

A bőr mikrobióta jellemzői és hatásai a bőr immunműködésére¹

Szegedi Andrea, orvos, bőrgyógyász, immunológus, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem

A bőr mikrobióta jellemzői

A bőr az egyik legnagyobb szervünk, hozzávetőlegesen 2m² felületű, fizikai valamint immunológiai védelmet nyújt a fertőzések és a különböző toxikus anyagok penetrációja ellen, a szervezet hőháztartásának és hormontermelésének fontos szereplője, de egyúttal a nyálkahártyákhoz hasonlóan, élőhelyétül szolgál számos mikroorganizmusnak. A testünkön vagy testünkben élő mikroorganizmusok összességét mikrobiótának nevezzük, ezek kollektív genomja a mikrobiom. A bél és a széklet mikrobiom vizsgálata már hosszabb idő óta folyik, ugyanakkor a bőr mikrobióta és mikrobiom tanulmányozása csak az utóbbi évtizedben kapott nagyobb lendületet. Az emberi szervezetben lévő mikrobióta súlya hozzávetőlegesen 2,5 kg lehet, bőrünkön négyzetcentiméterenként 10⁹ számú mikroba található.

A bőr mikrobióta populációja két csoportra osztható. Az első a rezidens mikroorganizmusok csoportja, amelyek stabilan vannak jelen a bőrön. A másik csoport a tranziens mikroorganizmusok csoportja, amelyek néhány óráig vagy napig találhatóak a bőrön. Egészséges esetben egyik csoport sem patogén. A bőr mikrobióta benépesíti az *epidermist* és a *pilosebaceus* egységeket, de vannak adatok arról, hogy a *dermis*ben is kimutatható. A mai napig körülbelül 1000 baktériumfaj 19 törzset, valamint gombákat, ízeltlábú atkákat és vírustörzseket azonosítottak, mint a bőr mikrobióta közösség tagjait.

A bőr mikrobióta leggyakrabban előforduló 4 fő baktérium törzse az *Actinobacteria* (*Propionibacterium* és *Corynebacterium* nemzetség), *Proteobacteria* (*Enterobacteriales*), *Firmicutes* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* nemzetség) és a *Bacteroidetes* baktériumtörzsek. Számos tényező (genetikai és szerzett illetve környezeti) befolyásolja a mikrobák sokféleségét a bőrön, és ezek bármelyikének megváltozása gyors módosulást eredményez a fajok összetételében a közösségen belül.

¹ Szegedi Andrea professzor 2019-ben elnyerte az *MTA DAB Plakett* díjat.

Hogyan alakul ki a bőr mikrobióta az élet során

A bőr kolonizációja a születéskor kezdődik, *in utero* a bőr steril. Hüvelyi úton történő szülés esetén a babák először az édesanyjuk hüvelyi mikrobáival kerülnek kapcsolatba, míg császármetszés esetén az újszülöttek bőrén az első mikrobák a környezetükből telepsznek meg, ami nem feltétlenül ered az édesanyjuktól. A szülés módján kívül egy másik faktor, ami befolyásolhatja a korai kolonizációt a *vernix caseosa* (VC) jelenléte az újszülött bőrén.

Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a hüvelyi mikroflóra és a *vernix caseosa* is kedvező az újszülött bőr mikrobióta egészséges fejlődése szempontjából. Ismertek törekvések arra, hogy császármetszés után is hüvelyi mikrobiótával hozzák kapcsolatba az újszülött bőrét. Amennyiben a bőr mikrobióta összetétele kedvezően alakul, vele párhuzamosan a bőrben számos reguláló jellegű T sejt jelenik meg, melyek fontos szerepet játszanak abban, hogy a gyermek bőre későbbiekben tolerálja a bőr mikrobiótát, ugyanakkor a mikrobióta edukálni kezdi a bőr immunrendszert és egy kölcsönösen hasznos együttműködés kezd kialakulni közöttük. A korai kolonizáció kritikus pillanat és hosszú távú következményei lehetnek, mivel később a leghatékonyabban alkalmazkodó mikrobák válnak dominánssá, nem pedig a leghasznosabbak és ezek az először megtelepedő törzsekből kerülnek ki. A korai kolonizáció mintájának megváltozása kedvezőtlen következményekhez vezethet, rossz hatással lehet a csecsemő bőr immunrendszerének fejlődésére, és később olyan betegségek kialakulásához vezethet, mint a krónikus gyulladásos vagy allergiás bőrbetegségek. Ezeket a kapcsolatokat részletesen tanulmányozták a bél betegségek és a bél mikrobióta esetében, de keveset tudunk a bőr mikrobióta változásának hatásáról bőrbetegségek kialakulásában.

