

Marco Pignatti

DERMATITE ATOPICA E MICROBIOMA

10 DOMANDE PER CONOSCERE
LO STATO DELL'ARTE DELLA RICERCA



Indice

1. Iniziamo con inquadrare la patologia. Cosa possiamo dire oggi sulla dermatite atopica?	pag. 4
2. La dermatite atopica è una patologia nota da secoli, ma sappiamo ancora poco sui meccanismi che la causano. Quali sono le certezze?	pag. 5
3. Perché a un certo punto il microbioma è stato preso in considerazione tra i fattori eziopatogenetici?	pag. 6
4. Cosa possiamo dire sull'asse intestino-pelle?	pag. 7
5. Spesso i pazienti con dermatite atopica chiedono consigli sulla dieta da seguire, cosa possiamo dire a riguardo?	pag. 8
6. Ma è possibile modulare il microbiota intestinale con l'obiettivo di trattare la dermatite atopica?	pag. 10
7. Si inizia a parlare anche di simbiotici...	pag. 11
8. Parliamo ora del microbiota cutaneo. Nel caso della dermatite atopica può essere utile studiarlo?	pag. 12
9. Cosa dicono gli ultimi studi sul microbioma cutaneo?	pag. 13
10. Quali sono le prospettive futuro di questo filone di ricerca?	pag. 15
Bibliografia di riferimento	pag. 16

Editore

Clorofilla Srl – editoria scientifica

Microbioma.it – Registrazione al Tribunale di Milano n° 147 del 24/04/18

Direttore responsabile

Massimo Barberi

Art director

Stefania Maffoni

Redazione

Lisa Trisciunglio

Digital strategist

Giovanni Rosario Dioretico

Direzione e redazione

Clorofilla Srl – editoria scientifica

Via Podgora 12/A, 20122, Milano

Tel 02 39523784 | www.clorofillaweb.it

Iscrizione al ROC n. 25358

Copyright © 2019

Questa pubblicazione è protetta da copyright. Tutti i diritti sono riservati. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e qualsiasi mezzo elettronico, compresa la fotocopatura, senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Immagine di copertina: Fotolia, praisaeng

Nota dell'Editore

La realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza. Ciò nonostante, l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute. Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei prodotti menzionati.

Pubblicazione fuori commercio riservata agli operatori sanitari.

Realizzato grazie al contributo non condizionato di  **BioNive**
SALUTE E BELLESSERE

Marco Pignatti

Responsabile dell'Ambulatorio di Dermobiotica, Struttura Complessa
di Dermatologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena

1. Iniziamo con inquadrare la patologia. Cosa possiamo dire oggi sulla dermatite atopica?

Partiamo dalla definizione comunemente accettata: la dermatite atopica è una patologia infiammatoria cronica della cute caratterizzata da un andamento cronico-ricidivante.

Riguarda il 6-20% dei bambini e l'1-3% degli adulti, quindi una quota consistente della popolazione. Peraltro, nel 95% dei casi i sintomi iniziano a farsi vedere prima dei 5 anni di vita e un bambino su quattro affetti è destinato a fare i conti con la dermatite atopica per il resto della propria vita.

Il dato interessante è che circa il 30% dei bambini in età prescolare affetto da questa malattia presenta anche allergie alimentari, come per esempio quelle all'uovo, al latte e all'arachide.

Non solo: le forme moderato-severe di dermatite atopica sono associate a un rischio aumentato di asma e rinite allergica.

Dal punto di vista clinico, la dermatite atopica si manifesta con le classiche lesioni eczematose acute e croniche. Possono variare anche parecchio in termini di entità in funzione soprattutto della fase di malattia. Le sedi colpite, invece, cambiano soprattutto con l'età del paziente, ma in generale possiamo dire che le più frequenti sono il volto, il collo, le aree periorali e retro-auricolari e le pieghe flessorie degli arti.

