

Mikrobiom a probiotika v kontextu dermatologie

MUDr. Tereza Chrpová Maulenová

Kožní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s.

Současné poznatky naznačují, že mikrobiom ovlivňuje svého hostitele mnohem víc, než se dosud předpokládalo. Děje se tak přímo, prostřednictvím biologicky aktivních látek produkovaných mikroorganismy a nepřímo modulací imunitního systému hostitele. Klíčovým způsobem se tak mikrobiom podílí na udržování homeostázy. Za určitých okolností dochází k nerovnováze tohoto ekosystému, což může vést k manifestaci celé řady onemocnění včetně některých kožních jako například: atopická dermatitida, psoriáza, akné a další. Probiotika pak otevírají novou cestu v terapii těchto stavů.

Klíčová slova: mikrobiom, střevo, kůže, kožní nemoci, probiotika.

Microbiome and probiotics in the context of dermatology

Current knowledge suggests that the microbiome affects its host much more than it was previously thought. It does so directly, through biologically active substances produced by the microorganisms and indirectly, by modulating the host's immune system. Thus, the microbiome plays a key role in maintaining homeostasis. Under certain circumstances, an imbalance in this ecosystem can lead to the manifestation of a number of diseases, including some skin diseases, such as atopic dermatitis, psoriasis, acne and others. Probiotics then open a new path in the treatment of these conditions.

Key words: microbiome, gut, skin, skin diseases, probiotics.

Úvod

Když v roce 1990 odstartoval mezinárodní vědecký výzkumný projekt jménem „Projekt lidského genomu“, který si dal za cíl zmapovat a přečíst chemickou strukturu lidské DNA, někteří vědci, jež se podíleli na výzkumu, predikovali, že lidský genom obsahuje až 100 000 genů. Projekt byl dokončen v roce 2003 a někteří spoluautoři mohli být nakonec rozčarováni zjištěním, že finálně bylo zmapováno „jen“ přibližně 20 000 genů kódujících proteiny, což se příliš neliší od velikosti genomu octomilek. Nicméně pokud na člověka nahlédneme komplexně a bereme jako jeho součást i lidský mikrobiom, v tu chvíli se počet 100 000 genů zdá být podhodnocený (1).

V roce 2007 byl zahájen výzkumný projekt Národního institutu zdraví Spojených států s názvem „Projekt lidského mikrobiomu“

mající za cíl identifikovat a charakterizovat lidskou mikrobiotu a objasnit roli mikrobiomu v kontextu lidského zdraví a nemoci. Laureát Nobelovy ceny Dr. Joshua Lederberg, který použil termín „mikrobiom“ poprvé, odkazoval k popisu ekologického systému komenzálních, symbiotických a možná i patogenních mikroorganismů, které sídlí v a na lidském těle (2). Dnes termín mikrobiom definuje soubor genomů mikroorganismů žijících na konkrétním jedinci. Skupina samotných mikroorganismů, jako jsou bakterie, viry, kvasinky, houby, roztoči nebo archea, dříve označované archeobakterie, se nazývá mikrobiota (3). Ve své podstatě mají ale oba pojmy prakticky totožný význam. V minulosti se v české terminologii používalo označení „fyziologická mikroflóra“. Společenství mikroorganismů osidluje epitelové povrchy těla, konkrétně kůži a všechny

dostupné sliznice. Nejpočetnější zastoupení mají bakterie, proto jim i v tomto článku bude věnována největší pozornost.

Vývoj mikrobiomu a faktory ovlivňující jeho složení

Mikrobiom člověka se formoval po tisíceletí, ale až s masivním rozvojem molekulárně genetických metod a bioinformatiky se naskytla příležitost prozkoumat tuto oblast detailně. Vždyť až dvě třetiny mikroorganismů žijících na lidském těle nelze kultivovat na běžně dostupných půdách či studovat v optickém mikroskopu.

Dosud proklamované tvrzení, že vývoj lidského plodu v děloze probíhá za sterilních podmínek, možná bude už brzy v učebnicích přepsáno. Bylo totiž dokázáno, že první osidlování plodu začíná již právě během

nitroděložního vývoje. Bakterie, bakteriální DNA nebo bakteriální produkty byly detekovány v mekoniu, plodové vodě a placentě (4). K dalšímu významnému rozvoji mikrobiomu dochází během porodu. Jak plod postupuje porodními cestami, dochází přímým kontaktem k osídlování kůže. Polykání vaginální mikrobioty pak dává plodu základy mikrobioty střevní. Naproti tomu při porodu vedeném císařským řezem dochází k osídlení fyziologickou mikrobiotou kůže matky a není výjimkou, že ke skladbě novorozeneckého mikrobiomu přispějí i nemocniční kmeny mikrobiálních agens (5). Významně pozitivní vliv na rozvoj fyziologické mikrobioty má kojení, protože mateřské mléko obsahuje oligosacharidy sloužící mikrobiotě jako zdroj energie. Definitivní složení mikrobiomu se ustaluje během prvních let života a v dospělosti pak zůstává složení hlavních mikrobiálních druhů (přibližně dvě třetiny mikrobioty) poměrně stabilní (6). S přibývajícím věkem se mikrobiální diverzita naopak snižuje.