A bőr kolonizációja a szoptatás során folytatódik. A környezetben fellelhető baktériumok az életkor előrehaladtával folyamatosan kolonizálják a bőrfelszínt, a hajas fejbőrt és az egyéb régiókat. Néhány hónap-év alatt kialakul a gyermekre jellemző egyéni mikrobióta. Ezen közösség összetétele a pubertás időszaka alatt jelentősen változhat, amikor hormonális hatásokra a faggyúmirigyek és apokrin mirigyek mérete és aktivitása fokozódik, jelentős mirigyváladékot bocsájtva a bőrfelszínre. A serdülőkori jelentős változások után a bőr mikrobiótájának fő összetevője a korai felnőttkor idejére nagyrészt állandósul.

Mi hat a mikrobióta összetételére

A fentiekből láthatóan minden ember bőrének mikrobióta összetétele az életkorral párhuzamosan fiziológiásan is változik, és felnőttkorban egy stabil összetételt mutat. Érdekes, hogy az egyes egyének között a mikrobióta összetétel igen jellegzetesen eltérő lehet és egyes tanulmányok azt is kimutatták, hogy bár

számos faktor hatással lehet a mikrobióta alakulására, de alapvetően egyféle stabilitás fenntartására törekszik a bőr.

A stabilitásra törekvés azonban nem jelent homogén megjelenést a teljes bőrön. A bőr teljes felszínét tekintve a mikrobióta összetétele nem azonos, hanem a testfelszín különböző régiói között megoszlás mutatható ki. A bőrfelszín egyes területeinek változó hőmérséklete, változó nedvessége, a napfény hatása, a pH és a sótartalom mind olyan tényezők, melyek jelentősen irányíthatják a különböző fajok megjelenését. Az egyes régiók tulajdonságait a bőr vastagsága, az invaginációk, a szőrtüszők, a faggyú- és verejtékmirigyek száma is erősen befolyásolja. Ezek alapján a bőr felszínét három fő régióra lehet osztani: nedves (hajlatok, hónalj, lágyék), száraz (lábszárok, karok) és faggyúmirigyekben gazdag (arc, mellkas, hát) területekre, melyeken a különböző fajok/nemzetségek/törzsek eltérő eloszlást mutatnak. A nedves területeken főleg *Staphylococcus* és *Corynebacteria* fajok fordulnak elő. A faggyúmirigyekben gazdag helyeken lipofil baktériumokat találunk, pl. *Propionibacteria* (újabb elnevezéssel *Cutibacteria*). A száraz bőrterületeken változatos a baktériumok megjelenése. Előfordulhatnak *Staphylococcusok*, *Streptococcusok*, *Corynebacteriumok*, és *Propionibacteriumok* is.

A bőr régióin kívül, a nemnek is meghatározó szerepe van a mikroflóra alakulásában. A környezeti hatások közül az életmódnak, a táplálkozásnak, az eltérő mértékű személyes és háztartási higiéniának, a családban élő tagok számának szintén jelentős hatása van a mikrobióta összetételének alakulásában. Általában elmondható, hogy az elnyugatiasodott életmód és helytelen táplálkozás csökkenti a mikrobák diverzitását, ami kedvezőtlen. Rendszerint a nagy heterogenitást mutató mikrobióta összetétel kedvező, a csökkent diverzitás kedvezőtlen a bőr immunrendszer és a mikrobióta közötti homeosztatiszikus együttélés szempontjából.

