



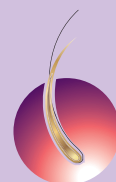
icf Bulletin

RICERCA SCIENTIFICA E INFORMAZIONE VETERINARIA

Un microbioma in equilibrio per una cute sana

Dr.ssa Chiara Noli DVM, Dip ECVD

 **nextmune** Italy



icf
Evoluzione della
conoscenza

Un microbioma in equilibrio per una cute sana

Dr.ssa Chiara Noli, DVM, Dip ECVD

L'equilibrio del microbioma cutaneo è un aspetto importante da considerare per la salute e il benessere dei nostri animali. Il microbioma cutaneo è costituito da una vasta gamma di batteri, funghi e altri microrganismi che colonizzano la superficie e che svolgono un ruolo fondamentale per la salute della cute e di tutto l'organismo. Un disordine nel microbioma cutaneo può essere spia, come anche causa, di una serie di problemi dermatologici e di salute generale.

L'importanza del microbioma cutaneo

Insieme alla barriera meccanica e a quella immunologica, il microbioma cutaneo costituisce una vera e propria barriera microbiologica, che svolge una serie di funzioni importanti nella prevenzione delle infezioni e nella regolazione del sistema immunitario. In primo luogo, occupando nicchie ecologiche sulla superficie della cute, evita la proliferazione di microrganismi patogeni nocivi, fungendo da vera e propria barriera protettiva contro le infezioni batteriche e fungine. In secondo luogo, con l'azione di enzimi prodotti dai batteri, il microbioma cutaneo contribuisce alla produzione di lipidi e di altri composti che, arricchendo il film lipidico di superficie, aiutano a mantenere idratata e protetta la cute. Infine, il microbioma cutaneo interagisce con il sistema immunitario cutaneo, comprendente anche i cheratinociti, guidandolo a regolare la sua risposta nei confronti degli allergeni e dei microrganismi patogeni (Belkaid and Segre, 2014; Grice et al, 2011).

I cheratinociti campionano i microrganismi sulla superficie cutanea attraverso recettori di riconoscimento dei pattern (PRR), come i recettori Toll-like (TLR), i recettori del mannosio e i recettori NOD-like. Questi recettori riconoscono i pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP), cioè strutture appartenenti ai microrganismi, come la flagellina e gli acidi nucleici, lipopolisaccaridi dei batteri Gram-negativi, il mannano e la zimosina dei funghi, e il peptidoglicano e l'acido lipoteico dei batteri Gram-positivi. L'attivazione dei recettori dei cheratinociti da parte dei PAMP attiva la risposta immunitaria innata, provocando la produzione di peptidi antimicrobici (AMP), citochine e chemochine. Gli AMP attivano la risposta immunitaria adattativa e uccidono direttamente batteri, funghi e virus con envelope.

È importante però notare che il sistema immunitario cutaneo è in grado di discriminare tra microbi commensali innocui e microbi patogeni dannosi, forse perché i TLR possono essere desensibilizzati dall'esposizione prolungata a microrganismi commensali. Inoltre, le specie commensali *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium* sono in grado di stimolare la risposta immunitaria innata

dell'ospite a produrre citochine e peptidi antimicrobici e a migliorare l'eliminazione dei batteri patogeni. (Lai et al, 2010; Nagy et al., 2005).

La composizione del microbioma cutaneo nell'uomo e nel cane

Ogni centimetro quadrato di pelle umana è ricoperto da 1000 a 1 milione di microrganismi; nell'uomo sono riconosciute oltre 1200 specie batteriche che vivono sulla pelle, con i generi *Propionibacterium*, *Staphylococcus* e *Corynebacterium* predominanti.

I taxa batterici e fungini della cute canina sono diversi da quelli della cute umana. La cute del cane è dominata da batteri *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Bacteroides* e *Actinobacteria*, e da funghi ambientali come *Alternaria* e *Cladosporium*, mentre la pelle umana è colonizzata più abbondantemente da batteri dei phyla *Actinobacteria* e *Firmicutes* e dal genere fungino *Malassezia* (Rodrigues-Hoffmann et al, 2014).