Co má tedy vliv na složení mikrobiomu u konkrétního jedince? Jsou to zejména genetické faktory, způsob vedení porodu, věk, pohlaví, geografické podmínky, ve kterých se daný jedinec vyskytuje, a dále pak například stres či užívání antibiotik. Zásadní roli hrají stravovací návyky, jimiž lze mikrobiom velice významně ovlivňovat. Nesmíme opomenout ani evoluční změny, protože evoluční vývoj člověka probíhá právě pod vlivem mikrobiálních podnětů vnějšího prostředí a podnětů přítomných ve stravě. Ještě v nedávné minulosti se většina lidí živila zemědělstvím a předpokládá se, že každodenní úzký kontakt s půdou a hospodářskými zvířaty podporoval biodiverzitu mikrobiomu (5). Tu podporovala též převážně rostlinná strava, kterou naši předci konzumovali. Naproti tomu se v současnosti zvyšuje zastoupení živočišné složky potravy a průmyslově zpracovaných potravin, což významně ovlivňuje složení mikrobiomu a to v negativním slova smyslu. Když k tomu připojíme aspekty přesprášené hygieny a téměř „sterilního“ prostředí, ve které naše společnost v současné době žije, otevírá se ideální prostor pro rozvoj civilizačních onemocnění, jejichž spojitost s mikrobiomem je v posledních letech intenzivně zkoumána. Na tento trend poukazuje i tzv. „Hygienická hypo-

téza“, která popisuje rostoucí trend frekvence alergií v důsledku zlepšení hygienické péče v časných obdobích života. Snižování expozice infekčním agens následně ovlivňuje zrání imunitního systému a přetrvávání fetálního poměru Th_1/Th_2 , respektive přetrvávání stimulace Th_2 imunitní odpovědi (7).

Mikrobiom a střevo

Rozmanitost mikrobiomu trávicího traktu přímo úměrně stoupá distálním směrem až k tlustému střevu, které je v tomto ohledu prozkoumáno nejvíce. Luminální mikrobiom, z něž bylo dosud identifikováno více než deset milionů genů, se účastní spolu s epiteliálními buňkami střeva a buňkami imunitního systému celé řady procesů (8). Jako příklad můžeme uvést podíl mikrobiomu na eliminaci adheze a růstu patogenů, schopnost měnit integritu a propustnost střevní epiteliální bariéry, ovlivnění vstřebávání celé řady látek a živin, produkci antioxidantů včetně vitamínů skupiny B a K, regulaci homeostázy lipidů a glukózy, redukci tvorby prozánětlivých cytokinů a modulaci imunitního systému, respektive navození imunologické tolerance vůči antigenům z potravy a zevního prostředí zejména prostřednictvím regulačních $CD4^+$ T-lymfocytů. Velice významná je i produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA), které vznikají jako konečný produkt fermentace nestravitelných oligosacharidů z potravy (souhrnně označovaných jako vláknina), slouží jako zdroj energie pro epitelové buňky střeva, podporují udržení integrity střevní stěny, snižují luminální pH a eliminují růst patogenních bakterií. SCFA mohou též ovlivňovat imunitní systém, potažmo tlumit zánětlivou odpověď a působit protinádorově. Jeden ze způsobů, jak zvýšit biodiverzitu střevního mikrobiomu, je tedy dostatečný příjem vlákniny, vedoucí ke zvýšené produkci SCFA ve střevě (8). V literatuře se též zmiňuje suplementace omega-3 polynenasycenými kyselinami, které pozitivně ovlivňují právě SCFA-produkující bakterie (9). Mikrobiom neovlivňuje svého hostitele pouze na úrovni lokální. Některé střevní bakterie jsou schopny produkovat neurotransmitery a hormony jako serotonin, noradrenalin, acetylcholin, dopamin nebo kyselinu gama-aminomáselnou a ovlivňovat tak procesy v centrálním nervovém systému a jiných tělesných

kompartimentech (10). Intenzivně se zkoumá potenciál imunomodulační a neuroregulační komunikace na různých vzdálených místech organismu, například na ose „střevo-mozek“, „střevo-kůže“, „střevo-plíce“.

Dysbióza

V optimálním případě člověk žije se svojí mikrobiotou ve vzájemné symbióze. Vlivem určitých okolností, například léků, nesprávné výživy, stresu či stárnutí může vznikat dysbalance mezi poměrem komenzálních bakterií vůči patogenním ve prospěch těch druhých. Dochází k porušení integrity spojů epiteliálních buněk střeva, zvýšené propustnosti střevní bariéry, aktivaci imunitního systému, produkci prozánětlivých cytokinů a vzniku systémového zánětu.