Kapcsolat a bőr immunrendszer és a mikrobióta között

A mikrobióta tagjainak többsége ártalmatlan, és a gazdaszervezettel szimbiózisban él. Az immunrendszerrel, elsősorban a bőr és a nyálkahártyák immunsejtjeivel folyamatos kölcsönhatásban állnak, s így befolyással vannak a szervezet veleszületett és adaptív immunrendszerére, azt segítik, tanítják. Az immunrendszer az apathogén mikrobákkal történő interakciók során képessé válik az ártalmas és ártalmatlan antigének elkülönítésére és a megfelelő immunválasz kialakítására. A gazdaszervezettel szimbiózisban élő baktériumok jelentős szerepet játszanak az immunrendszer egyensúlyának fenntartásában. Közvetlenül vagy az immunrendszerrel közösen segítenek a pathogen kórokozókkal szembeni küzdelemben is.

A bőr esetében a keratinocyták és az epidermisben található Langerhans-sejtek Toll-like receptoraik (TLR) révén észlelik a mikrobiótát és antimikrobiális

peptidek (AMP-k), citokinek (IL-1) és komplement faktorok termelését indítják el. Ezek naív T-sejteket Th-17 irányú érése serkentenek, melyek tovább fokozzák illetve fenntartják a keratinocyták AMP termelését, befolyásolják barrier funkciót. Ugyanakkor ezek a válaszok nem váltanak ki látható gyulladást a bőrben, homeosztikus jellegűek, az irodalom „homeosztikus immunitásnak” nevezte el ezt a kis mértékű, homeosztázis fenntartó aktivitást az immunsejtek részéről. Vagyis a mikrobióta tagjai részt vesznek az immun homeosztázis fenntartásában, állandóan „tanítják” a bőr immunsejteket, hiányukban vagy károsodásuk esetén a bőr immunrendszer nem tudja jól elkülöníteni a káros az ártalmatlantól, reagálni fog ártalmatlan külső vagy saját antigénekre (allergia, autoimmunitás) és nem fog megfelelően reagálni a fertőzésekre.

Martin Blaser eltűnő mikrobák hipotézise szerint két fő útvonal ismert a saját mikrobák megszerzésére és megfelelő kialakítására. Az egyik az anyai mikrobióta megszerzése elsősorban a születés során, a másik a környezetből való további mikrobióta megszerzés, megfelelő fizikai kontaktusok biztosítása révén étellel, ivóvízzel és számos egyéb környezeti elemmel. A saját mikrobák változatosságának csökkenése (higiéniai hipotézis) okozta összetett hatás és a humán ökológia drasztikus változása is a saját flóránk változatosságának csökkenéséhez vezethet. Ezen események összekapcsolhatók az elnyugatiasodott betegségek növekvő megjelenésével, ideértve az atópiás betegségeket, az asztmát, valamint az obezitást és a metabolikus szindrómát is.

A mikrobióta vizsgálata

A mikrobióta tanulmányozása nem könnyű és csak az utóbbi évek molekuláris biológiai technikáinak fejlődése segített ebben. A bőr mikrobióta vizsgálatokban már a mintavételi technika is nagyon különböző lehet és ennek megfelelően eltérő eredményeket eredményezhet. Lehet venni anyagot a bőr puha felület letörlésével, erőteljesebb kaparék nyelésével és biopsziával is. Nyilvánvalóan egyre mélyebb rétegek mikrobióta összetételét tudjuk így meghatározni, de az invazivitás nehezíti a mintaszám növelését.