Oggi sappiamo che la dermatite atopica non è una patologia unicamente dermatologica, ma è considerata l'epifenomeno cutaneo di una condizione immunologica complessa, l'atopia. Con questo termine si intende una sorta di predisposizione genetica alle sensibilizzazioni allergiche con un'estrinsecazione poli-distrettuale. In pratica l'atopia può riguardare diversi distretti "barriera", quelli che ci separano dall'ambiente esterno: oltre alla pelle, quindi, anche l'albero respiratorio e il tratto gastro-enterico possono essere interessati da questi fenomeni.

2. La dermatite atopica è una patologia nota da secoli, ma sappiamo ancora poco sui meccanismi che la causano. Quali sono le certezze?

Di certo sappiamo che nell'insorgenza della dermatite atopica sono coinvolti due pathways: il sistema immunitario, nelle sue componenti innata e adattativa, e la barriera cutanea.

Sul fronte della ricerca, una pietra miliare in questo ambito è stata la scoperta, nei pazienti con dermatite atopica, di un difetto di espressione a livello del gene della filaggrina. Questa proteina è coinvolta direttamente nel processo di differenziazione dell'epidermide. Inoltre abbiamo ormai compreso che nei soggetti atopici sono presenti difetti sia dal punto di vista qualitativo sia da quello quantitativo nelle ceramidi dello strato corneo, lipidi componenti del cemento intercorneocitario e che pertanto hanno essenzialmente una funzione di barriera.

Altro dato ormai consolidato è la presenza di uno sbilanciamento del sistema immunologico Th1/Th2 linfocitario a favore delle reazioni Th2. In tale quadro sembrano svolgere un ruolo cruciale alcune citochine, tra cui:

- IL-4, che ha una funzione chiave nella differenziazione Th2 dei linfociti;
- IL-5, che promuove lo sviluppo e la proliferazione degli eosinofili;
- IL13, mediatore chiave dell'infiammazione allergica;
- IL-31, molecola che "accende" il prurito severo attraverso l'inibizione della differenziazione epidermica.

Queste scoperte hanno posto le basi per un passaggio cognitivo importante su questa patologia, un vero e proprio cambiamento di paradigma: siamo passati da una visione bidimensionale della dermatite atopica, sostanzialmente una "normale" patologia cutanea, a quella tridimensionale dell'atopia che affonda le proprie radici in una sequela di problematiche immunologiche sistemiche. Da quel momento in poi hanno iniziato ad affacciarsi diverse ipotesi etiopatogenetiche che, grazie al lavoro dei ricercatori, hanno consentito di costruire un quadro di riferimento in cui hanno trovato posto la teoria genetica, quella igienica, quella ambientale.

3. Perché a un certo punto il microbioma è stato preso in considerazione tra i fattori eziopatogenetici?

Possiamo far risalire l'inizio di questa affascinante storia al 1989, quando David Strachan, epidemiologo britannico attualmente direttore del Population Health Research Institute, ipotizza che le infezioni virali a livello pediatrico possano aumentare il rischio di sviluppare allergie. Strachan analizza questa ipotesi e, come spesso accade in medicina, scopre che in realtà tali infezioni "proteggono" il bambino dallo sviluppo di allergie.

L'anno successivo Erika von Mutius, pediatra e allergologa tedesca, oggi ai vertici dell'Istituto per la prevenzione dell'asma e delle allergie di Monaco, inizia a studiare la diffusione delle allergie nei contesti rurali e scopre che i bambini nati e cresciuti in condizioni igieniche precarie, legate allo stato economico della famiglia o all'ambiente di vita, hanno un rischio più basso di andare incontro a problematiche allergiche. Nasce così la cosiddetta "teoria igienica", secondo cui la mancata esposizione a batteri e virus nella prima infanzia aumenta la suscettibilità alle malattie allergiche sopprimendo lo sviluppo naturale del sistema immunitario. Da allora diversi studi e ricerche hanno confermato questi dati.

Nel 2003 Graham Rook, che oggi insegna microbiologia medica alla University College London, integra la "teoria igienica" con quella dei "vecchi amici perduti". In pratica, secondo questa ipotesi, non sarebbe soltanto l'esposizione ad agenti infettivi a essere diventata carente negli ultimi decenni, ma a mancare sarebbero soprattutto quei microorganismi "simbiotici" che avevano sempre convissuto con l'uomo. In una parola, il microbiota, cioè l'insieme dei microorganismi che popolano una determinata area dell'organismo, e il microbioma, ovvero l'insieme dei geni di quei microorganismi.