Jak studie přibývají, ukazuje se, že složení mikrobiomu ovlivňuje etiopatogenezi některých onemocnění více, než jsme si byli schopni připustit. Byla popsána a neustále se zkoumá vzájemná spojitost mezi dysbiózou a celou řadou onemocnění, z nichž můžeme uvést jako příklad idiopatické střevní záněty, diabetes mellitus 1. typu, celiakii, obezitu, roztroušenou sklerózu, některá nádorová nebo psychiatrická onemocnění.

Z dermatologických diagnóz se výzkum věnuje alteraci mikrobiomu ve spojitosti s atopickou dermatitidou, psoriázou, akné, rosaceou, seboroickou dermatitidou, ale i kožními nádory, respektive interakci mikrobiomu a UV záření (11). V kontextu dermatologických onemocnění se pozornost zaměřuje i na dysbiózu kožního mikrobiomu. Dosud ale nebylo plně objasněno, zdali je dysbióza příčinou, následkem nebo koincencí výše popsaných nosologických jednotek.

Mikrobiom a kůže

Po intenzivním zkoumání mikrobiálního osídlení střeva se pozornost zaměřila i na jiné tělesné kompartmenty včetně kůže. I v tomto případě se komenzální bakterie významně podílí na udržování kožní homeostázy a spolupřispívá ochrannou bariérou. Podobně jako ve střevě je ochrana před patogeny zajištěna několika způsoby. Jednak prostým osídlením dané oblasti komenzálními bakteriemi, které kompetitivně brání přerůstání těch patogenních, dále pak schopností komenzálních

bakterií vytvářet a secernovat antimikrobiální peptidy a tím aktivovat a modulovat imunitní systém. Na druhou stranu mohou ale reakce imunitního systému tlumit a navozovat tak imunologickou toleranci, která má za následek zmírnění zánětlivé odpovědi a zlepšení některých zánětlivých kožních onemocnění (12).

I když to na první pohled možná není patrné, existuje určitá analogie mezi kůží a střevem. Oba orgány chrání epitelová výstelka a jsou v intenzivním kontaktu s exogenními podněty, z nichž musí být schopny rozlišit ty patologické a ty, které budou tolerovat. Již ve 30. letech minulého století vyslovili američtí dermatologové John H. Stokes a Donald M. Pillsbury hypotézu, že úzkostné a depresivní stavy mohou alterovat fyziologické gastrointestinální procesy a vést ke změnám intestinální flóry, zvýšené permeability střeva a k systémovému zánětu (13). Dali tak základy dalšímu zkoumání komunikační osy „mozek-střevo-kůže“, respektive „střevo-kůže“. V současné době se domníváme, že jde o oboustranně komunikující systém a intenzivně se studuje souvislost střevní dysbiózy a dysbalance kožní homeostázy. Poslední poznatky potvrzují, že intestinální mikroflóra hraje esenciální roli v modulaci systémového zánětu a kožních onemocnění (14).

Složení mikrobiomu kůže kromě již dříve zmíněných faktorů ovlivňuje též vlhkost, teplota, koncentrace O_2 či hygienické návyky a používání kosmetiky.

Kůže je, podobně jako střevo, relativně chudá na rozmanitost bakterií na úrovni kmenů, ale zato velice bohatá na zastoupení jednotlivých druhů (15). Mezi hlavní bakteriální kmeny na kůži patří *Actinobacteria* (51,8 %), *Firmicutes* (24,4 %), *Proteobacteria* (16,5 %) a *Bacteroidetes* (6,3 %). Ostatní kmeny, mezi které patří například *Cyanobacteria*, tvoří méně než 1 % (viz. Graf 1). Nejpočetnější zachycené rody bakterií jsou *Corynebacteria* (22,8 %, *Actinobacteria*), *Cutibacteria*, dříve označované jako *Propionibacteria* (23 %, *Actinobacteria*), a *Staphylococci* (16,8 %, *Firmicutes*). Informace ohledně zastoupení kvasinek a mykotických organismů jsou limitovanější, nicméně na trupu a horních končetinách se predominantně vyskytuje *Malassezia*, jejíchž druhů bylo na lidském těle identifikováno celkem sedmáct. Na nohou se vyskytuje *Aspergillus*, *Cryptococcus*,

Rhodotorula nebo *Epicorrum* (16). Ve vazbě na vlasový folikul, respektive mazové žlázy se může vyskytovat rotoč *Demodex folliculorum* a *Demodex brevis*. Na kůži můžeme nalézt i viry. Jednu skupinu tvoří tzv. bakteriofágy, tedy viry, které se vyskytují ve vazbě na jejich hostitelské bakterie, které infikují a využívají k metabolismu a rozmnožování. Druhou skupinou jsou DNA viry, například *Papillomaviry* nebo *Polyomaviry*, které se mohou na kůži vyskytovat i bez klinické manifestace infekce.