Squilibri del microbioma cutaneo (disbiosi)

Sono numerose le cause per cui l'equilibrio del microbioma cutaneo può venire compromesso, e in questi casi possono verificarsi una serie di problemi. La causa più frequente di disbiosi cutanea nel cane è senza dubbio la **dermatite allergica** (Fig. 1), in cui sono state identificate alterazioni del normale microbiota batterico e fungino (Rodrigues-Hoffman et al, 2014; Santoro et al 2015). Come negli esseri umani, la cute dei cani allergici mostra una ridotta diversità del microbiota batterico: il numero di specie batteriche riportate dalla cute allergica è significativamente inferiore a quello degli stessi siti dei cani sani. I cani con forme acute di dermatite atopica presentano proporzioni significativamente maggiori di *Staphylococcus spp* (*S. pseudintermedius* in particolare) e *Corynebacterium spp* rispetto ai cani sani di controllo in tutti i siti cutanei. La correlazione positiva tra l'abbondanza relativa di *Staphylococcus* e la gravità delle lesioni suggerisce che la quantità di *Staphylococcus* aumenta con la gravità della malattia. Un aumento del numero degli stafilococchi, a discapito di altre specie, predispone alla piodermite e non fornisce una sana educazione del sistema immunitario.

Le lesioni di dermatite atopica nell'uomo mostrano bassi livelli di produzione di AMP rispetto alla cute sana. Inoltre, alcuni batteri patogeni producono tossine (Salava e Lauerma, 2014) che causano infiammazione e disfunzione della barriera cutanea attraverso l'attivazione del sistema immunitario innato dell'ospite, portando alla riacutizzazione della malattia e allo sviluppo di lesioni cutanee.



Figura 1: Paziente allergico con segni di disbiosi cutanea (copyright dr.ssa C. Noli).

Altre cause di disbiosi possono essere le condizioni che provocano un **abbassamento delle difese immunitarie**, quali endocrinopatie, le gravi malattie sistemiche o la somministrazione di farmaci immunosoppressivi. Non è infrequente, infatti, che in queste circostanze la barriera immunologica cutanea risulti deficitaria e permetta la proliferazione di patogeni opportunisti, quali *Staphylococcus pseudintermedius* e *Malassezia pachydermatis*, con conseguente sviluppo di piodermiti (Fig. 2) e/o dermatiti da lieviti (Fig.3).

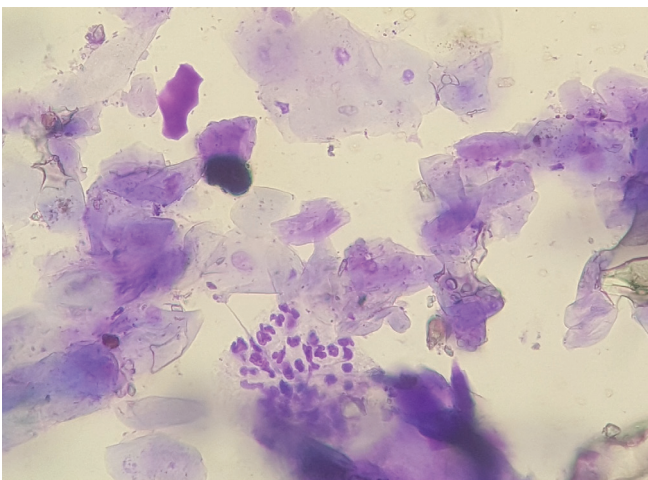


Figura 2 Esame citologico con metodica scotch test che mostra la presenza di corneociti e granulociti neutrofili con qualche batterio coccaceo (copyright dr.ssa. C. Noli).

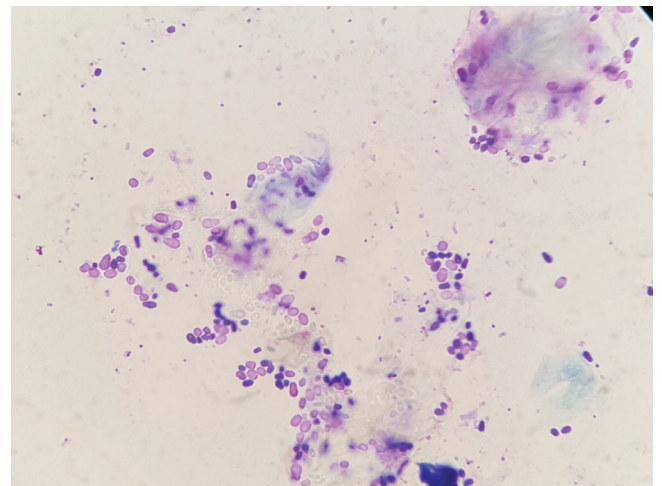


Figura 3 Esame citologico con metodica scotch test che mostra la presenza di lieviti *Malassezia* (copyright dr.ssa C. Noli).

