⁻ dDC. dDC v nezralém stavu exprimují TLR2 a TLR4, zatímco ve zralém stavu TLR téměř neexprimují. Naopak exprimují kostimulační molekulu CD83 a fungují jako APC (Matejuk, 2018).

V horní části dermis jsou lokalizovány žírné buňky, které produkují hormon histamin způsobující vasodilataci cév. Žírné buňky dále produkují enzym tryptázu, který degraduje extracelulární matrix a umožňuje leukocytům migrovat do epidermis, a enzym chymázu, který může aktivovat a lákat některé leukocyty do místa zánětu a tím zánět podporovat. Naopak expresí IL-10 a transformujícího růstového faktoru (TGF)- β mohou žírné buňky podporovat imunitní toleranci. Také exprimují TLR a mohou fungovat jako APC (Matejuk, 2018).

V dermis se dále nacházejí rezidentní makrofágy, které mohou vykazovat prozánětlivý i protizánětlivý fenotyp. Makrofágy patří mezi profesionální fagocyty. Fagocytují pozůstatky odumřelých buněk, zabíjejí intracelulární i extracelulární bakterie a patří mezi APC. Během zánětu může být počet makrofágů doplňován z krevních monocytů (Yanez et al., 2017).

1.2.3 Kožní T-lymfocyty

V epidermis i dermis se nachází velké množství T-lymfocytů. Ty mohou být rezidentní, cirkulovat či mohou infiltrovat kůži po stimulaci DC v lokálních lymfatických uzlinách. Rezidentními i cirkulujícími T-lymfocyty jsou paměťové buňky (T_{RM}) – v dermis především $CD4^+$ a v epidermis především $CD8^+$ T-lymfocyty. Zatímco rezidentní T_{RM} lymfocyty zůstávají permanentně v kůži, cirkulující mohou migrovat mezi kůží a lymfatickými uzlinami (Ho and Kupper, 2019).

5 – 10 % kožních T-lymfocytů tvoří cirkulující regulační (T_{reg}) lymfocyty, které kromě regulace T-lymfocytů regulují také APC či akumulaci neutrofilů v rané fázi zánětu. V kůži se dále nacházejí $\gamma\delta$ T-lymfocyty, NKT buňky či přirození zabíječi (NK buňky) (Ho and Kupper, 2019; Matejuk, 2018).

2 Kožní mikrobiota

2.1 Definice pojmů

Mikrobiota zahrnuje souhrn všech mikroorganismů (bakterie, viry, houby, archae) osídlujících epitelové povrchy sliznic a kůže. Pojem mikrobiom je často s pojmem mikrobiota zaměňován, označuje však kromě mikroorganismů samotných také jejich genetickou výbavu.

Mikroorganismy lze zjednodušeně podle vztahu k lidem rozdělit na komenzální a patogenní. Komenzální mikroorganismy mají ze svého hostitele prospěch (například pro ně představuje zdroj živin či stabilní prostředí) a nijak mu neškodí. Naopak mohou hostiteli přinášet některé výhody – lze tedy mluvit až o mutualismu. Oproti tomu patogenní mikroorganismy mohou v hostiteli vyvolat onemocnění. Dělí se na primárně patogenní a na podmíněně patogenní mikroorganismy. Primárně patogenní mikroorganismy mohou onemocnění vyvolat i u zdravého jedince, zatímco podmíněně patogenní (neboli oportunní) mohou vyvolat onemocnění pouze u imunosuprimovaného jedince. Oportunně patogenní mikroorganismy lidské mikrobioty se označují jako patobionti.

2.2 Nástroje pro zkoumání kožní mikrobioty

V roce 2009 byl vyhlášen Národním institutem zdraví (NIH) jako pokračování projektu lidského mikrobiomu (HMP) v USA projekt Mezinárodní konsorcium lidského mikrobiomu. V rámci tohoto projektu se odborníci snaží popsat lidský mikrobiom a jak jeho složení souvisí se vznikem různých onemocnění. Jedním z významných přínosů tohoto projektu je snaha sjednotit využívané techniky, jelikož výsledky různých studií se navzájem liší zkoumanými lokalitami na kůži, metodami odběru vzorků a ve způsobech identifikace mikroorganismů. Mimoto je důležité zaznamenávat údaje jako věk a pohlaví jedince či užívání antibiotik a jiných léčiv. Tyto faktory totiž mohou významně ovlivnit složení mikrobiomu (Kong et al., 2017).

Vzorky pro analýzu kožní mikrobioty se odebírají nejčastěji 3 způsoby: stěrem pomocí speciální štětičky, seškrabem pomocí skalpelu nebo biopsií (Grice et al., 2008). Každá z těchto metod má svá specifika a je vhodná na jinou kožní vrstvu. Pro odběr vzorku se nejčastěji využívá stěr, jelikož je rychlý, jednoduchý a neinvazivní. Nevýhodou stěru však může být to, že při jeho použití lze analyzovat pouze povrchovou vrstvu epidermis. Seškrab horní vrstvy epidermis skalpelem se využívá především pro zachycení méně početných skupin mikroorganismů (například houby), jelikož umožňuje odběr většího množství biomasy než stěr speciální štětičkou (Kong et al., 2017). Oproti tomu biopsie je sice nejefektivnější a zahrnuje všechny kožní vrstvy, ale také je invazivní a tudíž nevhodná pro použití na viditelných místech jako je obličej (Grice et al., 2008).

2.2.1 Kultivace

Před rozvojem molekulárně biologických metod byly k výzkumu kožní mikrobioty používány hlavně kultivační techniky, které neumožňují kultivovat mnohé mikroorganismy (kultivovat lze méně než 1 % mikroorganismů na planetě). Nepřímo tak byly upřednostňovány mikrobiální skupiny, které na mediu rostly nejrychleji. Například *Corynebacterium*, jednu z nejpočetnějších bakterií kožní mikrobioty, lze kultivovat jen obtížně (Staley, 1985). Při použití kultivačních metod byla tedy zachycena menší mikrobiální diverzita, než při použití molekulárně biologických metod (Zapka et al., 2017). Dalším nedostatkem byl způsob zařazování do taxonomie, který byl závislý na fenotypu, mikroskopii či na biochemických reakcích (Hannigan and Grice, 2013).

2.2.2 Molekulárně biologické metody

V současnosti se nejčastěji využívá k výzkumu mikrobiomu sekvenace. Dříve se využívala především Sangerova metoda sekvenování, založená na začleňování značených nukleotidů během *in vitro* replikace DNA, nebo pyrosekvenování. Obě tyto metody byly později nahrazeny sekvenováním nové generace (NGS), které umožnilo levnější a rychlejší generování většího množství dat. Poslední dobou se zdá být nadějně celogenomové sekvenování (WGS), během kterého je DNA naštipána na fragmenty různých velikostí, přičemž se následně fragmenty osekvenují a seřadí do správného pořadí. WGS snižuje amplifikační nepřesnosti a zachycuje organismy více domén (Meisel et al., 2016). Zároveň je však dražší a náročnější na provoz.

Pro identifikaci bakterií se při NGS využívají primery specifické pro malou ribozomální podjednotku 16S rRNA, která obsahuje jak konzervovanou část, tak část variabilní. Variabilní část se skládá z 9 částí (V1 – V9) (Chakravorty et al., 2007). Nejčastěji se využívají variabilní oblasti V1V3 (Kong et al., 2017; Meisel et al., 2016). Například rody *Staphylococcus* a *Streptococcus* jsou nejlépe detekovatelné přes V1V2, jelikož mají tuto oblast heterogenní (Kong et al., 2017). Naopak při použití oblasti V4 je podhodnocena přítomnost bakterie *Cutibacterium*, protože je tato oblast krátká a více konzervovaná než oblast V1V3 (Meisel et al., 2016; Zapka et al., 2017). Pro identifikaci bakterií z kožních vzorků se často používá variabilní oblast V3V4 (Stehlikova et al., 2019a). K identifikaci hub se většinou využívají primery specifické pro oblasti sekvencí přepisovaných mezerníků (ITS) 1 nebo 2. ITS1 leží mezi geny pro malou a velkou rRNA podjednotku, zatímco ITS2 leží mezi geny pro velkou podjednotku (Findley et al., 2013).

Molekulárně biologické metody mají, stejně jako kultivační, určité nevýhody. Například primery polymerázové řetězové reakce (PCR) nemusí všechny sekvence amplifikovat se stejnou účinností nebo nelze odlišit mrtvé buňky od živých. Mrtvé buňky mohou být bakterie, které žijí v hlubších vrstvách kůže a po smrti cestují společně s keratinocyty k povrchu. Obtížná je také identifikace virů,

jelikož nemají žádný univerzální gen. Pouze některé blízké příbuzné skupiny mohou některé geny sdílet (například HPV L1 gen) (Forslund, 2007; Hannigan and Grice, 2013).

Pro výzkum kožní mikrobioty se také využívají poměrně mladé obory jako metabolomika a transkriptomika. Metabolomika se zabývá komplexní analýzou metabolomu daného organismu, zatímco transkriptomika se zabývá analýzou transkriptomu, tedy veškeré RNA v buňkách. Těmito způsoby lze zjistit, jaké metabolity jsou spojené s přítomností určitých mikrobiálních taxonů či jak kožní mikrobiota ovlivňuje genovou expresi hostitelských buněk.

2.3 Složení kožní mikrobioty

Lidská kůže je osídlena tisíci druhy bakterií, hub, virů a archea, jež dohromady tvoří kožní mikrobiotu (Grice and Segre, 2011; Probst et al., 2013). Dále kůži obývají mikroskopičtí roztoči (například rod *Demodex*) (Grice and Segre, 2011). Složení kožní mikrobioty je místně specifické, ovlivněné především topografií epidermis. Ta je na většině povrchu suchá a kyselá a její teplota je chladnější než teplota uvnitř těla. Na různých místech se však může tato topografie lišit a vytvářet různá mikroprostředí. Mikroprostředí se navzájem mohou odlišovat vlhkostí, teplotou, pH či obsahem kožního mazu, nebo se mohou odlišovat strukturálně tloušťkou či množstvím kožních záhybů, vlasových folikulů a dalších kožních žláz. Jednotlivá mikroprostředí jsou preferována a osidlována rozličnými skupinami mikroorganismů (Grice et al., 2009).

Obecně je složení kožní mikrobioty na těle jedince bilaterálně souměrné a v čase relativně stabilní (Costello et al., 2009; Findley et al., 2013). Intrapersonální podobnost je v rámci symetrických míst na lidském těle vyšší, než interpersonální (Findley et al., 2013; Grice et al., 2009). V současné době je nejlépe prozkoumána bakteriální složka mikrobiomu.