S různými kožními kompartmenty se mění individuální skladba bakteriálního zastoupení. Pro tyto účely můžeme kožní povrch rozdělit do tří topografických oblastí: suché, vlhké a oblasti bohaté na mazové žlázy. Druh *Cutibacterium acnes* se vyskytuje častěji v oblasti s vyšším zastoupením mazových žláz, stejně jako kvasinka *Malassezia spp.*, druhu *Corynebacterium* a *Staphylococcus spp.* se nachází na vlhkých místech kůže a suchá místa kůže jako například horní a dolní končetiny jsou osídlena *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus spp.* a částečně bakteriemi třídy Beta- a *Gammaproteobacteria*, mezi které patří například *Escherichia spp.* (8, 17).

Atopická dermatitida

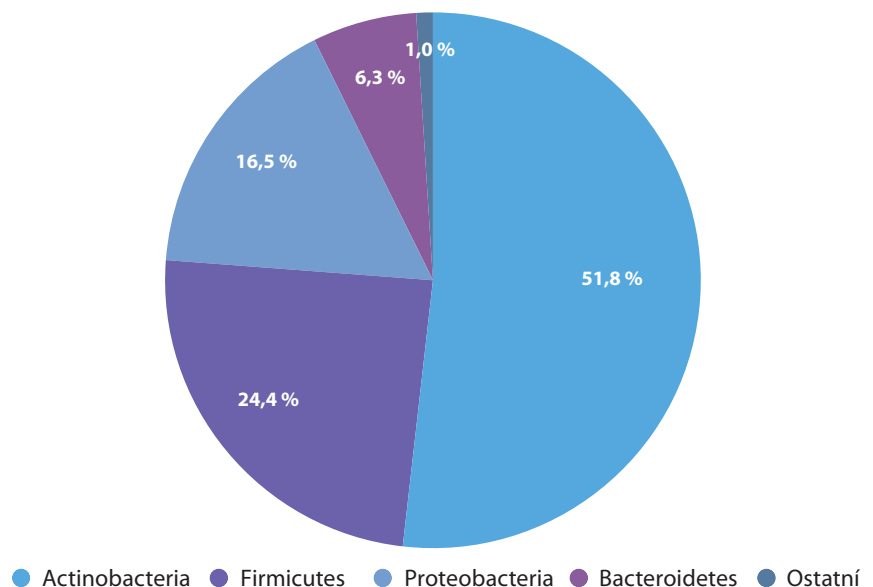
Atopická dermatitida (AD) je multifaktoriální onemocnění, u kterého je souvislost se změnami mikrobiomu prozkoumána velmi důkladně. Toto onemocnění postihuje asi 20 % dětské a 3 % dospělé populace a vyšší četnost byla zaznamenána ve vyspělých, industrializovaných zemích, což může podporovat výše zmíněnou „Hygienickou hypotézu“.

Patofyziologicky se prostřednictvím prozánětlivých cytokinů IL-4, IL-13 a IL-5 uplatňuje Th2 zprostředkovaná imunitní odpověď, která vede k zvýšené citlivosti kůže vůči alergenům zevního prostředí a infekcím. Dochází k dysfunkci epidermální bariéry a útlumu produkce antimikrobiálních peptidů keratinocyty, které za normálních okolností zamezují osídlení kůže patogenními mikroorganismy a podílí se na udržování kožní mikrobiální homeostázy.

V ložiscích atopické dermatitidy byl ve zvýšené míře prokázán *Staphylococcus aureus*, jehož přítomnost negativně ovlivňuje průběh a tíži onemocnění. Není to ale jediný patogenetický faktor. Další, neméně významný, je snížená biodiverzita mikrobiomu na kůži obecně (8). Jedna klinická studie ukázala, že kojení kolonizovaní bakteriemi *Staphylococcus epidermidis* a *Staphylococcus cohnii* ve dvou měsících věku měli signifikantně nižší riziko rozvoje AD, pravděpodobně díky zvýšené rozmanitosti mikrobiomu (18). Další studie zase poukázala, že pacienti více kolonizovaní *S. epidermidis* měli lehčí průběh epizod vzplanutí AD než ti, kteří byli dominantně kolonizováni *S. aureus* (19).

V posledních letech se výzkum zaměřuje též na úlohu střevní mikrobioty v patogenезi AD. Stejně jako kůži, i střevo osidluje ve vyšší míře u atopiků *S. aureus*, ale i některé další bakterie jako *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* nebo *Faecalibacterium prausnitzii* pře-

Graf 1. Zastoupení hlavních bakteriálních kmenů na kůži



vládají v zastoupení střevních mikroorganismů. Naopak zastoupení bakterií rodu *Bifidobacterium* je sníženo a nepřímo úměrně koreluje se závažností klinického průběhu AD (8).