Un **disturbo della barriera microbica** può contribuire alla disbiosi cutanea. Ad esempio, l'uso eccessivo e non necessario di shampoo e prodotti per la cura della pelle, soprattutto quelli con formulazioni molto aggressive, in grado di alterare il pH cutaneo può disturbare l'equilibrio del microbioma di superficie. L'uso eccessivo di antibiotici, soprattutto se per via sistemica, altera il normale microbioma cutaneo ed enterico, permettendo spesso ai batteri patogeni resistenti di proliferare.

Infine, anche un disturbo della **barriera meccanica** può favorire la colonizzazione di microorganismi opportunisti e lo sviluppo di infezioni (Fig.4). Esempio di queste situazioni sono i disturbi di cheratinizzazione congeniti (seborrea idiopatica, ittiosi), le malattie metaboliche (necrosi metabolica dell'epidermide, dermatite zinco-responsiva) e alcune malattie autoimmuni caratterizzate da disepitelizzazione (lupus, malattie vescicolose della giunzione dermoepidermica, necrosi tossica dell'epidermide). Anche un lavaggio eccessivo con prodotti troppo "sgrassanti" può rimuovere o danneggiare la barriera lipidica di superficie, aprendo la strada alla penetrazione di allergeni e microorganismi attraverso lo strato corneo epidermico.



Fig. 4: Cane con importante seborrea oleosa e grave disbiosi cutanea (copyright dr.ssa C. Noli).

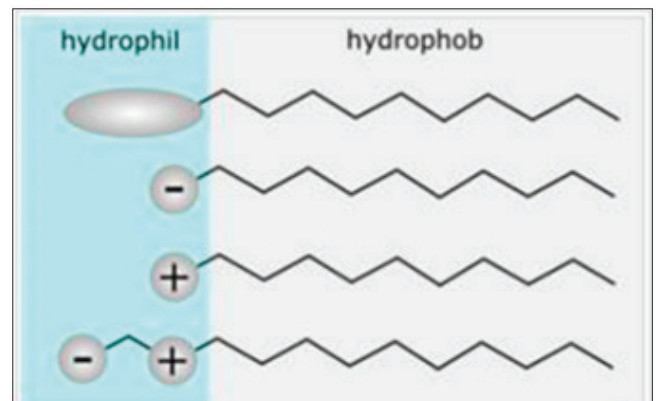
L'importanza del microbioma intestinale per la salute cutanea

È stato dimostrato nell'uomo (Ellis et al, 2019), e in misura minore anche nel cane (Pilla e Suchodolski 2020), che un corretto **equilibrio microbico nell'intestino** è necessario per la salute del sistema immunitario in generale (Ruotula et al. 2019). Il microbioma intestinale è infatti fondamentale per l'equilibrio immunitario di tutto l'organismo, dato che miliardi di microorganismi interagiscono ogni giorno con il 90% dei linfociti e delle plasmacellule del corpo, situati proprio a ridosso delle anse intestinali. Questa continua comunicazione fra batteri e linfociti educa il sistema immunitario a reagire nella maniera più appropriata agli stimoli che pervengono dall'esterno, e cioè ad essere tollerante nei confronti di molecole innocue (pollini, antigeni alimentari), ma reattivo nei confronti dei patogeni, in ogni distretto corporeo, cute compresa. È così che una buona salute del microbioma intestinale si riflette su una buona salute cutanea. L'interruzione di questo meccanismo, a causa di disbiosi intestinale, è stata associata allo sviluppo di allergie nell'uomo (Lee et al, 2018) e recentemente sono stati pubblicati anche dati preliminari sulla disbiosi intestinale nei cani allergici (Rostaher et al 2022, Guidi et al, 2021).