È da questo momento in poi che prende forza l'idea di una connessione tra il microbiota intestinale e la cute. Che, qualche anno dopo, sarà chiamata asse intestino-pelle.

4. Che cosa possiamo dire sull'asse intestino-pelle?

Sono numerosi gli studi, quasi tutti pubblicati negli ultimi anni, che suggeriscono un ruolo del microbioma intestinale nella dermatite atopica. Sembra infatti che l'esposizione ai batteri simbiotici sia fondamentale nell'induzione della tolleranza immunologica, una condizione necessaria per la prevenzione di allergie e ipersensibilità alimentari.

Sappiamo da tempo che i bambini nati da parto cesareo, i pre-termine, quelli allattati con latte in formula e quelli che hanno dovuto assumere antibiotici nei primissimi mesi di vita hanno un rischio maggiore di sviluppare dermatite atopica, asma e allergie alimentari. Quando abbiamo iniziato a osservare questi dati con una visione più ampia abbiamo scoperto che ciò che accomuna tutti questi bambini è uno stato di disbiosi intestinale, associata a una riduzione significativa dei bifidobatteri, microbi che non hanno ricevuto durante il passaggio nel canale del parto, attraverso il latte materno oppure che sono stati debellati dalle terapie antibiotiche. Alcune ricerche hanno rilevato differenze in termini di composizione del microbioma intestinale tra neonati che svilupperanno allergie e neonati che, da questo punto di vista, saranno perfettamente sani.

L'intestino del feto inizia a essere colonizzato ancora prima del parto, grazie ai batteri trasmessi dalla madre attraverso la barriera placentare. E questo è un aspetto importantissimo che pone la gravidanza, in particolare il microbioma intestinale della futura madre, come momento importante per lo sviluppo di strategie di prevenzione.

Nel corso dello sviluppo fetale infatti diversi ceppi batterici iniziano a trovare la loro collocazione specifica nell'intestino del nascituro. Tutte le condizioni perinatali che interferiscono con la corretta colonizzazione batterica dell'intestino possono causare alterazioni della permeabilità intestinale, un altro fenomeno riscontrato di frequente negli atopici. Ma è soprattutto la modalità del parto il fattore che sembra svolgere un ruolo fondamentale: il parto cesareo correla con un'aumentata

colonizzazione da parte della famiglia dei Clostridi, che si trovano spesso aumentati negli atopici, a scapito dei Bacteroides. Un altro dato interessante riguarda le terapie antibiotiche intra-partum: secondo alcuni studi sembrano incrementare il rischio relativo di sviluppare una dermatite atopica in bambini di 2 anni.

Attraverso tamponi rettali è stata inoltre dimostrata la presenza di ceppi di *Staphylococcus aureus* differenti tra bambini sani e bambini che, a 18 mesi di vita, mostravano segni di dermatite atopica. Così come un alto livello di calprotectina fecale in bambini di 2 mesi sembra correlare con un aumentato rischio e, al contrario, la precoce colonizzazione da *Escherichia coli* rappresenterebbe un fattore protettivo.

5. Spesso i pazienti con dermatite atopica chiedono consigli sulla dieta da seguire, cosa possiamo dire a riguardo?

È un tema abbastanza controverso. Il ruolo dell'alimentazione in questa patologia non è ancora stato del tutto chiarito: da un lato ci sono i pediatri e gli allergologi che attribuiscono al cibo un ruolo fondamentale, in particolare nell'insorgenza della malattia; dall'altro lato, i dermatologi sono in genere più cauti. In mezzo ci sono i pazienti e i loro familiari, che sono molto interessati a un approccio di tipo nutrizionale alla dermatite atopica. E questo è facilmente comprensibile.

Di sicuro sappiamo che dermatite atopica e allergie a singoli alimenti hanno una relazione, anche se soltanto in una piccola percentuale di pazienti la comparsa dei sintomi cutanei è scatenata da allergie alimentari.