Ze studií zkoumajících terapeutický efekt bakterií, respektive probiotik, můžeme zmínit například dvoutýdenní aplikaci krému obsahujícího *Streptococcus thermophilus* na předloktí pacientů s AD vedoucí k signifikantnímu zvýšení podílu ceramidů v kůži, pravděpodobně v důsledku hydrolyzy sfingomyelinu bakteriální sfingomyelinázou, a zlepšení erytému, šupení a pruritu (14). Jiná studie prokázala klinické zlepšení a snížení kolonizace kůže *S. aureus* po třítydenní aplikaci lotia obsahujícího bakterii *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 (14). Důkazy též naznačují, že konzumace probiotik v těhotenství může snížit výskyt atopické dermatitidy u kojenců (20). Zvýšení biodiverzity mikrobiomu kůže podporuje i pravidelné používání emoliencií (21). Naproti tomu užívání antibiotik v raném dětství může mikrobiom ovlivnit v negativním slova smyslu a zvyšovat riziko rozvoje AD.

Acne vulgaris

Akné je multifaktoriální onemocnění pilosebaceózní jednotky v seboroické lokalizaci, na jehož patogenезi se podílí porucha keratinizace vlasového folikulu, hormonální změny vedoucí ke zvýšené produkci mazu a nerovnováha mikrobiomu.

S touto diagnózou je spjata bakterie rodu *Cutibacterium* (dříve *Propionibacterium*) *acnes*. V současné době se ukazuje, že na patogenезi akné má vliv interakce pozměněného mikrobiomu a imunitního systému více než přemnožení jedné konkrétní bakterie. V seboroické lokalizaci byl též zachycen ve zvýšené míře *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* nebo *Pseudomonas spp.* Bylo detekováno více fylogrup *C. acnes*, z nichž některé, asociované se vznikem akné, mají schopnost indukce Th1 a Th17 zánětlivé imunologické odpovědi. Naopak další fylogrupy byly jasně asociovány pouze se zdravou pokožkou a byla u nich prokázána schopnost indukovat IL-10 protizánětlivou odpověď (12).

Jedna ze studií potvrdila 30% snížení zánětlivých lézí akné po 12týdenním perorálním užívání probiotik s kmeny *Lactobacillus*

bulgaricus a *Staphylococcus thermophilus*, což dokazuje vliv komunikační osy „střevo-kůže“ v patogenезi akné. Další studie zkoumá účinnost bakteriofágů, tj. virů schopných infikovat a usmrcovat bakterie (12). Přínosem se zdá být i aplikace lokálních probiotik, obsahující prospěšné druhy bakterií, které obsadí příslušný kožní kompartment a předejdou kolonizaci potenciálně patogenních bakterií. Jako slibná se jeví kombinace bakterií a bakteriofágů. Zatímco konvenční léčba může kůži dráždit, probiotika modifikují patofyziologické pochody akné a mohou zlepšovat compliance pacienta (14).

Psoriáza

Psoriáza je chronické, multifaktoriální onemocnění postihující kůži a klouby s prevalencí cca 2 %. Častější výskyt byl stejně jako u AD zaznamenán ve vyspělých, industrializovaných zemích. Etiopatogeneticky se uplatňuje genetická predispozice v kombinaci s abnormální regulací imunitního systému odstartovaná určitými spouštěcími faktory, v jejímž důsledku dochází k aktivaci Th1 a Th17 zánětlivé odpovědi a produkci prozánětlivých cytokinů. Výsledkem je abnormální diferenciací keratinocytů, hyperplazie epidermis a infiltrace kůže buňkami imunitního systému.

Na kůži, bez ohledu na ložiska psoriázy, bylo prokázáno nižší zastoupení *S. epidermidis* a *C. acnes*. Naopak kolonizace beta-hemolytickými streptokoky a *S. aureus* se zdá být zvýšená. Pokusy na myších přivedly vědce k zjištění, že *S. aureus* pravděpodobně potencuje Th17 zánětlivou odpověď s následným uvolněním prozánětlivých cytokinů (8, 12).

V současné době se na psoriázu nepohlíží již jen jako na onemocnění kůže, ale jsou popsány četné komorbidity jako idiopatické střevní záněty, metabolický syndrom, diabetes mellitus, kardiovaskulární poruchy nebo artritida (22). Není proto překvapením, že i vztah psoriázy a mikrobiomu je intenzivně studován. Usuzuje se, že u pacientů s psoriázou dochází jednak ke snížení mikrobiální diverzity, ale též k dysbióze kožního i střevního mikrobiomu. Výsledky analýzy pacientů s psoriázou v porovnání se zdravými kontrolami ukázaly, že ve střevním mikrobiomu u pacientů s psoriázou je prokazatelně