2.3.1 Bakterie

Na kůži dominují 4 bakteriální kmene: Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes a Proteobacteria (Costello et al., 2009; Gao et al., 2010; Grice et al., 2008, 2009). Zástupci těchto kmenů v různém poměru osidlují jednotlivá mikroprostředí. Lipofilní bakterie (například *Cutibacterium acnes* z kmene Actinobacteria) osidlují především místa s vyšším výskytem mazových žláz (Grice et al., 2009; Leeming et al., 1984). Místa s vyšším výskytem potních žláz naopak preferují fakultativně anaerobní rody jako *Staphylococcus* (z kmene Firmicutes) a *Corynebacterium* (z kmene Actinobacteria) (Costello et al., 2009; Grice et al., 2009). Nejvyšší bakteriální diverzitou disponují suchá místa epidermis (například předloktí), na kterých dominují rody *Corynebacterium*, *Streptococcus* (z kmene Firmicutes), *Staphylococcus* a *Cutibacterium* (Gao et al., 2010). *Cutibacterium acnes* je nejpočetnějším bakteriálním druhem na lidské kůži (Gao et al., 2010; Staudinger et al., 2011).

Místa na epidermis s vyšší bakteriální diverzitou, jako jsou předloktí či dlaně, jsou v čase méně stabilní (Fierer et al., 2008; Grice and Segre, 2011). Mikrobiální společenstva zde nepodléhají výraznějším změnám v zastoupení jednotlivých druhů, liší se však poměry mezi jednotlivými rody. Nejvíce dynamický je poměr mezi rody *Streptococcus* a *Staphylococcus* (Gao et al., 2010).

S nástupem molekulárně biologických metod byl na kůži zjištěn mnohem vyšší výskyt gramnegativních bakterií, než se dříve popisovalo. Tyto bakterie byly dříve považovány za vzácné a přisuzovala se jim role příležitostných kolonizátorů povrchových zranění (Aly et al., 1978; McBride et al., 1977). Grampozitivní bakterie jsou přesto obecně početnější (Staudinger et al., 2011).

Kožní mikrobiotu mohou tvořit nejen rezidentní bakterie, ale také transientní bakterie, které se na kůži dostávají z okolního prostředí. Mezi ně mohou patřit také patogenní druhy jako *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitis* či *Streptococcus pneumonia* (Staudinger et al., 2011).

2.3.2 Houby

Nejvíce zastoupeným rodem hub lidské mikrobioty (mykobioty) jsou lipofilní houby *Malassezia*, které jsou závislé na produkci kožního mazu (Findley et al., 2013; Gao et al., 2010; Sugita et al., 2016). V závislosti na místě na lidském těle mohou tvořit 53 - 80 % mykobioty, přičemž nejvíce jich je za ušním boltcem (Gao et al., 2010). Dále můžeme na kůži hojně nalézt zástupce rodů *Candida*, *Debaryomyces* a *Cryptococcus* (Grice and Segre, 2011; Ward et al., 2018).

Rod *Malassezia* dominuje kromě chodidla na většině povrchu těla. Na kůži bylo identifikováno 11 ze všech 14 známých druhů, přičemž nejpočetnější jsou druhy *M. restricta*, *M. globosa* a *M. sympodialis*. Nejvíce diverzní mykobiota je popisována na patě, kde se kromě rodu *Malassezia* vyskytují hojně také rody *Aspergillus* a *Cryptococcus* (Findley et al., 2013).

2.3.3 Viry a archea

Viry osidlující kůži nejsou kvůli obtížnému zkoumání dosud dobře popsány. Mezi nejčastěji popisované viry ve vztahu ke kožním chorobám patří především lidský papillomavirus (HPV) a polyomavirus (PyV) (Forslund, 2007; Moens et al., 2011).

Archea dlouho nebyla považována za součást kožní mikrobioty a pokud byla nalezena, vysvětlovalo se to kontaminací z gastrointestinálního traktu či z ústní dutiny. S rozvojem sekvenčních technik byly ale na lidské kůži pozorovány archeální kmeny Thaumarchaeota, jenž může tvořit až 4,23 % celkové prokaryotické mikrobioty, a Euryarchaeota (Probst et al., 2013).

2.4 Faktory ovlivňující složení kožní mikrobioty

Složení kožní mikrobioty je ovlivněno různými faktory. Kromě charakteru kožního mikroprostředí to mohou být faktory vnitřní, jako věk či pohlaví, i faktory vnější, jako hygiena či teplota prostředí.

Mikroorganismy se ovlivňují také navzájem. Mohou kompetovat o živiny či mohou být ovlivněny přítomností AMP, které mohou produkovat keratinocyty i mikroorganismy samotné. Příkladem vzájemného ovlivnění různých skupin mikroorganismů může být vyšší bakteriální diverzita a nižší houbová diverzita na ruce. Přesný opak byl zjištěn na chodidlech. Na trupu jsou obě skupiny méně diverzní. Dále bylo popsáno, že kmen *Actinobacteria* negativně koreluje s odděleními *Ascomycota* a *Basidiomycota*, zatímco kmeny *Firmicutes* a *Proteobacteria* navzájem korelují pozitivně (Findley et al., 2013).

2.4.1 Vnitřní faktory

Mezi vnitřní faktory ovlivňující kožní mikrobiotu patří pohlaví, etnikum či genetická výbava jedince.

Složení kožní mikrobioty se liší u mužů a u žen. Muži a ženy se liší fyziologicky i etologicky. Například na dlani mají obě pohlaví velmi podobné bakteriální složení, poměry zastoupení jednotlivých taxonů se však liší. U žen je mikrobiota na dlani více diverzní. Pravděpodobnou příčinou může být jejich nižší kožní pH (Fierer et al., 2008). Na čele, kde jsou u obou pohlaví dominantní bakterie kmenů *Actinobacteria*, *Firmicutes* a *Proteobacteria*, mají ženy navíc významně zastoupený kmen *Bacteroidetes*. Dále bylo u žen zjištěno vyšší zastoupení gramnegativních bakterií, než u mužů (Staudinger et al., 2011).

Kožní mikrobiota se mění v průběhu života. Předpokládá se, že kůže plodu je před narozením sterilní a k její kolonizaci dochází během porodu (Dominguez-Bello et al., 2010). Zpočátku kolonizují mikroorganismy novorozence homogenně a jejich složení se liší dle způsobu porodu. Po přirozeném porodu se novorozenecká mikrobiota více podobá vaginální mikrobiotě matky (především *Lactobacillus*) a po císařském řezu se více podobá kožní mikrobiotě matky (především *Staphylococcus*) (Dominguez-Bello et al., 2010). Po přirozeném porodu osidluje kůži větší množství hub rodu *Candida*, než po císařském řezu. U předčasně narozených dětí je na čele také zvýšený výskyt hub rodů *Cladosporium*, *Fusarium* a *Cryptococcus* (Paul et al., 2019).

V prvních 3 měsících života se kožní mikrobiota stává místně-specifická, ačkoli její složení zůstává do určité míry variabilní. Zpočátku je dominantním rodem *Staphylococcus*, jelikož kůže novorozence je více hydratovaná, než u dospělého (Capone et al., 2011). Během prvních let pak u dítěte dochází

k vývoji a ustanovení kožní mikrobioty, která se znovu začne měnit během puberty. Tehdy totiž dochází ke změnám v produkci kožního mazu a tím se prostředí mění ve prospěch lipofilních bakterií. Rody jako *Streptococcus* jsou částečně či zcela nahrazeny bakteriemi rodů *Cutibacterium* či *Corynebacterium* (Oh et al., 2012).

Složení kožní mikrobioty může být ovlivněno také genetickou výbavou hostitele. Jednonukleotidový polymorfismus (SNP, konkrétně rs4986791) v genu pro TLR4 je spojen s nižší alfa diverzitou mykobioty. SNP (rs6672995) v genu pro receptorový protein rodiny NOD (NLRP)3 je asociován s vyšším relativním zastoupením rodu *Malassezia* a naopak s nižším zastoupením rodu *Fusarium*, zatímco jiný SNP (rs4353135) ve stejném genu souvisí s větším zastoupením rodu *Candida* a s nižším zastoupením rodu *Malassezia* (Paul et al., 2019).

2.4.2 Vnější faktory

Mezi vnější faktory ovlivňující kožní mikrobiotu patří osobní návyky či okolní prostředí.

Bylo zjištěno, že složení mikrobioty na dlani se liší těsně po umytí rukou (převaha bakterií *Staphylococcus* a *Streptococcus*) od složení v pozdější době po umytí (převaha rodu *Cutibacterium*) (Fierer et al., 2008). Mezi návyky patří také užívání kosmetických přípravků, přičemž mnohé rozdíly ve složení kožní mikrobioty mezi muži a ženami zmizely v okamžiku, kdy byla kosmetika vyloučena (Staudinger et al., 2011). Dále by se dala mezi návyky počítat také dominance ruky, která ovlivňuje složení kožní mikrobioty na dlani (Fierer et al., 2008).

Složení kožního mikrobioty může být ovlivněno také faktory okolního prostředí. Při vyšší teplotě a vlhkosti bylo zjištěno větší množství bakterií na zádech, na chodidlech a v podpaží než při nižší teplotě a vlhkosti (McBride et al., 1977). U myši byla dále zjištěna korelace mezi expozicí jedince UV záření a mikrobiální variabilitou (Ghaly et al., 2018). UV záření totiž působí baktericidně.

Významným faktorem je užívání antibiotik. Například během léčby akné antibiotiky doxycykliny, které patří mezi širokospektrální tetracykliny, byla pozorována téměř dvojnásobná redukce v zastoupení *C. acnes* (Park et al., 2020). Po užívání antibiotik u novorozenců během prvních 5 týdnů života se zvýšila kolonizace houbami, konkrétně druhem *C. albicans* (Paul et al., 2019). Po užívání antimykotik byla na nohou zjištěna mnohem vyšší mykobiální diverzita (Findley et al., 2013).

2.5 Mikrobiota kůže a její fyziologické funkce

Kožní mikrobiota má mnohé fyziologické funkce. Patří mezi ně ochrana hostitele před průnikem patogenů a neustálá interakce s imunitním systémem.

2.5.1 Ochrana před patogeny

Ochrana hostitele před průnikem patogenů spočívá v kompetici rezidentních a patogenních mikroorganismů o prostor a o živiny. Tento souboj může být podmíněn produkcí některých antimikrobiálních látek, bakteriocinů, které různým způsobem eliminují jiné bakterie. Jednou z podskupin bakteriocinů jsou lantibiotika. Například *Staphylococcus hominis* produkuje 2 typy lantibiotik, které jsou synergické s lidským AMP LL-37 a které jsou selektivní vůči *S. aureus* (Nakatsuji et al., 2017). Lantibiotika obecně tvoří v bakteriální membráně póry a inhibují syntézu buněčné stěny. Jejich synergie s LL-37 naznačuje, že některé molekuly produkované mikroorganismy mohou být považovány za součást přirozené imunity člověka. *Staphylococcus epidermidis* produkuje ve fenolu rozpustný modulín (PSM)- γ a PSM- δ . Tyto molekuly mají antibakteriální účinky a mohou inhibovat růst bakterií *S. aureus* a *Streptococcus* skupiny A (Cogen et al., 2010).