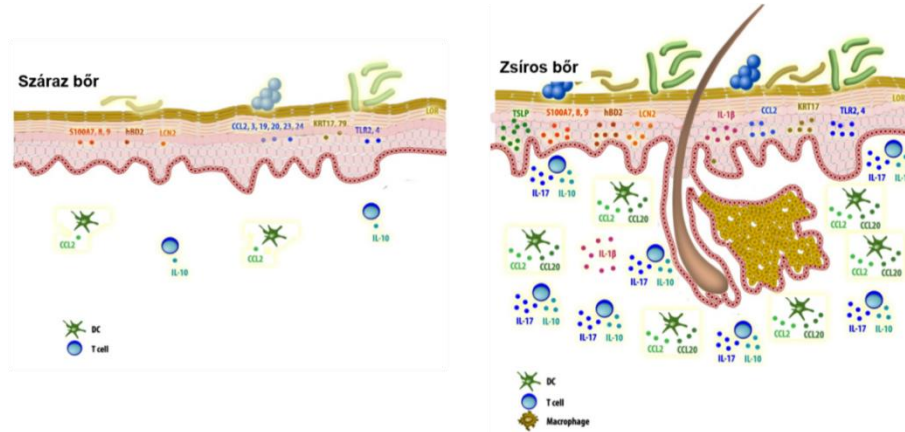
A mintavételt követően a kimutatáshoz az 1950-es években a bőr mikrobióta első tanulmányozói, mint Kligman és munkatársai még leoltásokat és tenyésztést használtak, melyek nem mutatkoztak alkalmas módszernek. Az utóbbi évek új módszerei, főként a riboszomális RNS (rRNS) és DNS szekvenálás, továbbá a „*metagenom shotgun szekvenálás*” fejlődése lehetőséget teremtettek a mikrobióta közösség direkt azonosítására. A 16S rRNS minden baktériumban és archaea-ban kimutatható, míg eukarióta sejtek nem tartalmazzák. A kezdeti részleges 16S rRNS szekvenálás a bőrflóra összetételét a nemzetség szintjén volt képes meghatározni. A későbbi teljes hosszúságú 16S rRNS vizsgálatok már a különböző fajok elkülönítését is lehetővé tették.

Saját eredményeink

Saját kutatásainkban csak az utóbbi években fordultunk a bőr mikrobióta és a bőr immunrendszer kapcsolatának tanulmányozása felé. Nem közvetlenül a bőr mikrobiótát tanulmányoztuk, azonban ennek megismerése adott ötletet, merre induljunk a bőr immunrendszer vizsgálata során. Arra az új adatra figyeltünk fel, melyet Nature hasábjain közöltek és ami bizonyította, hogy a nedves (apokrin mirigyben gazdag, hajlati), zsíros (faggyúmirigyben gazdag) és száraz (faggyúmirigyben szegény) bőrrégiókban eltérő a bőr mikrobióta összetétele. Mellette más irodalmak bizonyították, hogy a mikrobióta jelentős hatással van a bőr veleszületett és szerzett immunrendszerének működésére. Mi ezek alapján feltettük magunkban a kérdést, vajon eltérő-e a bőr immunrendszer működésének aktivitása, összetétele az egyes bőr régiókban, egységes-e a bőr immunműködése a teljes bőrfelületen.

Kutatásaink alapján nem egységes a bőr immunműködése a bőr teljes felszínén, hanem regionális különbségeket hordoz, vagyis a bőr nem egy homogén immunszerv. Szignifikánsan eltérő veleszületett és szerzett immunválaszi működés tapasztalható a zsíros (arc, hajás fejbőr, mellkas, hát felső területe), nedves (hajlatok) és száraz (egyéb területek, mint például végtagok, törzs nagyobb része) régiókban. A veleszületett immunválasz elemei közül a keratinocyták által termelt AMP, citokin és kemokin termelés, valamint dendritikus sejt szám, az adaptív immunválasz elemei közül a T-sejtek száma és citokin termelési mintázata volt legszembetűnőbben eltérő.

Ezek mellett megvizsgáltuk a három régió permeabilitási barrier működését is, vagyis a *stratum corneum* és a *tight junction* réteg fő struktúr fehérje és sejtkapcsolati fehérje összetevőit, valamint ezekért felelős gének expressziós profilját és ezekben is szignifikáns eltéréseket detektáltunk a régiók között. Az eltérések itt is nagyrészt párhuzamot mutattak az immunműködés (immun barrier) eltéréseivel (1. ábra).