snížená bakterie *Akkermansia muciniphila*, druh odpovědný za posílení integrity střevního epitelu (8, 23). Jiný výzkum u pacientů s psoriázou zjistil zvýšené hladiny bakteriální DNA v séru ve srovnání se zdravými jedinci. Ve studii zahrnující 54 pacientů s psoriázou a 27 kontrol byla bakteriální DNA detekována v krevním řečišti 16 pacientů s ložiskovou psoriázou a u žádného z kontrolních pacientů. Pacienti s bakteriální DNA v séru také vykazovali významně vyšší hladiny markerů systémové zánětlivé odpovědi, včetně IL-1β, IL-6, IL-12, tumor nekrotizujícího faktoru a interferonu γ. Předpokládá se, že bakteriální DNA pocházela ze střevního lumen, což naznačuje, že snížená integrita střevního epitelu se podílí na patogenезi psoriázy (8, 24). Skupina vědců a lékařů z Akademie věd a Fakultní nemocnice na Bulovce přednesla důkaz o vzájemné interakci osy střevo-kůže v patogenезi psoriázy a to v podobě biomarkeru I-FABD (intestinal fatty acid binding protein). Tento marker postižení střevní bariéry byl signifikantně zvýšený u pacientů s psoriázou. Je možné, že v budoucnu by se mohl využívat v rámci skríningu (25). Vědecká skupina se též zaměřila na možnosti ovlivnění osy střevo-kůže prostřednictvím změny složení mikrobiomu v důsledku podání antibiotik (ATB). Experimentální myši léčené ATB mixem měly prokazatelně zvýšené osídlení střeva bakteriemi kmene *Firmicutes*, což bylo dáno relativním zvýšením třídy *Lactobacillales* na úkor tříd *Clostridiales* a *Erysipelotrichiales*. Antibiotická léčba nevedla ke snížení množství střevní mikrobioty, vedla pouze ke změně ve složení (26). U myši s uměle vyvolaným kožním zánětem pomocí imiquimodu, léčených streptomycinem a metronidazolem, byla pozorována mírnější forma kožního zánětu (27).

Orální suplementace probiotik se zdá být v terapii psoriázy slibná. Bylo prokázáno, že myši kolonizované *Lactobacillus plantarum* WCFS1 a segmentovanými filamentózními bakteriemi mají ve srovnání s myši konvenčními mírnější průběh imiquimodem indukovaného kožního zánětu (25). Naproti tomu studií, zabírajících se efektem lokálních probiotik aplikovaných přímo na kůži ve vztahu k psoriáze, je k průkazu účinnosti zapotřebí více.

Rosacea

Rosacea je chronické zánětlivé onemocnění charakteristické vznikem angiektázií, erytému a papulopustul v centrální části obličeje. Etiopatogeneze je multifaktoriální, předpokládá se dysregulace neurovaskulárního systému, abnormální imunologická reakce s produkcí zánětlivých cytokinů a porucha rovnováhy mikrobiomu.

Roztoč *Demodex folliculorum* je běžnou součástí kožní mikrobioty, avšak u pacientů s rosaceou je jeho hustota osídlení zvýšená až 6× (17). Předpokládá se, že právě *Demodex* slouží jako spouštěcí faktor zánětlivé imunitní reakce, ale pravděpodobně existují i další mikroorganismy účastníci se patogeneze. Studie srovnávající účinnost léčby lokálním antiparazitikem (5% permethrin) a lokálním antibiotikem (0.75% metronidazol) prokázaly stejný efekt v léčbě, což naznačuje, že na rozvoji rosacey se mohou podílet i některá bakteriální agens (8). Je to například *Bacillus oleronius*, gramnegativní prozánětlivá bakterie izolovaná z *Demodex folliculorum* nebo beta-hemolytické kmeny *S. epidermidis*, které mají oproti nehemolytickým kmenům vyšší virulenci.

Vztah gastrointestinální dysbiózy a rosacey se též zkoumá, diskutuje se role *Helicobacter pylori* (HP). Přestože séropozitivita IgG HP korelovala s klinickými projevy rosacey, pravděpodobně prostřednictvím produkce prozánětlivých peptidů, spojitost není zatím zcela objasněna (8). U pacientů s rosaceou je též zvýšená prevalence syndromu bakteriálního přerůstání tenkého střeva (SIBO). Eliminace SIBO vedla k významnému snížení kožních lézí (11).

Důkazy o možnosti terapeutického ovlivnění rosacey probiotiky zatím nejsou obsáhlé. Z roku 2016 je popsán případ pacientky s rosaceou léčenou osm týdnů kombinací perorálního doxycyklinu a probiotik, u které došlo k signifikantnímu zlepšení klinických projevů a při pokračování užívání probiotik 2× denně nedošlo k relapsu po dobu následujících šest měsíců (28). Ve stejném roce probíhala srovnávací studie, ve které byla jedné skupině pacientů s papulopustulózními projevy rosacey, akné a seboroické dermatitidy podávána klasická léčba, zatímco druhé skupině klasická léčba v kombinaci

s perorální administrací probiotického kmeny *Escherichia coli* Nissle, o které se předpokládá, že zabraňuje přerůstání některých patogenních bakterií ve střevě. Výsledky přinesly 89% zlepšení u pacientů užívajících navíc probiotickou formuli oproti kontrolní větvi aplikující pouze konvenční terapii, kde došlo k zlepšení u 56 % pacientů (29).