Při mechanickém poškození kůže může dojít k nárůstu bakterie *C. acnes*, která se v ráně může přizpůsobit anaerobnímu prostředí fermentací uhlíkových zdrojů jako je glycerol či glukóza. Tyto látky fermentuje na kyselinu propionovou, která má antibakteriální účinky a může inhibovat růst bakterie *S. aureus*. *C. acnes* (a dále například *S. epidermidis*) má vůči této kyselině vyšší toleranci (Shu et al., 2013). *S. aureus* asymptomaticky kolonizuje přibližně 30 % lidské populace, zároveň může ale způsobit různé infekce. Tuto bakterii tedy lze označit za patobionta.

V okolí nosních dírek dokáže *Corynebacterium accolens* inhibovat růst patogenní bakterie *Streptococcus pneumoniae* produkcí antibakteriálních volných mastných kyselin (FFA) (Bomar et al., 2016). Jiný druh, *C. striatum*, může ovlivňovat expresi genů *S. aureus*. Pokud dojde ke společnému výskytu těchto dvou bakterií v okolí nosních dírek, mění se exprese genů *S. aureus* s následnou přeměnou patogenního fenotypu na komenzální. Dochází ke zvýšení exprese faktorů důležitých pro epiteliální adhezi nebo naopak ke snížení exprese virulentních faktorů (Ramsey et al., 2016).

2.5.2 Interakce kožní mikrobioty s imunitním systémem

Kožní mikrobiota je důležitou součástí fyziologické obrany kůže a za normálních podmínek je vůči ní hostitel tolerantní. Pro ustavení této tolerance je důležitá kolonizace hostitele v neonatálním věku (Scharschmidt et al., 2015). U myši bylo zjištěno, že během kolonizace (konkrétně zkoumáno na *S. epidermidis*) dochází k akumulaci komenzál-specifických T_{reg} lymfocytů v kůži pravděpodobně v oblasti vlasových folikulů (Scharschmidt et al., 2015, 2017). Naopak zánětlivé prostředí a komenzál-specifické efektorové $CD4^+$ T-lymfocyty byly redukovány (Scharschmidt et al., 2015).

Přítomnost komenzálních bakterií na kůži vede ke stimulaci imunitního systému, čímž je imunitní systém připravován na setkání s potenciálně patogenními bakteriemi. Například většina bakterií rodu *Corynebacterium* není patogenní, sdílejí ale některé strukturní podobnosti s bakteriemi rodu *Mycobacterium*. Oba tyto rody mají vnější membránu, což není typický znak grampozitivních bakterií. Díky této podobnosti imunitní systém často patogenní zástupce rodu *Mycobacterium* lépe rozpozná a chrání tím hostitele před kožními infekcemi. Podobně sdílí *S. epidermidis* některé molekulární vlastnosti s *S. aureus* (Chen et al., 2018).

Kožní mikroorganismy mohou také regulovat expresi faktorů vrozené imunity. Na myších modelech bylo ukázáno, že komplementová signalizace neovlivňuje množství bakterií kožní mikrobioty, ovlivňuje ale jejich diverzitu a složení. Pokud je tato signalizace přerušena, vede to k prozánětlivé odpovědi celého organismu (Chehoud et al., 2013). Dále u bezmikrobních (GF) myši dochází kvůli absenci komenzálních bakterií na kůži ke snížení imunitní signalizace přes IL-1. Po naočkování *S. epidermidis* na kůži se produkce IL-1 α obnovuje, což naznačuje, že se tato bakterie podílí na regulaci imunitní odpovědi efektorovými T-lymfocyty. Myši monokolonizované bakterií *S. epidermidis* byly odolnější vůči parazitickému prvokovi *Leishmania major*, než bezmikrobní myši (Naik et al., 2012).

Mikroorganismy na kůži mohou mít také protizánětlivé účinky. Po poranění kůže u myši dochází k uvolnění RNA z poškozených buněk, která stimuluje TLR3 na nepoškozených keratinocytech. Poté dochází k uvolnění prozánětlivých cytokinů. Tato zánětlivá reakce může být inhibována přes TLR2, jenž je na povrchu keratinocytů, a přes kyselinu lipoteichovou. Tu produkují bakterie *Staphylococcus*, čímž mírní zánět. Na jiné imunitní buňky, například na makrofágy, to však může mít opačný efekt (Lai et al., 2009).

3 Vybraná kožní onemocnění asociovaná se změnou kožní mikrobioty

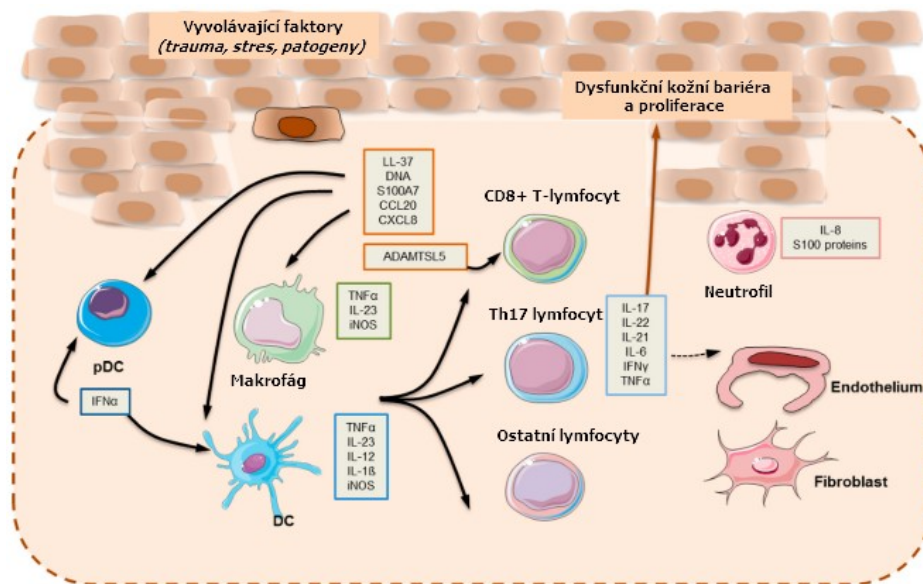
3.1 Psoriáza

Psoriáza (lupenka) je chronické, imunitně mediované zánětlivé onemocnění, jehož etiologie není dosud zcela známa. Postihuje zejména kůži, ale může se projevovat také postižením kloubů (psoriatická artritida) a dalších orgánů. Postihuje přibližně 2 - 3 % světové populace, přičemž jsou postižena stejně obě pohlaví a děti jsou postiženy méně často než dospělí (Parisi et al., 2013). Psoriáza se projevuje především hyperplazií epidermis, neovaskularizací a infiltrací zánětlivých leukocytů (Boehncke and Schön, 2015; Rendon and Schäkel, 2019). Často je asociovaná s dalšími chorobami. Mezi nejčastější se řadí tzv. metabolický syndrom, mezi jehož příznaky patří obezita, hypertenze, kardiologická onemocnění nebo diabetes mellitus (Raychaudhuri et al., 2010).

3.1.1 Patogeneze psoriázy

Psoriáza je multifaktoriálně podmíněné onemocnění. Tomu napovídá častý výskyt psoriázy u obou jednovaječných dvojčat ve stejném věku, s velmi podobnou distribucí a s velmi podobnou závažností (Farber et al., 1974). Dnes je již známo několik desítek rizikových lokusů pro rozvoj psoriázy (Tsoi et al., 2015). Některé z nich se nacházejí v genové oblasti *MHC*. Pravděpodobně nejrizikovějším lokusem genu *PSORS1* je alela *HLA-Cw6* (Nair et al., 2006). Některé rizikové lokusy pro psoriázu jsou společné i pro jiná autoimunitní či zánětlivá onemocnění, například pro Crohnovu chorobu (Ellinghaus et al., 2012; Trembath et al., 1997).

Mechanismus vzniku psoriatických lézí by se dal rozdělit do fáze iniciační a do fáze chronické (viz obrázek 1). Iniciační fáze je spuštěna poškozením keratinocytů, které uvolňují AMP. V psoriatické kůži je exprese AMP LL-37, S100 či lidského beta-defensinu (hBD)-2 značně zvýšena, což chrání psoriatickou kůži před sekundárními infekcemi (Ong et al., 2002). LL-37 je aktivní forma katelicidinu, která není exprimovaná v epidermis zdravé kůže (Frohm et al., 1997). Spouštěčem uvolňování AMP keratinocyty může být například popálení od sluníčka, mechanické poškození či prodělaná infekce (Boehncke and Schön, 2015; Rendon and Schäkel, 2019). Poškozenými keratinocyty uvolňovaný LL-37 asociuje s DNA a s RNA z jiných poškozených buněk za tvorby komplexů. Komplex LL-37 s vlastní DNA je rozpoznáván plazmocytoidními dendritickými buňkami (pDC), což vede k produkci IFN- α (Lande et al., 2007; Nestle et al., 2005). Aberantní produkce IFN- α vede k maturaci a k aktivaci myeloidních dendritických buněk (mDC), které iniciují lokální autoimunitní zánět zprostředkovaný T-lymfocyty (Lande et al., 2007; Nestle et al., 2005). IFN I. typu exprimují v reakci na LL-37, avšak ne v komplexu s DNA, také samotné epidermální keratinocyty (Morizane et al., 2012).



Obrázek 1: Patogeneze psoriázy (upraveno podle Rendon et al., 2019)

LL-37 může tvořit komplexy také s RNA z vlastních buněk. Tyto komplexy jsou rozpoznávány především mDC. Po rozpoznání komplexu LL-37 a RNA přes TLR8 produkují tyto buňky TNF- α a IL-6, dozrávají a jsou schopné stimulovat T-lymfocyty (Ganguly et al., 2009). Tím vytvářejí spojnku mezi vrozenou a adaptivní imunitou. Aktivované mDC aktivují T-lymfocyty, které následně migrují do kůže. T-lymfocyty se nejprve dělí v dermis a poté se kumulují v epidermis, což vede k patologickým změnám kůže (hyperplazie) (Boyman et al., 2004; Conrad et al., 2007). U psoriázy převažuje imunitní odpověď typu Th1 (Giustizieri et al., 2001).

Ze začátku dochází především k infiltraci CD4⁺ T-lymfocytů, které mají schopnost aktivovat CD8⁺ T-lymfocyty (Nickoloff and Wrone-Smith, 1999). Autoimunitní koncepci psoriázy podporuje identifikace LL-37 jako autoantigenu u 46 % testovaných psoriaticů (Lande et al., 2014; Valdimarsson et al., 2009). Po stimulaci tímto antigenem T-lymfocyty produkují IFN- γ a Th17 cytokiny. CD4⁺ T-lymfocyty dále produkují prozánětlivý CXCL8, což může vést k akumulaci neutrofilů, a CD8⁺ T-lymfocyty tvoří v kůži tkáňově specifické T_{RM} lymfocyty produkující IFN- γ (Lande et al., 2014).