Come mantenere l'equilibrio del microbioma cutaneo e intestinale

Per mantenere l'equilibrio del microbioma cutaneo

nel cane sano, è importante adottare alcune buone pratiche di cura dermatologica. In primo luogo, è importante lavare il cane solo con **shampoo delicati**, con tensioattivi non aggressivi, specificamente formulati per cani, di buona qualità, rispettosi dell'ecosistema epidermico e ciò aiuta a rimuovere lo sporco e il sebo in eccesso, mantenendo la cute del cane pulita e idratata, senza aggredire la barriera lipidica di superficie, irritare la barriera immunologica o alterare gli equilibri della barriera microbica.



TENSIOATTIVI: composti organici con una "testa" idrofila, affine all'acqua a cui è legata una "coda" idrofoba, affine alle molecole oleose. Quando le molecole di tensioattivo vengono a contatto con l'acqua tendono ad associarsi formando degli aggregati chiamati micelle che "solubilizzano" i materiali oleosi presenti nello sporco, facilitandone la rimozione.

In secondo luogo, è importante alimentare il cane con una **dieta equilibrata**, ricca di elementi nutritivi utili alla maturazione epidermica e alla produzione del film lipidico di superficie, quali aminoacidi, vitamine e acidi grassi essenziali specifici per supportare la produzione di uno strato corneo sano.

Come nell'uomo anche nel cane il microbiota intestinale può essere modificato con l'alimentazione (Pilla e Suchodolski, 2021) e possono essere prescritti **interventi nutrizionali** (pre, pro e post probiotici, nonché diete prescritte) per correggere la disbiosi intestinale (Wernimont et al, 2020). Il ripristino della disbiosi intestinale potrebbe migliorare i segni della malattia allergica cutanea, grazie all'influenza tollerogena della flora batterica virtuosa sul sistema immunitario.

È utile l'apporto di fibra, una fonte importante di nutrimento per i batteri, che la digeriscono producendo acidi grassi a catena corta e sfingolipidi, fondamentali per la formazione della barriera lipidica di superficie, per una sana funzionalità del sistema immunitario e per l'equilibrio del microbioma cutaneo (Pucheu-Haston et al, 2015).

Sono stati pubblicati diversi studi sull'uso di pre e probiotici per la dermatite atopica umana con risultati controversi (Sodré et al, 2022), mentre solo pochi studi sono stati eseguiti nel cane (Marsella 2009; Marsella et al, 2012). Ad esempio, in un modello murino, la dermatite atopica è migliorata grazie alla somministrazione orale di *Lactobacillus casei* var. *rhamnosus* (LCR35), che ha aumentato la popolazione intestinale di *Bacteroides fragilis*, *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* ed *Enterococcus*, mentre *Clostridium coccoides* è diventato meno frequente (Yeom et al, 2015). Il trattamento ha anche ripristinato l'equilibrio Th1/Th2. La somministrazione orale del probiotico *Bifidobacterium animalis subsp lactis* (LKM512) ha alleviato il prurito in pazienti adulti affetti da MA in uno studio prospettico controllato con placebo (Matsumoto et al, 2007; Matsumoto et al, 2014). In uno studio prospettico randomizzato, l'applicazione orale di *Lactobacillus salivarius* LS01 e *Bifidobacterium breve* BRO3 per 12 settimane a pazienti adulti con dermatite atopica ha migliorato la gravità, la qualità della vita e il rapporto tra cellule Th17 e Treg, diminuendo l'attivazione immunitaria (Drago et al, 2015; Iemoli et al, 2012).

Si possono adottare anche strategie alternative per educare il sistema immunitario cutaneo a rispondere in maniera adeguata agli insulti a cui viene esposto, siano essi dannosi (batteri patogeni) o innocui (allergeni).

Ad esempio, l'uso di **prodotti topici contenenti batteri** benefici inattivati ha dimostrato di essere in grado di ridurre la presenza di *Staphylococcus aureus* e di migliorare i segni clinici della dermatite atopica nell'uomo (Gueniche et al, 2006).

Un recente studio anche nel cane, basato sull'utilizzo di uno spray a base di *L. rhamnosus* e *L. reuteri* tindallizzati (Linkskin®), ha dimostrato che questi batteri, seppur non più vitali, sono in grado di interagire con il sistema immunitario cutaneo e modularne la risposta agli allergeni (Santoro et al 2021).