1. ábra Immunológiai és permeabilitási barrier eltérések a bőr régiók között

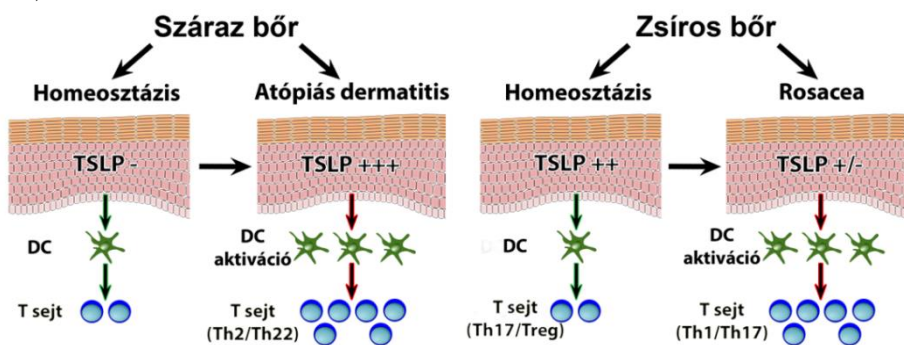
Az egészséges zsíros (faggyúmirigyben gazdag) bőrre, szemben a száraz bőrrel (faggyúmirigyben szegény) egy nem gyulladásos jellegű, homeosztaticus IL-17, IL-10 citokin milió, szignifikánsan magasabb T sejt és dendritikus sejt szám jellemző. Ezen kívül szignifikánsan magasabb AMP (S100A7, A8, A9, hBD-2, és lipocalin), kemokin (CCL2, 3, 19, 20, 23, and 24) és permeabilitási barrier (KRT17, KRT79, LOR) molekula expresszió is megfigyelhető. Ezzel ellentétben az IL-17 gyulladásos hatásai, mint a neutrofil beáramlás, neutrofil kemoattraktánsok expressziója és gyulladásos citokinek megjelenése (IL-6, TNF) nem jellemző homeosztaticus állapotban, egészséges bőrben.

A fentiekből a következő fontos következtetéseket tudtuk levonni:

1. A bőr immun működése nem azonos a test minden területén, így amikor vizsgálatokhoz kontroll bőr mintákat alkalmaznak a kutatók, nem mindegy, hogy honnan származik a kontroll minta. Erre eddig senki sem figyelt, pedig így számos hibás eredmény születhetett. Amennyiben például a hajás fejbőr valamelyik betegségét vizsgáljuk, akkor a kontroll bőrnek is a hajás fejbőrrel kell származni, nem pedig mondjuk a könnyebben beszerezhető törzsi bőrről, hiszen a két régió alapvetően eltérő immun aktivitása befolyásolhatja eredményeinket.
2. A bőr barrier eltérései normál egészséges bőr régiói között is fennállnak, így a barrier javító-segítő vagy helyreállító lokális terápiák esetén nem bizonyos, hogy ugyanolyan terápiák alkalmasak a fő régiókban.
3. A gyulladásos, immun-mediált bőrbetegségek egy részére jellemző, hogy a fent említett régiók közül egy régióra szeretnek lokalizálódni illetve szinte csak

ott alakulnak ki. Ilyen betegség a nedves régióban a *hidradenitis suppurativa*, a zsíros régióban a rosacea vagy az acne és a száraz területeken az atópiás dermatitis. Véleményünk szerint ezen régió specifikus bőrbetegségek kialakulásában az általunk kimutatott régió specifikus immun és permeabilitási barrier jellemzőknek szerepe van és úgymond az adott régiót hajlamossá teszik az adott betegség kialakulására. Emiatt a régió specifikus gyulladással, immunmediált betegségek patogenezisének kutatása során nagyon fontos először az adott régió specifikus jellemzőinek feltárása és ezeknek a specifikus jellemzőknek a betegség során mutatott eltéréseinek azonosítása segítheti a betegségek kialakulásának megértését.