Během psoriázy jsou CD4⁺ T-lymfocyty preferenčně lokalizovány v dermis, zatímco CD8⁺ T-lymfocyty v epidermis a na její hranici s dermis (Boyman et al., 2004). V dermis se kumulují Th17 lymfocyty, které produkují faktory nádorové nekrózy (TNF) a IFN- γ (Lowe et al., 2008). Dále produkují také IL-17 a IL-22 (Liang et al., 2006; Lowe et al., 2008). Kombinace IL-22 s IL-17A nebo s IL-17F může zvyšovat expresi AMP keratinocyty, včetně hBD-2 nebo S100A7-9. Samotný LL-37 může u keratinocytů inhibovat apoptózu (Chamorro et al., 2009).

CD4⁺ i CD8⁺ T-lymfocyty v epidermis psoriatické léze zvýšeně exprimují IL-22, IL-17 a IFN- γ (Cheuk et al., 2014; Hijnen et al., 2013). Naopak například IL-13, což je negativní regulátor produkce IL-17, je exprimován méně (Hijnen et al., 2013). Epidermální CD8⁺ T-lymfocyty produkující IL-22 se mohou podílet na epidermální akantóze, jelikož tento cytokin stimuluje keratinocyty k proliferaci a tím způsobuje epidermální hyperplazii (Hijnen et al., 2013). IL-17A může být zase zodpovědný za stimulaci keratinocytů k produkci prozánětlivých cytokinů a chemokinů (Cheuk et al., 2014).

3.1.2 Psoriáza a kožní mikrobiota

Psoriáza je asociována se změnou ve složení kožní mikrobioty (Chang et al., 2018; Stehlikova et al., 2019a). Zůstává však otázkou, jestli jde o příčinu či o důsledek rozvoje této nemoci. Jednou z teorií o rozvoji psoriázy je narušení imunitní tolerance vůči kožní mikrobiotě (Fry et al., 2013). Naopak jiným mechanismem, který ovlivňuje tyto změny, může být nadprodukce AMP keratinocyty, což může narušovat mikrobiální stabilitu na kůži (Morizane and Gallo, 2012).

Jedním z důkazů podporující významný vliv složení kožní mikrobioty na vznik či vývoj psoriázy je experiment, který byl proveden v naší laboratoři na myších s imiquimodem-indukovaným kožním zánětem (IISI). Pokud byly tyto myši léčeny antibiotikem metronidazolem (MET) či širokým spektrem antibiotik (MIX), kožní zánět se jim snížením Th17 imunitní odpovědi zmírnil. Naopak u GF myší s IISI nedošlo po podávání antibiotik k žádné změně (Stehlikova et al., 2019b). Terapeutický efekt je tedy pravděpodobně závislý na změně mikrobiálního složení ve střevě i na kůži.

V jiném experimentu bylo zjištěno, že myši, kterým byla antibiotika podávána v neonatálním věku, měly v dospělosti narušenou stabilitu kožní i střevní mikrobioty. V případě rozvoje psoriatického zánětu to mělo za následek vážnější průběh nemoci v porovnání s myšmi s IISI, kterým antibiotika podávána nebyla. Pokud byly léčené myši v přítomnosti neléčených, příznaky psoriatického zánětu se zmírnily. To bylo nejspíše způsobeno přenosem „zdravé mikrobioty“ a následně redukcí prozánětlivých cytokinů v kůži (Zanvit et al., 2015).

Samotné složení kožní mikrobioty se u psoriatiků v různých studiích často liší. Příčinou může být odlišný výběr sledovaných míst na těle nebo různě zvolené metodické postupy, jako například způsob odběru vzorků či použití primerů, které cílí na jiné variabilní oblasti 16S rRNA (Tett et al., 2017).

Nejpočetnějším kmenem na kůži psoriatiků v porovnání se zdravými jedinci je Firmicutes (Fahlén et al., 2012; Fry et al., 2013; Gao et al., 2008). Naopak kmen Actinobacteria, který je dominantní u zdravých jedinců, je u psoriatiků zastoupen méně (Gao et al., 2008). Sporná je početnost kmene Proteobacteria, jehož výskyt je v různých studiích popisován odlišně (Chang et al., 2018; Fahlén et al.,

2012; Gao et al., 2008). Sporné jsou také výsledky týkající se celkové mikrobiální diverzity. Některé studie ji shledávají nižší, některé vyšší a některé dokonce nezměněnou (Chang et al., 2018; Gao et al., 2008; Stehlikova et al., 2019a; Tett et al., 2017).

U psoriaticů bylo obecně zjištěno nižší zastoupení rodů *Staphylococcus* a *Cutibacterium* (Fahlén et al., 2012; Stehlikova et al., 2019a). Zároveň však byl v jiné studii výskyt rodu *Staphylococcus* vyšší (Tett et al., 2017). Také bylo zjištěno, že úbytek bakterií *Cutibacterium* je pravděpodobně kompenzován rody *Staphylococcus* a *Streptococcus*, ačkoliv například druhy *S. aureus* a *Streptococcus pyogenes* skupiny A byly u psoriaticů přítomny buď minimálně nebo vůbec (Gao et al., 2008). V jiné studii byl *S. aureus* identifikován jako významný kolonizátor psoriatické i ne-psoriatické kůže nemocných jedinců. Na myších bylo demonstrováno, že kolonizace touto bakterií vyvolává silnou kožní imunitní odpověď typu Th17 (Chang et al., 2018).

Příčinou nižšího množství bakterií rodu *Cutibacterium* by mohl být úbytek kožního mazu v psoriatických lézích. V jedné studii bakterie *C. acnes* negativně korelovala s bakterií *Staphylococcus sciuri*, jejíž zastoupení bylo u psoriaticů zvýšeno (naopak jiná běžná bakterie *Staphylococcus epidermidis* byla u psoriaticů zastoupena méně) (Chang et al., 2018). Dále byl zjištěn u psoriatické kůže vyšší poměr *Streptococcus* / *Cutibacterium* (Fahlén et al., 2012). Rod *Streptococcus* je tedy u psoriaticů zastoupen více (Stehlikova et al., 2019a).

3.2 Atopická dermatitida

Atopická dermatitida (AD) je nejčastější chronické zánětlivé onemocnění kůže, které se většinou projevuje již v dětství. Ve vyspělých zemích se AD rozvine u 15 - 20 % populace alespoň jednou během života (Weidinger et al., 2018). AD se dělí podle různých kritérií na několik podtypů, obecně se však projevuje střídáním akutní (převaha Th2 imunitní odpovědi) a chronické fáze (převaha Th1 imunitní odpovědi). Pro akutní fázi je typický erytém a mokvání postižené kůže, zatímco chronická fáze se kromě erytému vyznačuje suchými plochami kůže (Gittler et al., 2012). AD je doprovázena intenzivním svěděním a může postihovat různé části a různou plochu těla (i více než 90 %) (Weidinger et al., 2018).

3.2.1 Patogeneze atopické dermatitidy

AD je multifaktoriálně podmíněné onemocnění. Na základě studií na dvojčatech se předpokládá, že vnímavost k rozvoji AD představuje z 82 % genetická predispozice a z 18 % faktory životního prostředí (Thomsen et al., 2007). AD je charakteristická výskytem dalších alergických onemocnění jako je velmi častý výskyt senné rýmy, potravinových alergií či astmatu (Flohr et al., 2004; Perkin et

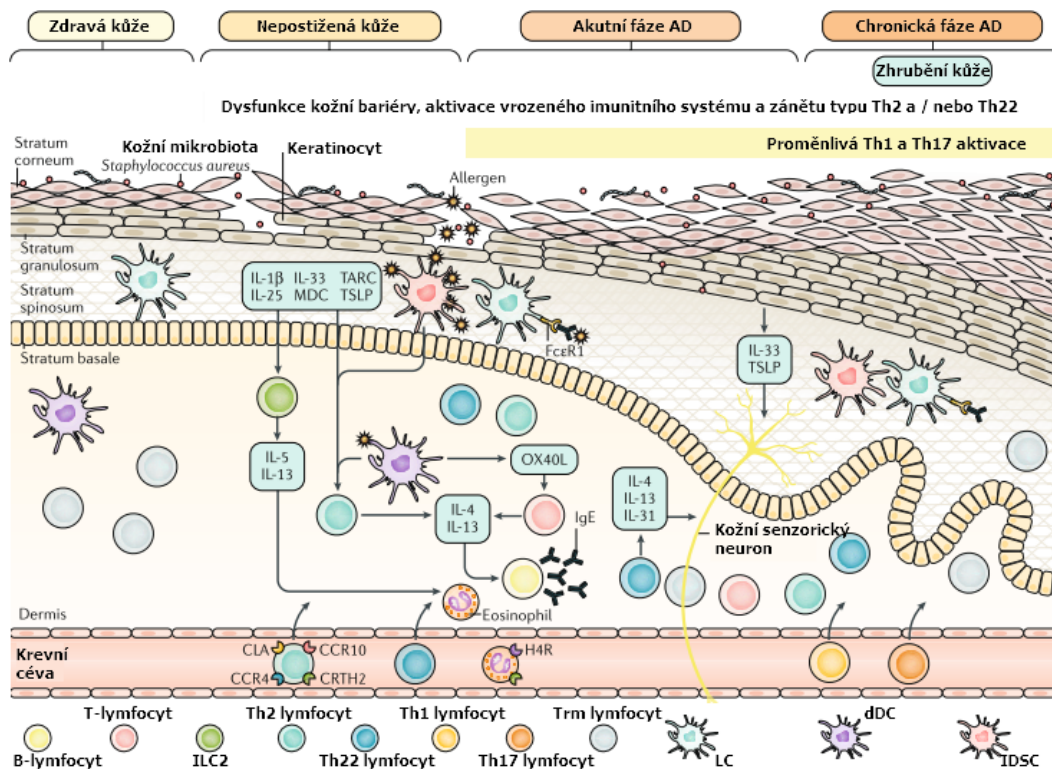
al., 2004; Silverberg and Hanifin, 2013). V jedné studii se senná rýma rozvinula u 22,4 % pacientů, zatímco potravinová alergie u 15,9 % a astma u 10,7 % pacientů (Schneider et al., 2016).

Genetická výbava jedince hraje významnou roli a je známo již několik desítek rizikových lokusů pro rozvoj AD. Nejrizikovější je pravděpodobně mutace v genu *FLG*. Tento gen kóduje epidermální protein filaggrin, který se ve *stratum corneum* podílí na tvorbě správné kožní bariéry a na vzájemném propojení korneocytů. Mutace v genu *FLG* tedy způsobuje suchou a defektní kožní bariéru, která se může vyvinout v AD (Weidinger et al., 2008). Zároveň zvyšuje pravděpodobnost rozvoje senné rýmy a různých alergií a množství cytokinů jako IL-1 α a IL-1 β v kůži (Kezic et al., 2012; Weidinger et al., 2008). Zvýšené množství IL-1 α a IL-1 β napovídá, že filaggrin se také podílí na acidifikaci kůže, protože tyto cytokiny se aktivují proteolytickým štěpením jejich prekurzorů při vyšším pH, než které běžně na kůži je (pH mezi 4.0 - 6.0) (Boer et al., 2016; Kezic et al., 2012).