In questo studio cani affetti da sintomatologia di dermatite atopica sono stati trattati quotidianamente su aree glabre, per un massimo contatto con il sistema immunitario cutaneo, con lo spray Linkskin® per un mese. Sia durante il mese di terapia, ma anche nelle quattro settimane successive al termine della terapia, le manifestazioni di allergia cutanea, quali lesioni e prurito, sono diminuite, suggerendo una "normalizzazione" tollerogena del sistema immunitario cutaneo nei confronti degli stimoli allergenici.



Lattobacilli al microscopio elettronico

Riferimenti bibliografici

1. Belkaid Y and Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity Science 2014; 346, 954-959.
2. Drago L, De Vecchi E, Gabrieli A, et al. Immunomodulatory Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 and *Bifidobacterium breve* BRO3, Alone and in Combination, on Peripheral Blood Mononuclear Cells of Allergic Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Jul;7(4):409-13.
3. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms* 2019, 7, 550; doi:10.3390/microorganisms7110550:
4. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2012;13:151-70.
5. Guéniche A, Hennino A, Goujon C et al. Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by *Vitreoscilla filiformis* bacterial extract. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 380-384.\
6. Guidi E, Gramenzi A, Persico, P et al. Effects of Feeding a Hypoallergenic Diet with a Nutraceutical on Fecal Dysbiosis Index and Clinical Manifestations of Canine Atopic Dermatitis. *Animals* 2021, 11, 2985. <https://doi.org/10.3390/ani11102985>
7. Iemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, et al. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 Suppl:S33-40.
8. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:2211-21.
9. Lee SY, Lee E, Park YM, et al. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 July;10(4):354-362.
10. Marsella R, Santoro D, Ahrens K. Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects. *Vet Immunol Immunopathol.* 2012 Apr 15;146(2):185-9. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.02.013
11. Marsella R. Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG for the prevention of atopic dermatitis in dogs. *Am J Vet Res.* 2009 Jun;70(6):735-40. doi: 10.2460/ajvr.70.6.735.
12. Matsumoto M, Aranami A, Ishige A, et al. LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the T-helper type 1 cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37:358-70.
13. Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J, et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:209-216.e7.
14. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, et al. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005;124:931e8.
15. Pilla R and Suchodolski JS. The gut microbiome of dogs and cats, and the influence of diet. *Vet Clin Small Anim* 51 (2021) 605-621, <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.002>
16. Pilla R, Suchodolski JS. The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Front Vet Sci* 2020;6:498.
17. Pucheu-Haston CM, Santoro D, Bizikova P et al. Review: Innate immunity, lipid metabolism and nutrition in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2015; 26: 104-e28.
18. Rodrigues-Hoffmann A, Patterson AP, Diesel A, et al. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One* 2014; 9:e83197. doi:10.1371/journal.pone.0083197 7.
19. Rostaer A, Morsy Y, Favrot C et al. Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs—Preliminary Data. *Animals* 2022, 12, 2377. <https://doi.org/10.3390/ani12182377>
20. Ruohtula T, de Goffau MC, Nieminen JK, et al. Maturation of Gut Microbiota and Circulating Regulatory T Cells and Development of IgE Sensitization in Early Life. *Front Immunol.* 2019 Oct 23;10:2494. doi: 10.3389/fimmu.2019.02494
21. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy.* 2014; 17(4):33.
22. Santoro D, Fagman L, Zhang Y et al. Clinical efficacy of spray-based heat-treated lactobacilli in canine atopic dermatitis: a preliminary, open-label, uncontrolled study. *Vet Dermatol.* 2021;32(2):114-e23. doi: 10.1111/vde.12915
23. Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM et al. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Vet Dermatol* 2015; 26: 84-e25.
24. Sodr e CS, Vieira MS, Estefan JL et al. The effect of probiotics on the clinical status of adult patients with atopic dermatitis: a systematic review. *Eur J Med Res.* 2022 Jun 15;27(1):94. doi: 10.1186/s40001-022-00713-z.
25. Wernimont SM, Radosevich J, Jackson MI, et al. (2020) The Effects of Nutrition on the gastrointestinal Microbiome of Cats and Dogs: Impact on Health and Disease. *Front. Microbiol.* 11:1266. doi: 10.3389/fmicb.2020.01266
26. Yeom M, Sur BJ, Park J, et al. Oral administration of *Lactobacillus casei* variety *rhamnosus* partially alleviates TMA-induced atopic dermatitis in mice through improving intestinal microbiota. *J Appl Microbiol.* 2015;119:560-70.