4. Így tudunk azonosítani faggyúmirigyben és apokrin mirigyben gazdag egészséges bőrben egy citokint, a *thymus stromal lymphopoietin* (TSLP), mely a száraz bőrterületeken nem jelenik meg. Ez a citokin két formában tud átiródni, létezik egy rövid és egy hosszú formája (*short form sTSLP*, *long form lTSLP*). A sTSLP homeosztatis hatással bír, míg a lTSLP gyulladással. Egészséges mirigyekben gazdag bőrben a rövid forma, vagyis a homeosztatis forma mutatható ki és *rosacea* esetében ennek a fehérjének a szintje jelentősen lecsökken. A csökkenéssel arányosan gyulladással típusú dendritikus sejtek és gyulladással Th17 sejtek áramlanak a rosaceás bőrbe, a korábbi homeosztatis dendritikus sejtek és Th17 sejtek helyére. Terápiásan a sTSLP kifejeződésének fokozása *rosacea* esetén fontos kutatási target lehet a későbbiekben. Ezek a hatások teljesen ellentétesen alakulnak a száraz bőrterületeken, ahol egészséges bőrben nincs TSLP, de atópiás dermatitisben megjelenik a gyulladással lTSLP. Ez a két régió jelentősen eltérő viselkedésére utal gyulladással betegségekben (2. ábra).



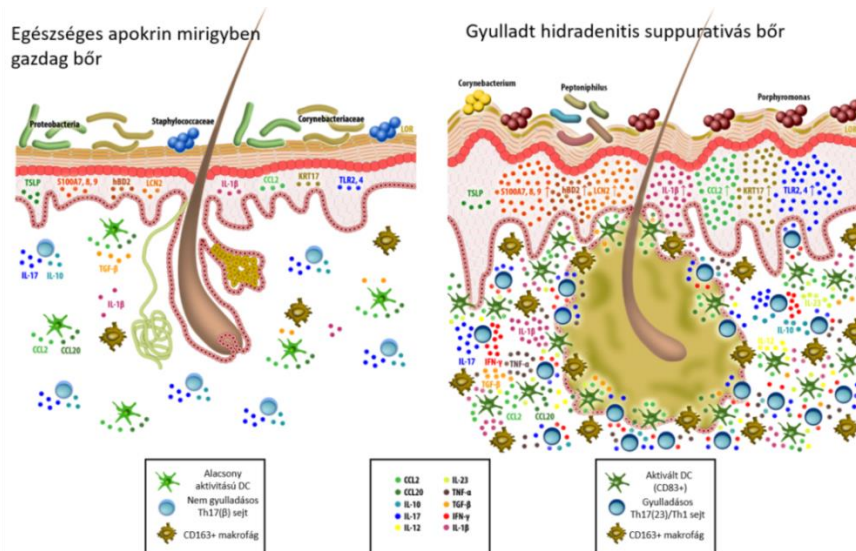
2. ábra A TSLP kettős szerepe a bőr eltérő régióiban

Homeosztatis körülmények között a száraz régiókban nem fejeződik ki a TSLP fehérje, míg zsíros területeken jelen van (sTSLP), valószínűleg tolerogén szignált biztosítva a kommenzálisokkal szemben. A száraz bőrterületeken atópiás dermatitises gyulladással so-

rán a ITSLP fehérje megjelenése Th2/Th22 gyulladás kialakulásához vezet. Ezzel szemben a zsíros bőrrégiókban a sTSLP homeosztatiszintjének csökkenése a rosaceára jellemző Th1/Th17 gyulladás kialakításában játszik szerepet. Ezek az eltérések utalhatnak arra, hogy eltérő bőrrégiók, eltérő típusú gyulladásos bőrbetegségekre hajlamosak.