Porušená kožní bariéra iniciuje vznik imunitní odpovědi uvolněním molekulárních vzorců asociovaných s nebezpečím (DAMP). Mezi ně patří alarminy jako IL-1 β , IL-25 nebo IL-33 (Weidinger et al., 2018). Tyto molekuly se mohou uvolňovat například při poškrábání se. Keratinocyty při poškození uvolňují IL-33, který stimuluje imunitní odpověď a snižuje expresi filaggrinu, čímž podporuje narušení epidermální bariéry. Při AD je koncentrace cytokinu IL-33 v kůži značně zvýšená (Seltmann et al., 2015).

U myší stimuluje mechanické poškození DC k iniciaci Th2 imunitní odpovědi zvýšenou expresí IL-10 v lokálních lymfatických uzlinách (Oyoshi et al., 2010). Uvolnění intracelulárních proteinů při poškození kůže může vést až k rozvoji autoimunity. U některých jedinců s AD lze pozorovat T-lymfocyty reagující na tělu vlastní protein α -NAC, který se účastní třídění a translokace nově syntetizovaných polypeptidů. Tato autoreaktivita podporuje v lézích AD přetrvávání imunitní odpovědi (Heratizadeh et al., 2011).

V akutní fázi AD převažují Th2 a Th22 lymfocyty, které migrují do kůže (viz obrázek 2). Na jejich chemotaxi se významně podílejí keratinocyty, které při AD nadměrně exprimují některé peptidy skupiny S100A. Tyto peptidy mají chemotaktické účinky jak na T-lymfocyty, tak na neutrofilů a monocytů. T-lymfocyty v akutní fázi produkují cytokiny IL-17 a IL-22, které zpětnovazebně stimuluje keratinocyty k expresi S100A peptidů. IL-22 dále u keratinocytů způsobuje hyperplazii (Gittler et al., 2012). CD4⁺ i CD8⁺ T-lymfocyty v dermis i v epidermis dále produkují cytokiny jako IL-4 a IL-13 (Hijnen et al., 2013). Tyto cytokiny způsobují změny ve *stratum corneum* typické pro AD – snižují expresi filaggrinu a zpožďují diferenciaci a naopak zvyšují proliferaci keratinocytů (Danso et al., 2014; Omori-Miyake et al., 2014).



Obrázek 2: Patogeneze atopické dermatitidy (upraveno podle Weidinger et al., 2018)

AD je také spojena se zvýšenou přítomností bazofilů, přirozených lymfoidních buněk druhého typu (ILC2) a B-lymfocytů produkujících imunoglobulin (Ig)E. Bazofily produkují IL-4 a lákají ILC2 do místa zánětu (Mashiko et al., 2017). Stimulované ILC2 produkují IL-5 a IL-13, které u B-lymfocytů indukují izotypový přesmyk ve prospěch IgE (Maggi et al., 2017; Mashiko et al., 2017).

Během chronické fáze je ještě více zvýšená proliferace a epidermální infiltrace T-lymfocytů a DC. Místo Th2 imunitní odpovědi však převládá imunitní odpověď Th1 (Gittler et al., 2012). Th1 lymfocyty a především $CD8^+$ T-lymfocyty produkují $IFN-\gamma$. $IFN-\gamma$ zvyšuje u keratinocytů expresi Fas receptoru a tím je dělá citlivější k Fas / FasL apoptóze (Trautmann et al., 2000). Infiltraci T-lymfocytů lze detekovat také v nepostížené kůži lidí s AD. Tyto T-lymfocyty jsou pravděpodobně paměťové a jsou zodpovědné za opakovaný výskyt nových erytémů (Brunner et al., 2017).

3.2.2 Atopická dermatitida a kožní mikrobiota

AD je spojena se změnou kožní mikrobioty. Nejvýznamnější změnou, která je u AD popisována, je pokles bakteriální diverzity. Při AD dochází ke snížení množství zástupců kmenů Actinobacteria a Proteobacteria (hlavně bakterie rodu *Acinetobacter*) a naopak dochází ke zvýšení množství bakterie *Staphylococcus* z kmene Firmicutes (Baurecht et al., 2018; Kong et al., 2012). K těmto změnám dochází pravděpodobně kvůli defektům v kožní bariéře a kvůli defektní syntéze AMP keratinocyty, konkrétně LL-37 a hBD-2, což vede k následným projevům sekundárních infekcí u AD. Oba tyto

peptidy jsou za fyziologických podmínek selektivně cytotoxické vůči *S. aureus*. Jejich expresi však snižují Th2 cytokiny (IL-4, IL-13), díky čemuž může *S. aureus* kožní bariéru překonat (Ong et al., 2002).

Kolonizace bakterií *S. aureus* je podpořena zvýšeným pH kůže v patogenezi AD, která souvisí s defektní stavbou filaggrinu ve *stratum corneum* (Miajlovic et al., 2010). *S. aureus* je celkově zastoupen více na kožních lézích, než na nepostižené kůži a jeho množství pozitivně koreluje se závažností tohoto onemocnění (Tauber et al., 2016; Totté et al., 2016). Zajímavým poznatkem je fakt, že transferem *S. aureus* z kožních lézí lze u myšího modelu vyvolat příznaky typické pro AD - ztlustění kůže a kožní infiltraci neutrofilů a Th2 a Th17 lymfocyty (Byrd et al., 2017; Nakamura et al., 2013). Mírnější AD je naopak charakteristická dominancí bakterie *S. epidermidis* namísto *S. aureus*, což naznačuje vzájemnou dynamiku mezi těmito dvěma druhy (Byrd et al., 2017).

S. aureus interaguje s kožním imunitním systémem různými způsoby. Nespecificky stimuluje kožní T-lymfocyty svými superantigeny nebo produkuje toxin PSM- δ (také zvaný δ -toxin), který stimuluje žírné buňky k degranulaci (Nakamura et al., 2013; Reginald et al., 2011). Dále stimuluje B-lymfocyty k produkci IgE a IL-4, přičemž přítomnost monomerních IgE bez navázaného antigenu zvyšuje schopnost PSM- δ způsobit degranulaci žírných buněk. Tímto způsobem *S. aureus* podporuje rozvoj alergických reakcí v patogenezi AD (Nakamura et al., 2013). Kolonizace kůže bakterií *S. aureus* v raném věku může naopak navodit imunitní toleranci. U dětí, které měly množství bakterie *S. aureus* ve 2 měsících života nižší, se pravděpodobněji ve 12 měsících rozvinula AD (Kennedy et al., 2017).

Nezanedbatelné procento jedinců s AD má také specifické IgE proti antigenům *S. aureus*, jako jsou DNA-vazebné proteiny, ribozomální proteiny či flagelin. Koncentrace IgE protilátek koreluje se závažností onemocnění (Reginald et al., 2011). U některých jedinců lze také detekovat IgE protilátky specifické proti antigenům bakterie *Escherichia coli* nebo proti houbám *Candida albicans* a *Malassezia sympodialis* (Casagrande et al., 2006; Reginald et al., 2011; Sonesson et al., 2013). Jedinci, kteří mají zároveň IgE proti jedné z těchto hub a proti roztočům *Dermatophagoides pteronyssinus*, vykazují výrazně horší průběh onemocnění (Sonesson et al., 2013).

Zastoupení běžných kožních bakterií rodu *Cutibacterium* a *Corynebacterium* je při výskytu AD sníženo (Kong et al., 2012). Tato změna může souviset s produkcí antimikrobiálních látek bakterií rodu *Staphylococcus* a se změnou lipidového složení v epidermis (Baurecht et al., 2018; Cogen et al., 2010). Lipofilní bakterie rodu *Cutibacterium* a *Corynebacterium* preferují prostředí s velkým množstvím nenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (Baurecht et al., 2018). U pacientů s AD se však v souvislosti s nedostatkem filaggrinu ve *stratum corneum* mění lipidové složení kůže. Konkrétně se mění zastoupení sfingolipidů ceramidů, kdy převládají ty s velmi krátkým řetězcem

a ubývají ty s velmi dlouhým řetězcem, čímž se prostředí stává pro lipofilní bakterie méně vhodné (Janssens et al., 2012; Jungersted et al., 2010).

3.3 Vitiligo

Vitiligo je multifaktoriálně podmíněné onemocnění, projevující se nepredikovatelným výskytem světlých až bílých skvrn kdekoli na povrchu těla. V současné době je známo několik rizikových genů asociovaných s rozvojem tohoto onemocnění (hlavně genů komplexu *HLA*) (Jin et al., 2007; Ren et al., 2009). Prevalence vitiliga je přibližně 0,5 % a může se projevit v jakémkoliv věku u obou pohlaví (Khurram and Alghamdi, 2017; Tarlé et al., 2014). Hlavním histologickým znakem tohoto onemocnění je progresivní úbytek melanocytů v depigmentované kůži (Moretti et al., 2002).

Vitiligo je pravděpodobně autoimunitně podmíněné onemocnění. V postižené kůži u pacientů s vitiligem nalezneme zvýšené množství reaktivních forem kyslíku (ROS) produkovaných erytrocyty a neutrofilů. ROS různě poškozují okolní buňky včetně melanocytů (Mitra et al., 2017). Melanocyty mohou být ovlivněny také abnormálními koncentracemi cytokinů v epidermis. Keratinocyty pacientů s vitiligem méně exprimují cytokiny stimulující melanocyty a naopak více exprimují cytokiny inhibující melanocyty (IL-6, TNF- α) (Moretti et al., 2002). V patogenezi vitiliga jsou také důležité cytokiny IL-17A a IFN- γ , které u keratinocytů inhibují expresi glykoproteinu nemetastatického proteinu melanomu B (GPNMB), důležitého pro adhezi melanocytů a keratinocytů (Biswas et al., 2020).

Části poškozených melanocytů mohou keratinocyty prezentovat na MHC II glykoproteinech (Le Poole et al., 1996). U vitiliga byly detekovány některé autoantigeny, mezi které patří enzym tyrozinhydroxyláza účastnící se v melanocytech procesu melanogeneze. Proti němu tvoří B-lymfocyty autoprotilátky (Kemp et al., 2011). Jde však o intracelulární protein, autoreaktivitě tedy musí předcházet poškození melanocytů. To může být způsobeno zvýšeným oxidativním stresem a v pozdější fázi autoreaktivní destrukcí CD8⁺ T-lymfocyty (Basak et al., 2009; Le Poole et al., 1996). Postižená kůže u vitiliga je také charakteristická infiltrací Th1 lymfocytů a úbytkem T_{reg} lymfocytů (Basak et al., 2009). Zvýšená je také produkce některých prozánětlivých (IL-6, TNF- α , IL-1 α) i protizánětlivých (IL-5, IL-10) cytokinů (Mitra et al., 2017).