Seboroická dermatitida

Seboroická dermatitida je chronické neinfekční recidivující onemocnění, které je typické pro oblast obličeje, kůže a horní poloviny trupu. Klinické projevy se mohou zhoršovat pod vlivem emocionálních změn, stresu nebo změny počasí, zejména na podzim a v zimě. Onemocnění se častěji vyskytuje u kojenců, v pubertě a u lidí starších 50 let, což naznačuje, že hormonální změny mohou hrát roli jako jeden z patogenetických faktorů (8).

Jak se v patogenezi uplatňuje *Malassezia furfur*, kvasinka vyskytující se jako součást kožní mikrobioty, je předmětem současných výzkumů. Jedna z hypotéz uvádí, že seboroická dermatitida je projevem zánětlivé odpovědi na volné mastné kyseliny produkované *Malassezií* (12).

Současné studie se zaměřují na možnosti terapeutického ovlivnění seboroické dermatitidy prostřednictvím probiotik, nicméně k zodpovězení této otázky je zapotřebí více získaných dat.

Probiotika a jejich využití při terapii a prevenci kožních onemocnění

Podle Světové zdravotnické organizace jsou probiotika definována jako „živé mikroorganismy, které při podávání v přiměřeném množství přispívají ke zlepšení zdravotního stavu hostitele“ (30). Termín „probiotika“ označuje nestravitelné oligosacharidy sloužící jako energetický substrát selektivně pro probiotické organismy. Synergickou kombinaci prebiotik a probiotik vymezuje pojem „synbiotika“. V literatuře se můžeme setkat i s označením „postbiotika“, který odkazuje na prospěšné metabolické produkty probiotik, ovlivňující svého hostitele na lokální i systémové úrovni. Mezi nejznámější probiotika patří bakterie z rodu *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* nebo kvasinka *Saccharomyces boulardi*, z těch

novějších *Akkermansia muciniphila* nebo *Faecalibacterium prausnitzii*.

Probiotika podávána perorálně pomáhají ve střevě nastolit imunologickou rovnováhu, tlumí zánět a posilují střevní bariéru, což mimo jiné může ovlivňovat i aktivitu některých kožních onemocnění. V České republice jsou probiotika nejčastěji dostupná v lékárnách ve formě doplňků stravy. Jako léčivé prostředky jsou předepisována zejména gastroenterology a praktickými lékaři a slouží k léčbě průjemových onemocnění a nespecifických střevních zánětů.

V posledních letech jsou lokální probiotika předmětem intenzivních výzkumů v léčbě vybraných kožních onemocnění a zdá se, že skýtají velký potenciál. Kromě výše popsaných příkladů se zkoumá přínos probiotik v léčbě a hojení kožních ran a vředů a v léčbě, respektive prevenci kožních neoplázií. Nicméně v České republice jsou lokální probiotické kmeny dostupné pouze jako složky vybraných kosmetických přípravků a ve formě léčivých prostředků zatím nejsou k dispozici.

Probiotika v potravě jsou obsažena například v kysaných mléčných výrobcích, fermentované zelenině a nápojích nebo sójových fermentovaných produktech. Taktéž střídme pití piva či vína může podpořit biodiverzitu trávicího traktu.

Význam mikrobioty v ochraně před nádorovými chorobami kůže a UV zářením

Lidská kůže je denně vystavena škodlivým účinkům UV záření a složky kožního mikrobiomu spolu s ní. Proto se zkoumá, zda mohou kožní mikroorganismy nebo jimi produkované látky zmírňovat škodlivé účinky UV záření, případně proti UV záření přímo chránit.

Bylo zjištěno, že po expozici UVA a UVB záření dochází ke změnám složení kožní mikrobioty. Zastoupení čeledí *Lactobacillaceae* a *Pseudomonadaceae* se snižuje, naproti tomu osídlení kmenem *Cyanobacteria* se zvyšuje. Tento kmen evolučně vyvinul mechanismy bránící vlivu škodlivých účinků UV záření zahrnující produkci enzymu superoxiddismutázy a mykosporinu podobných aminokyselin (MAAs). MAAs jsou metabolické produkty produkované *Cyanobakteriemi*, některými houbami a mořskými řasami, které mají

schopnost rozptylovat UV záření ve formě tepla a to bez produkce volných kyslíkových radikálů. Současně jsou schopny blokovat UV-indukované pyrimidinové dimery a pyrimidin-pyrimidonové fotoprodukty, které vedou k mutacím, buněčným změnám a buněčné smrti (16).

Aktuální studie vyzdvihují ochrannou funkci bakterií vůči škodlivým zevním vlivům, zahrnujícím UV záření. Bylo dokázáno, že *S. epidermidis* produkuje 6-N hydroxyaminopurin, který je schopen selektivně inhibovat proliferaci nádorových buněk a potlačovat UV-indukované nádorové bujení.

Zkoumá se též vliv perorálně podávaných probiotik v prevenci fotostárnutí

kůže. V tomto ohledu se jeví jako perspektivní kmen *Lactobacillus johnsonii* NCC 533, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum* HY7714, *Bifidobacterium breve* a *Bifidobacterium longum* (16).