5. Rosaceában nem csak az immun-mediált gyulladás elemeit tudtuk feltárni, de igazoltuk, hogy a betegségben permeabilitási barrier eltérések is nagyon nagy mértékben állnak fenn. Ezek alapján nem csupán gyulladáscsökkentő kezeléseket, de permeabilitási barrier helyreállító terápiát is szükséges alkalmazni a betegeknél. (3. ábra)

6. Ugyancsak ki tudtuk mutatni, hogy *hidradenitis suppurativa* betegség esetén a legfontosabb gyulladásért felelős sejttípusok a bőrben a gyulladásos Th17 és Th1 sejtek, és a domináló citokinek az IL-17, interferon-gamma és TNF-alfa. Erre a betegségre is jellemzőek permeabilitási barrier eltérések nem csupán az immun-mediált gyulladásos folyamatok. Ezen fő citokinek elleni biológiai terápiát ma már alkalmazzák is a betegség kezelésében.



3. ábra A hidradenitis suppuratívus patomechanizmusa

Saját vizsgálataink azt mutatták, hogy az egészséges, apokrin mirigyben gazdag bőrben is vannak jelen IL-17 termelő sejtek (hasonlóan a zsíros régiókhoz, de azoknál kisebb mértékben), és ez IL-17 mediált gyulladásos betegségek, mint a hidradenitis suppurativa, kialakulására "hajlamosá" teszik ezt a régiót.

Hidradenitis suppurativa esetén a gyulladáshoz IL-17 környezet valamennyi hatása megfigyelhető, a szignifikáns kemokin (CCL2, CCL20), AMP (S100A7/8/9, DEFB4B, LCN2) és barrier (LOR, KRT17) eltérésekkel. Magas IFN-gamma and TNF-alfa szintet is tudunk detektálni.

Összefoglalva elmondható, hogy a bőr mikrobióta tanulmányozása nagy lendülettel halad előre az utóbbi évtizedben, bár még jóval kevesebbet tudunk róla, mint a bél mikrobiótáról. Ahogyan tudásunk bővül, úgy fogunk többet tudni a mikrobióta és a bőr immunrendszer kapcsolatáról is. Saját kutatásunk fő eredménye, hogy először vizsgáltuk és mutattuk ki, hogy a bőr nem egységes szerv az immunfunkciókat és a permeabilitási barriert tekintve. Ezeket a regionális különbségeket fontos figyelembe venni kutatások során és terápiás fejlesztések során is, hiszen jelentős szerepük lehet a betegségek patogenezisében és kezelésében.

Irodalom:

1. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez Viera M, Xiang LF, Martin R, Bieber T. *Microbiome in healthy skin, update for dermatologists*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 30(12):2038-2047, 2016.
2. Gergely L, Mihalik N, Sárdy M. *A bőr mikrobiom szerepe atopiás dermatitisben*. Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93 (5), 202–208, 2017.
3. Szabó K, Erdei L, Bolla BS, Tax G, Bíró T, Kemény L. *Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota*. Br J Dermatol. 176(2):344–351, 2017.
4. Dajnoki Z, Béke G, Kapitány A, Mócsai G, Gáspár K, Rühl R, Hendrik Z, Juhász I, Zouboulis CC, Bácsi A, Bíró T, Töröcsik D, Szegedi A. *Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea*. J Invest Dermatol. 137(5):1114–1125, 2017.
5. Béke G, Dajnoki Z, Kapitány A, Gáspár K, Medgyesi B, Póliska S, Hendrik Z, Péter Z, Töröcsik D, Bíró T, Szegedi A. *Immunotopographical Differences of Human Skin*. Front Immunol. 2018 Mar 5;9:424.
6. Jenei A, Dajnoki Z, Medgyesi B, Gáspár K, Béke G, Kinyó Á, Méhes G, Hendrik Z, Dinya T, Töröcsik D, Zouboulis CC, Prens EP, Bíró T, Szegedi A, Kapitány A. *Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa*. J Invest Dermatol. 139(4):964–968, 2019.
7. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, Schoenfeld D, Nomicos E, Park M; NIH Intramural Sequencing Center Comparative Sequencing Program, Kong HH, Segre JA. *Topographic diversity of fungal*

- and bacterial communities in human skin.* Nature. 498(7454):367–70, 2013.
8. Human Microbiome Project Consortium. *A framework for human microbiome research.* Nature. 486(7402):215–21, 2012.
 9. Human Microbiome Project Consortium. *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome.* Nature. 486(7402):207–14, 2012.