3.3.1 Vitiligo a kožní mikrobiota

O vztahu mezi vitiligem a složením kožní mikrobioty ještě není mnoho známo. V současné době existuje pouze pár studií zabývajících se touto problematikou. Bylo zjištěno, že depigmentované skvrny jsou asociovány s úbytkem mikrobiální diverzity (Ganju et al., 2016; Yuan et al., 2020). Zatímco mikrobiální složení na nepostižené kůži pacientů s vitiligem je srovnatelné s mikrobiálním

složením u zdravých kontrol, na depigmentované kůži dochází například k úbytku bakterií rodu *Corynebacterium* (Ganju et al., 2016).

Složení kožní mikrobioty na depigmentované kůži se také mění při ozařování úzkospektrým UV světlem (NBUVB), což je jedna z nejčastějších léčebných metod vitiliga. Po ozařování zmizí rozdíl mezi mikrobiálním složením na postižené a nepostižené kůži. Konkrétně se po ozařování zvýší zastoupení bakterie *Cutibacterium*, zatímco například zastoupení bakterií rodu *Staphylococcus* zůstává stejné (Yuan et al., 2020). Ve studii využívající myší model vitiliga, které bylo vyvoláno tyrozin-reaktivními T-lymfocyty, bylo myším orálně podáváno antibiotikum ampicilin. Výsledkem přenosu těchto tyrozin-reaktivních lymfocytů byla sice progresivní depigmentace na myší kůži, nicméně tato změna nevedla ke změnám ve složení kožní mikrobioty (Dellacecca et al., 2020).

Závěr

Lidská kůže je kolonizována velkým množstvím mikroorganismů, které tvoří kožní mikrobiotu. Složení kožní mikrobioty je ovlivněno topografií kůže, okolním prostředím, způsobem porodu, návyky hostitele a dalšími faktory. Lidé sdílejí určitou podobnost ve složení kožní mikrobioty a disbalance v jejím uspořádání může být spjata s výskytem některých kožních zánětlivých onemocnění.

V mé bakalářské práci jsem se zaměřil na 3 vybraná kožní onemocnění, u nichž jsou prokázány mikrobiální změny na kůži – na psoriázu, atopickou dermatitidu a vitiligo. O kožní mikrobiotě u psoriázy a atopické dermatitidy bylo publikováno již mnoho studií, oproti tomu o kožní mikrobiotě u vitiliga toho zatím příliš známo není. Psoriáza je asociována s úbytkem bakterie *Cutibacterium* a naopak s vyšším množstvím bakterie *Streptococcus*, zatímco atopická dermatitida je asociována s kolonizací kůže bakterií *Staphylococcus aureus*. U vitiliga byl pozorován úbytek mikrobiální diverzity.

Mnohé studie se navzájem liší svými výsledky, což je dáno zatím ne zcela sjednocenými metodikami. Studie se například liší ve zkoumaných místech na lidském těle, přičemž složení kožní mikrobioty je místně - specifické. Nejednotné přístupy v odebírání a zpracování vzorků a opomíjení faktorů jako je věk, geografie či užívání antibiotik a jiných léčiv výrazně ovlivňují interpretované výsledky složení kožní mikrobioty. Do budoucna je potřeba veškeré tyto nesrovnalosti vyřešit a ucelit způsoby studování kožní mikrobioty. Také je potřeba nezaměřovat se pouze na jednotlivé složky kožní mikrobioty, ale studovat kožní mikrobiotu jako celek. Mikroorganismy se totiž vzájemně ovlivňují a studováním pouze určitých mikrobiálních skupin nejspíše nezískáváme zcela realistická data.

Účast lidské mikrobioty v patogenezi kožních onemocnění z větší části představuje neprobádané téma. Zbývá mnoho otázek, které je potřeba do budoucna zodpovědět. Dodnes například není jasné, zda je změna ve složení kožní mikrobioty příčinou či následkem onemocnění. Lepší pochopení vztahu mezi daným onemocněním a kožní mikrobiotou nám do budoucna může umožnit vyvíjet efektivnější a specifičtější léčebné látky či terapeutické metody. Zároveň díky tomu můžeme pochopit patogenезi těch onemocnění, která jsou asociována s kožní mikrobiotou a jejichž mechanismus vzniku a průběhu pro nás stále není zcela znám.

Citovaná literatura

Aly, R., Shirley, C., Cunico, B., and Maibach, H.I. (1978). Effect of Prolonged Occlusion on the Microbial Flora, pH, Carbon Dioxide and Transepidermal Water Loss on Human Skin. *J. Invest. Dermatol.* 71, 378–381.

* Arda, O., Göksügür, N., and Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin. Dermatol.* 32, 3–13.

Basak, P.Y., Adiloglu, A.K., Ceyhan, A.M., Tas, T., and Akkaya, V.B. (2009). The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 60, 256–260.

Baurecht, H., Rühlemann, M.C., Rodríguez, E., Thielking, F., Harder, I., Erkens, A.S., Stölzl, D., Ellinghaus, E., Hotze, M., Lieb, W., et al. (2018). Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141, 1668–1676.

Biswas, K.B., Takahashi, A., Mizutani, Y., Takayama, S., Ishitsuka, A., Yang, L., Yang, F., Iddamalgoda, A., Katayama, I., and Inoue, S. (2020). GPNMB is expressed in human epidermal keratinocytes but disappears in the vitiligo lesional skin. *Sci. Rep.* 10.

* Boehncke, W.H., and Schön, M.P. (2015). Psoriasis. *Lancet* 386, 983–994.

* Boer, M., Duchnik, E., Maleszka, R., and Marchlewicz, M. (2016). Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Adv. Dermatology Allergol.* 33, 1–5.

Bomar, L., Brugger, S.D., Yost, B.H., Davies, S.S., and Lemon, P. (2016). *Corynebacterium accolens* Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. *MBio* 7.

Boyman, O., Hefti, H.P., Conrad, C., Nickoloff, B.J., Suter, M., and Nestle, F.O. (2004). Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor-Alpha. *J. Exp. Med.* 199, 731–736.

Brunner, P.M., Emerson, R.O., Tipton, C., Garcet, S., Khattry, S., Coats, I., Krueger, J.G., and Guttman-Yassky, E. (2017). Non-lesional atopic dermatitis skin shares similar T-cell clones with lesional tissues. *Allergy* 72, 2017–2025.

Byrd, A.L., Deming, C., Cassidy, S.K.B., Harrison, O.J., Ng, W., Conlan, S., Program, N.C.S., Belkaid, Y., Segre, J.A., and Kong, H.H. (2017). *Staphylococcus aureus* and *staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* 9, 1–12.

Capone, K.A., Dowd, S.E., Stamatas, G.N., and Nikolovski, J. (2011). Diversity of the human skin microbiome early in life. *J. Invest. Dermatol.* 131, 2026–2032.

Casagrande, B.F., Flückiger, S., Linder, M.T., Johansson, C., Scheynius, A., Cramer, R., and Schmid-Grendelmeier, P. (2006). Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2414–2421.

Chakravorty, S., Helb, D., Burday, M., Connell, N., and Alland, D. (2007). A detailed analysis of 16S ribosomal RNA gene segments for the diagnosis of pathogenic bacteria. *J. Microbiol. Methods* 69, 330–339.

Chamorro, C.I., Weber, G., Gronberg, A., Pivarcsi, A., and Stähle, M. (2009). The Human Antimicrobial Peptide LL-37 Suppresses Apoptosis in Keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 129, 937–944.

Chang, H.W., Yan, D., Singh, R., Liu, J., Lu, X., Ucmak, D., Lee, K., Afifi, L., Fadrosh, D., Leech, J., et al. (2018). Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome* 6.

Chehoud, C., Rafail, S., Tyldsley, A.S., Seykora, J.T., Lambris, J.D., and Grice, E.A. (2013). Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 15061–15066.

* Chen, Y.E., Fischbach, M.A., and Belkaid, Y. (2018). Skin microbiota–host interactions. *Nature* 553, 427–436.

- Cheuk, S., Wikén, M., Blomqvist, L., Talme, T., Ståhle, M., Eidsmo, L., Cheuk, S., Wike, M., and Eidsmo, L. (2014). Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. *J. Immunol.* *192*, 3111–3120.
- Cogen, A.L., Yamasaki, K., Sanchez, K.M., Dorschner, R.A., Macleod, D.T., Torpey, J.W., Otto, M., Nizet, V., Kim, J.E., and Gallo, R.L. (2010). Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from *Staphylococcus epidermidis*, a Normal Resident of the Skin. *J. Invest. Dermatol.* *130*, 192–200.
- Conrad, C., Boyman, O., Tonel, G., Tun-Kyi, A., Laggner, U., De Fougerolles, A., Kotlianski, V., Gardner, H., and Nestle, F.O. (2007). $\alpha 1\beta 1$ integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat. Med.* *13*, 836–842.
- Costello, E.K., Lauber, C.L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J.I., and Knight, R. (2009). Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time. *Science* (80-.). *326*, 1694–1697.
- Danso, M.O., Van Drongelen, V., Mulder, A., Van Esch, J., Scott, H., Van Smeden, J., El Ghalbzouri, A., and Bouwstra, J.A. (2014). TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J. Invest. Dermatol.* *134*, 1941–1950.
- * Deckers, J., Hammad, H., and Hoste, E. (2018). Langerhans cells: Sensing the environment in health and disease. *Front. Immunol.* *9*, 1–14.
- Dellacecca, E.R., Cosgrove, C., Mukhatayev, Z., Akhtar, S., Engelhard, V.H., Rademaker, A.W., Knight, K.L., and Le Poole, I.C. (2020). Antibiotics Drive Microbial Imbalance and Vitiligo Development in Mice. *J. Invest. Dermatol.* *140*, 676–687.
- Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., and Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *107*, 11971–11975.
- Egan, C.L., Viglione-Schneck, M.J., Walsh, L.J., Green, B., Trojanowski, J.Q., Whitaker-Menezes, D., and Murphy, G.F. (1998). Characterization of unmyelinated axons uniting epidermal and dermal immune cells in primate and murine skin. *J. Cutan. Pathol.* *25*, 20–29.
- Ellinghaus, D., Ellinghaus, E., Nair, R.P., Stuart, P.E., Esko, T., Metspalu, A., Debrus, S., Raelson, J. V., Tejasvi, T., Belouchi, M., et al. (2012). Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am. J. Hum. Genet.* *90*, 636–647.
- Fahlén, A., Engstrand, L., Baker, B.S., Powles, A., and Fry, L. (2012). Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch. Dermatol. Res.* *304*, 15–22.
- Farber, E.M., Nall, M.L., and Watson, W. (1974). Natural History of Psoriasis in 61 Twin Pairs. *Arch. Dermatol.* *109*, 207–211.
- Fierer, N., Hamady, M., Lauber, C.L., and Knight, R. (2008). The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *105*, 17994–17999.
- Findley, K., Oh, J., Yang, J., Conlan, S., Deming, C., Meyer, J.A., Schoenfeld, D., Nomicos, E., Park, M., Program, N.C.S., et al. (2013). Human Skin Fungal Diversity. *Nature* *498*, 367–370.
- Flohr, C., Johansson, S.G.O., Wahlgren, C.F., and Williams, H. (2004). How atopic is atopic dermatitis? *J. Allergy Clin. Immunol.* *114*, 150–158.
- Forslund, O. (2007). Genetic diversity of cutaneous human papillomaviruses. *J. Gen. Virol.* *88*, 2662–2669.
- Frohm, M., Agerberth, B., Ahangari, G., Ståhle-Bäckdahl, M., Lidén, S., Wigzell, H., and Gudmundsson, G.H. (1997). The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J. Biol. Chem.* *272*, 15258–15263.
- * Fry, L., Baker, B.S., Powles, A. V, Fahlen, A., and Engstrand, L. (2013). Is Chronic Plaque Psoriasis Triggered by Microbiota in the Skin? *Br. J. Dermatol.* *169*, 47–52.