Probiotika tak v budoucnu možná rozšíří možnosti stávajících principů fotoprotekce a prevence vzniku zhoubných novotvarů.

Závěr

Jak se zdá, vybalancovaný mikrobiom je naprosto esenciální pro naše zdraví. Jeho porušená biodiverzita může vést k celé řadě onemocnění nevyjímaje ty kožní. Mezi možnostmi, jak mikrobiom pozitivně ovlivnit, patří úprava stravovacích návyků a zaměření

pozornosti na fermentované potraviny a nápoje, kysané mléčné produkty a dostatek vlákniny, dodržování zásad přiměřené osobní hygieny či vyvarování se nadměrného užívání antibiotik.

Pro již vzniklé patologické stavy se otevírá nová cesta a alternativa ke stávající léčbě, a to v podobě perorální či lokální aplikace probiotik. Slibné výsledky přináší výzkum například v terapii atopické dermatitidy, akné nebo psoriázy. Nicméně je zapotřebí více času a provedených studií, které vyloučí případné vedlejší nebo nežádoucí účinky probiotik a přinesou dostatečné důkazy, zdali naděje vkládané do tohoto směru nezůstanou plané.

LITERATURA

- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007;449(7164):804-810.
- Trnková B. Mikrobiom – „naš druhý genom“. Jsme více mikrobi, nebo lidé? *Čes Dermatovenerol*. 2014;3:191-192.
- Liu X. Microbiome. *Yale J Biol Med*. 2016;89(3):275-276.
- Vokounová K, Pešek P, Hromadníková I, et al. Probiotika – jejich úloha a vliv na lidské zdraví. *Alergie*. 2021;23(1):40-47.
- Krejsek J. Půrodní mikrobiota člověka, obranné, metabolické a regulační funkce. *Medicína po promoci*. 2019;20(1):75-79.
- Traskalová H, Jirásková Z, Zákostelská Z, Petanová J, et al. Mikrobiota, imunita a imunologicky mediovane choroby. *Vnitr Lek*. 2019;65(2):98-107.
- Hrubá D, Kukla L, Tyrlik M, et al. „Hygienická hypotéza“ a výskyt alergií u tříletých dětí. Výsledky studie ELSPEC. *Hygie-na*. 2009;54(4):112-116.
- Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*. 2019;7(11):550.
- Watson H, Mitra S, Croden FC, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*. 2018;67(11):1974-1983.
- Chen G, Chen ZM, Fan XY, et al. Gut-Brain-Skin Axis in Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):25-38.
- De Pessemer B, Grine L, Debaere M, et al. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021;9(2):353.
- Yu Y, Dunaway S, Champer J, et al. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):39-46.
- Stokes JH. The effect of the skin of emotional and nervous states. *S. Arch Derm Syphilol*. 1930;22(6):962.
- França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:71-77.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:605-616.
- Souak D, Barreau M, Courtois A, et al. Challenging Cosmetic Innovation: The Skin Microbiota and Probiotics Protect the Skin from UV-Induced Damage. *Microorganisms*. 2021;9(5):936.
- Rulcová J. Kožní mikrobiom u pacientů s acné vulgaris a rosacea faciei. *Čes Dermatovenerol*. 2018;8(1):28-30.
- Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166-172.
- Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651.
- Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, et al. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol*. 2020;65(2):245-264.
- Glatz M, Jo JH, Kennedy EA, et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192443.
- Sundarajan S, Arumugam M. Comorbidities of Psoriasis – Exploring the Links by Network Approach. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149175.
- Chen G, Chen ZM, Fan XY, et al. Gut-Brain-Skin Axis in Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):25-38.
- Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(6):670-671.
- Třešňák Hercogová J, Jirásková Z, Zákostelská Z. Změny ve složení mikrobiomu jako rizikový faktor v rozvoji psoriázy. 2019. Číslo grantové zprávy: NV15-30782A.
- Stehlíková Z, Kostovčíková K, Kverka M, et al. Crucial role of microbiota in experimental psoriasis revealed by a gnotobiotic mouse model. *Front Microbiol*. 2019:236.
- Stehlíková Z, Jirásková Z, Zákostelská Z, Klimešová K, et al. Metronidazole and streptomycin decreased the psoriasis-like skin inflammation in mice. In: BILEJ, Martin, ed. Food, Microbiota and Immunity – For strong immunity – feed your microbiota well. Abstract Book. Praha: Czech Immunological Society; 2017. p. 56.
- Fortuna MC, Garelli V, Pranteda G, et al. A case of Scalp Rosacea treated with low dose doxycycline and probiotic therapy and literature review on therapeutic options. *Dermatol Ther*. 2016;29(4):249-251.
- Manzhali E, Hornuss D, Stremmel W. Intestinal-borne dermatoses significantly improved by oral application of *Escherichia coli* Nissle 1917. *World J Gastroenterol*. 2016;22(23):5415-5421.
- FAO/WHO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Report from FAO/WHO Expert Consultation. 2001:1-4.