Ganguly, D., Chamilos, G., Lande, R., Gregorio, J., Meller, S., Facchinetti, V., Homey, B., Barrat, F.J., Zal, T., and Gilliet, M. (2009). Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J. Exp. Med.* *206*, 1983–1994.

Ganju, P., Nagpal, S., Mohammed, M.H., Nishal Kumar, P., Pandey, R., Natarajan, V.T., Mande, S.S., and Gokhale, R.S. (2016). Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects. *Sci. Rep.* *6*, 1–10.

Gao, Z., Tseng, C.H., Strober, B.E., Pei, Z., and Blaser, M.J. (2008). Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One* *3*.

Gao, Z., Perez-Perez, G.I., Chen, Y., and Blaser, M.J. (2010). Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J. Clin. Microbiol.* *48*, 3575–3581.

Ghaly, S., Kaakoush, N.O., Lloyd, F., Gordon, L., Forest, C., Lawrance, I.C., and Hart, P.H. (2018). Ultraviolet irradiation of skin alters the faecal microbiome independently of vitamin D in mice. *Nutrients* *10*.

Gittler, J.K., Shemer, A., Suárez-Fariñas, M., Fuentes-Duculan, J., Gulewicz, K.J., Wang, C.Q.F., Mitsui, H., Cardinale, I., De Guzman Strong, C., Krueger, J.G., et al. (2012). Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* *130*, 1344–1354.

Giustizieri, M.L., Mascia, F., Frezzolini, A., De Pità, O., Chinni, L.M., Giannetti, A., Girolomoni, G., and Pastore, S. (2001). Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* *107*, 871–877.

* Grice, E.A., and Segre, J.A. (2011). The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* *9*, 244–253.

Grice, E.A., Kong, H.H., Renaud, G., Young, A.C., Bouffard, G.G., Blakesley, R.W., Wolfsberg, T.G., Turner, M.L., and Segre, J.A. (2008). A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* *18*, 1043–1050.

Grice, E.A., Kong, H.H., Conlan, S., Deming, C.B., Davis, J., Young, A.C., Bouffard, G.G., Blakesley, R.W., Murray, P.R., Green, E.D., et al. (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* (80-.). *324*, 1190–1192.

* Hannigan, G.D., and Grice, E.A. (2013). Microbial ecology of the skin in the era of metagenomics and molecular microbiology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* *3*.

Heratizadeh, A., Mittermann, I., Balaji, H., Wichmann, K., Niebuhr, M., Valenta, R., and Werfel, T. (2011). The role of T-cell reactivity towards the autoantigen α -NAC in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* *164*, 316–324.

Hijnen, D., Knol, E.F., Gent, Y.Y., Giovannone, B., Beijm, S.J.P., Kupper, T.S., Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M., and Clark, R.A. (2013). CD8+ T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22. *J. Invest. Dermatol.* *133*, 973–979.

* Ho, A.W., and Kupper, T.S. (2019). T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat. Rev. Immunol.* *19*, 490–502.

* Hong, Y., Song, B., Chen, H.D., and Gao, X.H. (2015). Melanocytes and skin immunity. *J. Investig. Dermatology Symp. Proc.* *17*, 37–39.

Janssens, M., Van Smeden, J., Gooris, G.S., Bras, W., Portale, G., Caspers, P.J., Vreeken, R.J., Hankemeier, T., Kezic, S., Wolterbeek, R., et al. (2012). Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J. Lipid Res.* *53*, 2755–2766.

Jin, Y., Mailloux, C.M., Gowan, K., Riccardi, S.L., Laberge, G., Bennett, D.C., Fain, P.R., and Spritz, R.A. (2007). NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* *356*, 1216–1225.

Jungersted, J.M., Scheer, H., Mempel, M., Baurecht, H., Cifuentes, L., Høgh, J.K., Hellgren, L.I., Jemec, G.B.E., Agner, T., and Weidinger, S. (2010). Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* *65*, 911–918.

* Kaniakakis, J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur. J.*

Dermatology 12, 390–399.

Kemp, E.H., Emhemad, S., Akhtar, S., Watson, P.F., Gawkrödger, D.J., and Weetman, A.P. (2011). Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo. *Exp. Dermatol.* 20, 35–40.

Kennedy, E.A., Connolly, J., Hourihane, J.O.B., Fallon, P.G., McLean, W.H.I., Murray, D., Jo, J.H., Segre, J.A., Kong, H.H., and Irvine, A.D. (2017). Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year (Elsevier Ltd).

Kezic, S., O'Regan, G.M., Lutter, R., Jakasa, I., Koster, E.S., Saunders, S., Caspers, P., Kemperman, P.M.J.H., Puppels, G.J., Sandilands, A., et al. (2012). Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129, 1031–1039.

Khurram, H., and Alghamdi, K.M. (2017). Prepubertal and postpubertal vitiligo: A multivariate comparative study in 375 patients. *An. Bras. Dermatol.* 92, 811–815.

Kong, H.H., Oh, J., Deming, C., Conlan, S., Grice, E.A., Beatson, M.A., Nomicos, E., Polley, E.C., Komarow, H.D., Mullikin, J., et al. (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 22, 850–859.

* Kong, H.H., Andersson, B., Clavel, T., Common, J.E., Jackson, S.A., Olson, N.D., Segre, J.A., and Traidl-Hoffmann, C. (2017). Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness. *J. Invest. Dermatol.* 137, 561–568.

Lai, Y., Nardo, A. Di, Nakatsuji, T., Leichtle, A., Yang, Y., Cogen, A.L., Wu, Z., Hooper, L. V., Aulock, S. Von, Radek, K.A., et al. (2009). Commensal bacteria regulate TLR3-dependent inflammation following skin injury. *Nat. Med.* 15, 1377–1382.

Lande, R., Gregorio, J., Facchinetti, V., Chatterjee, B., Wang, Y.H., Homey, B., Cao, W., Wang, Y.H., Su, B., Nestle, F.O., et al. (2007). Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449, 564–569.

Lande, R., Botti, E., Jandus, C., Dojcinovic, D., Fanelli, G., Conrad, C., Chamilos, G., Feldmeyer, L., Marinari, B., Chon, S., et al. (2014). The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.* 5, 1–16.

Leeming, J.P., Holland, K.T., and Cunliffe, W.J. (1984). The microbial ecology of pilosebaceous units isolated from human skin. *J. Gen. Microbiol.* 130, 803–807.

Liang, S.C., Tan, X.Y., Luxenberg, D.P., Karim, R., Dunussi-Joannopoulos, K., Collins, M., and Fouser, L.A. (2006). Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J. Exp. Med.* 203, 2271–2279.

Lowes, M.A., Kikuchi, T., Fuentes-Duculan, J., Cardinale, I., Zaba, L.C., Haider, A.S., Bowman, E.P., and Krueger, J.G. (2008). Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Invest. Dermatol.* 128, 1207–1211.

Maggi, L., Montaini, G., Mazzoni, A., Rossetti, B., Capone, M., Rossi, M.C., Santarlasci, V., Liotta, F., Rossi, O., Gallo, O., et al. (2017). Human circulating group 2 innate lymphoid cells can express CD154 and promote IgE production. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139, 964–976.

Mashiko, S., Mehta, H., Bissonnette, R., and Sarfati, M. (2017). Increased frequencies of basophils, type 2 innate lymphoid cells and Th2 cells in skin of patients with atopic dermatitis but not psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 88, 167–174.

* Matejuk, A. (2018). Skin Immunity. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 66, 45–54.

McBride, M.E., Duncan, W.C., and Knox, J.M. (1977). The environment and the microbial ecology of human skin. *Appl. Environ. Microbiol.* 33, 603–608.

- Meisel, J.S., Hannigan, G.D., Tyldsley, A.S., SanMiguel, A.J., Hodkinson, B.P., Zheng, Q., and Grice, E.A. (2016). Skin microbiome surveys are strongly influenced by experimental design. *J. Invest. Dermatol.* *136*, 947–956.
- Miajlovic, H., Fallon, P.G., Irvine, A.D., and Foster, T.J. (2010). Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J. Allergy Clin. Immunol.* *126*, 1184–1190.
- Mitra, S., De Sarkar, S., Pradhan, A., Pati, A.K., Pradhan, R., Mondal, D., Sen, S., Ghosh, A., Chatterjee, S., and Chatterjee, M. (2017). Levels of oxidative damage and proinflammatory cytokines are enhanced in patients with active vitiligo. *Free Radic. Res.* *51*, 986–994.
- * Moens, U., Ludvigsen, M., and Van Ghelue, M. (2011). Human Polyomaviruses in Skin Diseases. *Patholog. Res. Int.* *2011*.
- Moretti, S., Spallanzani, A., Amato, L., Hautmann, G., Gallerani, I., Fabiani, M., and Fabbri, P. (2002). New insights into the pathogenesis of vitiligo: Imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res.* *15*, 87–92.
- * Morizane, S., and Gallo, R.L. (2012). Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J. Dermatol.* *39*, 225–230.
- Morizane, S., Yamasaki, K., Mühleisen, B., Kotol, P.F., Murakami, M., Aoyama, Y., Iwatsuki, K., Hata, T., and Gallo, R.L. (2012). Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J. Invest. Dermatol.* *132*, 135–143.
- Naik, S., Bouladoux, N., Wilhelm, C., Molloy, M.J., Salcedo, R., Kastenmuller, W., Deming, C., Quinones, M., Koo, L., Conlan, S., et al. (2012). Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. *Science* (80-.). *337*, 1115–1119.
- Nair, R.P., Stuart, P.E., Nistor, I., Hiremagalore, R., Chia, N.V.C., Jenisch, S., Weichenthal, M., Abecasis, G.R., Lim, H.W., Christophers, E., et al. (2006). Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* *78*, 827–851.
- Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K.B., Chan, S.M., Muñoz-Planillo, R., Hasegawa, M., Villaruz, A.E., Cheung, G.Y.C., McGavin, M.J., Travers, J.B., et al. (2013). *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* *503*, 397–401.
- Nakatsuji, T., Chen, T.H., Narala, S., Chun, K.A., Two, A.M., Yun, T., Shafiq, F., Kotol, P.F., Bouslimani, A., Melnik, A. V., et al. (2017). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* *9*.
- Nestle, F.O., Conrad, C., Tun-Kyi, A., Homey, B., Gombert, M., Boyman, O., Burg, G., Liu, Y.J., and Gilliet, M. (2005). Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J. Exp. Med.* *202*, 135–143.
- Nickoloff, B.J., and Wrone-Smith, T. (1999). Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am. J. Pathol.* *155*, 145–158.
- Oh, J., Conlan, S., Polley, E.C., Segre, J.A., and Kong, H.H. (2012). Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med.* *4*.
- Omori-Miyake, M., Yamashita, M., Tsunemi, Y., Kawashima, M., and Yagi, J. (2014). In vitro assessment of IL-4- or IL-13-mediated changes in the structural components of keratinocytes in mice and humans. *J. Invest. Dermatol.* *134*, 1342–1350.
- Ong, P.Y., Ohtake, T., Brandt, C., Strickland, I., Boguniewicz, M., Ganz, T., Gallo, R.L., and Leung, D.Y.M. (2002). Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* *347*, 1151–1160.
- Oyoshi, M.K., Larson, R.P., Ziegler, S.F., and Geha, R.S. (2010). Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a TH2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* *126*, 976–984.

- Parisi, R., Symmons, D.P.M., Griffiths, C.E.M., and Ashcroft, D.M. (2013). Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* *133*, 377–385.
- Park, S.-Y., Kim, H.S., Lee, S.H., and Kim, S. (2020). Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J. Clin. Med.* *9*.
- Paul, A.A., Hoffman, K.L., Hagan, J.L., Sampath, V., Petrosino, J.F., and Pammi, M. (2019). Fungal cutaneous microbiome and host determinants in preterm and term neonates. *Pediatr. Res.*
- Perkin, M.R., Strachan, D.P., Williams, H.C., Kennedy, C.T.C., Golding, J., and Team, the A.S. (2004). Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol.* *15*, 221–229.
- Le Poole, I.C., Van Den Wijngaard, R.M.J.G.J., Westerhof, W., and Das, P.K. (1996). Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am. J. Pathol.* *148*, 1219–1228.
- Probst, A.J., Auerbach, A.K., and Moissl-Eichinger, C. (2013). Archaea on Human Skin. *PLoS One* *8*.
- Ramsey, M.M., Freire, M.O., Gabriliska, R.A., Rumbaugh, K.P., and Lemon, K.P. (2016). *Staphylococcus aureus* Shifts toward commensalism in response to corynebacterium species. *Front. Microbiol.* *7*.
- Raychaudhuri, S.K., Chatterjee, S., Nguyen, C., Kaur, M., Jialal, I., and Raychaudhuri, S.P. (2010). Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* *8*, 331–334.
- Reginald, K., Westritschnig, K., Werfel, T., Heratizadeh, A., Novak, N., Focke-Tejkl, M., Hirschl, A.M., Leung, D.Y.M., Elisyutina, O., Fedenko, E., et al. (2011). Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin. Exp. Allergy* *41*, 357–369.
- Ren, Y., Yang, S., Xu, S., Gao, M., Huang, W., Gao, T., Fang, Q., Quan, C., Zhang, C., Sun, L., et al. (2009). Genetic variation of promoter sequence modulates XBP1 expression and genetic risk for vitiligo. *PLoS Genet.* *5*.
- * Rendon, A., and Schäkel, K. (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* *20*.
- Scharschmidt, T.C., Vasquez, K.S., Truong, H.A., Gearty, S. V., Pauli, M.L., Nosbaum, A., Gratz, I.K., Otto, M., Moon, J.J., Liese, J., et al. (2015). A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity* *43*, 1011–1021.
- Scharschmidt, T.C., Vasquez, K.S., Pauli, M.L., Leitner, E.G., Chu, K., Truong, H.A., Lowe, M.M., Sanchez Rodriguez, R., Ali, N., Laszik, Z.G., et al. (2017). Commensal Microbes and Hair Follicle Morphogenesis Coordinately Drive Treg Migration into Neonatal Skin. *Cell Host Microbe* *21*, 467–477.
- Schneider, L., Hanifin, J., Boguniewicz, M., Eichenfield, L.F., Spengel, J.M., Dakovic, R., and Paller, A.S. (2016). Study of the atopic march: Development of atopic comorbidities. *Pediatr. Dermatol.* *33*, 388–398.
- Seltmann, J., Roesner, L.M., Von Hesler, F.W., Wittmann, M., and Werfel, T. (2015). IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J. Allergy Clin. Immunol.* *135*, 1659–1661.
- Shu, M., Wang, Y., Yu, J., Kuo, S., Coda, A., Jiang, Y., Gallo, R.L., and Huang, C.M. (2013). Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a Commensal Bacterium in the Human Skin Microbiome, as Skin Probiotics against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* *8*.
- Silverberg, J.I., and Hanifin, J.M. (2013). Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.* *132*, 1132–1138.
- Sonesson, A., Bartosik, J., Christiansen, J., Roscher, I., Nilsson, F., Schmidtchen, A., and Bäck, O. (2013). Sensitization to skin-associated microorganisms in adult patients with atopic dermatitis is of importance for disease severity. *Acta Derm. Venereol.* *93*, 340–345.
- * Staley, J. (1985). Measurement of In Situ Activities of Nonphotosynthetic Microorganisms in Aquatic and Terrestrial Habitats. *Annu. Rev. Microbiol.* *39*, 321–346.
- Staudinger, T., Pipal, A., and Redl, B. (2011). Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and

female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. *J. Appl. Microbiol.* *110*, 1381–1389.

Stehlikova, Z., Kostovcik, M., Kostovcikova, K., Kverka, M., Juzlova, K., Rob, F., Hercogova, J., Bohac, P., Pinto, Y., Uzan, A., et al. (2019a). Dysbiosis of skin microbiota in psoriatic patients: Co-occurrence of Fungal and Bacterial Communities. *Front. Microbiol.* *10*.

Stehlikova, Z., Kostovcikova, K., Kverka, M., Rossmann, P., Dvorak, J., Novosadova, I., Kostovcik, M., Coufal, S., Srutkova, D., Prochazkova, P., et al. (2019b). Crucial role of microbiota in experimental psoriasis revealed by a gnotobiotic mouse model. *Front. Microbiol.* *10*.

Sugita, T., Yamazaki, T., Makimura, K., Cho, O., Yamada, S., Ohshima, H., and Mukai, C. (2016). Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station. *Med. Mycol.* *54*, 232–239.

* Tarlé, R.G., do Nascimento, L.M., Mira, M.T., and de Castro, C.C.S. (2014). Vitiligo - Part 1. *An. Bras. Dermatol.* *89*, 461–470.

Tauber, M., Balica, S., Hsu, C.Y., Jean-Decoster, C., Lauze, C., Redoules, D., Viodé, C., Schmitt, A.M., Serre, G., Simon, M., et al. (2016). *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* *137*, 1272–1274.

Tett, A., Pasolli, E., Farina, S., Truong, D.T., Asnicar, F., Zolfo, M., Beghini, F., Armanini, F., Jousson, O., De Sanctis, V., et al. (2017). Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *Npj Biofilms Microbiomes* *3*.

Thomsen, S.F., Ulrik, C.S., Kyvik, K.O., Hjelmberg, J.V.B., Skadhauge, L.R., Steffensen, I., and Backer, V. (2007). Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: A twin study. *Allergy Asthma Proc.* *28*, 535–539.

Totté, J.E.E., van der Feltz, W.T., Hennekam, M., van Belkum, A., van Zuuren, E.J., and Pasmans, S.G.M.A. (2016). Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* *175*, 687–695.

Trautmann, A., Akdis, M., Kleemann, D., Altnauer, F., Simon, H., Graeve, T., Noll, M., Bröcker, E., Blaser, K., and Akdis, C.A. (2000). T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J. Clin. Invest.* *106*, 25–35.

Trembath, R.C., Clough, R.L., Rosbotham, J.L., Jones, A.B., Camp, R.D.R., Frodsham, A., Browne, J., Barber, R., Terwilliger, J., Lathrop, G.M., et al. (1997). Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum. Mol. Genet.* *6*, 813–820.

Tsoi, L.C., Spain, S.L., Ellinghaus, E., Stuart, P.E., Capon, F., Knight, J., Tejasvi, T., Kang, H.M., Allen, M.H., Lambert, S., et al. (2015). Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nat. Commun.* *6*.

* Valdimarsson, H., Thorleifsdottir, R.H., Sigurdardottir, S.L., Gudjonsson, J.E., and Johnston, A. (2009). Psoriasis - as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* *30*, 494–501.

Ward, T.L., Dominguez-Bello, M.G., Heisel, T., Al-Ghalith, G., Knights, D., and Gale, C.A. (2018). Development of the Human Mycobiome over the First Month of Life and across Body Sites. *MSystems* *3*.

Weidinger, S., O’Sullivan, M., Illig, T., Baurecht, H., Depner, M., Rodriguez, E., Ruether, A., Klopp, N., Vogelberg, C., Weiland, S.K., et al. (2008). Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* *121*, 1203–1209.

* Weidinger, S., Beck, L.A., Bieber, T., Kabashima, K., and Irvine, A.D. (2018). Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* *4*.

* Yanez, D.A., Lacher, R.K., Vidyarthi, A., and Colegio, O.R. (2017). The role of macrophages in skin homeostasis. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* *469*, 455–463.

Yuan, X., Wang, L., Meng, D., Wu, L., Wang, X., Zhang, D., Luo, Z., Pang, Y., and Liu, G. (2020). The impact of NB-UVB on microbial community profiling in the lesional skin of vitiligo subjects. *Microb. Pathog.* 140.

Zanvit, P., Konkel, J.E., Jiao, X., Kasagi, S., Zhang, D., Wu, R., Chia, C., Ajami, N.J., Smith, D.P., Petrosino, J.F., et al. (2015). Antibiotics in neonatal life increase murine susceptibility to experimental psoriasis. *Nat. Commun.* 6, 1–10.

Zapka, C., Leff, J., Henley, J., Tittl, J., De Nardo, E., Butler, M., Griggs, R., Fierer, N., and Edmonds-Wilson, S. (2017). Comparison of standard culture-based method to culture-independent method for evaluation of hygiene effects on the hand microbiome. *MBio* 8.

Zdroje označené hvězdičkou (*) jsou sekundární citace.