In una revisione Cochrane del 2008 sono stati analizzati gli effetti delle esclusioni dietetiche nel trattamento della dermatite atopica emersi in nove studi clinici: sei sull'esclusione di uova e latte, uno su una dieta con pochi cibi e due su una dieta elementare. Non sono stati osservati significativi benefici. È probabile che tra i pazienti coinvolti negli studi

non fossero presenti allergie nei confronti dei cibi eliminati.

Tuttavia, alcune linee guida suggeriscono che, in presenza di allergia nei confronti di specifici alimenti in pazienti con dermatite atopica, le diete di eliminazione siano appropriate e possano alleviare i sintomi.

In assenza di allergie dimostrate agli alimenti, invece, tali restrizioni non dovrebbero essere prescritte perché potrebbero causare deficienze nutrizionali e difetti di crescita.

Inoltre non dovrebbero essere prescritte diete alle mamme che allattano in quanto oggi sappiamo che il periodo dell'allattamento e dello svezzamento è fondamentale per l'induzione della tolleranza immunologica. L'abitudine, diffusa in passato, di togliere alimenti alle mamme che allattavano o di ritardare l'introduzione nella dieta del bambino di alcuni cibi considerati "allergizzanti" ha prodotto risultati esattamente opposti a quelli attesi: la tolleranza non può avvenire attraverso l'esclusione.

Un ruolo positivo in molti di questi pazienti riveste invece una dieta definita "antinfiammatoria", con un buon equilibrio di acidi grassi omega-3/omega-6 e un basso contenuto di istamina.

6. Ma è possibile modulare il microbiota intestinale con l'obiettivo di trattare la dermatite atopica?

Potenzialmente sì. Sia il microbiota intestinale, sia quello cutaneo. Anche se, va detto, al momento gli interventi terapeutici attuali sono limitati, sebbene siano di grande prospettiva.

È stato per esempio osservato che l'integrazione con *Lactobacillus rhamnosus* sia durante la gravidanza sia a livello neonatale sembrerebbe avere un valore preventivo efficace a lungo termine. Evidenze ci sono anche per *Lactobacillus salivarius* LS01 e *Bifidobacterium breve* BR03. Sono in fase avanzata studi su formulazioni topiche contenenti mix di ceppi batterici in grado di spiazzare quelli patogeni.

Sempre a livello intestinale, sono interessanti alcuni studi sui prebiotici. Una revisione Cochrane del 2013 mostra infatti una significativa riduzione del rischio di dermatite atopica dopo integrazione con prebiotici nei lattanti.

Ma i risultati non sono ancora definitivi, in particolare per i probiotici per uso orale. Una revisione di 12 trial clinici randomizzati che ha coinvolto 781 bambini non ha rilevato differenze significative dopo l'uso di probiotici. Mentre una seconda revisione di 6 studi con 2080 neonati ha mostrato una significativa riduzione di dermatite atopica dopo uso di probiotici in neonati ad alto rischio. Successive metanalisi hanno confermato una significativa riduzione del rischio in bambini da 2 a 7 anni dopo somministrazione di probiotici prima della nascita. Vari studi hanno descritto interventi nutrizionali fatti usando probiotici (*L. rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *B. breve* o *Lactobacillus fermentum*) che avrebbero avuto un esito positivo sul trattamento o la prevenzione della dermatite atopica.

Da quanto emerge sembra che un uso precoce di probiotici orali durante la gravidanza e i primi mesi di vita riduca il rischio di eczema, sebbene il loro ruolo non sia ancora ben definito.

In uno studio in doppio cieco controllato con placebo la somministrazione di ceppi di *Lactobacillus GG* ha comportato una diminuzione dello SCORAD nei bambini con sensibilizzazioni IgE, ma non nel gruppo IgE negativi. In un modello murino di dermatite atopica già instaurata, un cocktail di probiotici (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus* e *B. lactis*) è stato in grado di ridurre il livello di IgE, IL-4 e IL-5 e di aumentare i livelli di IL-12p40 e IFN- γ . E i topi trattati mostravano anche una minor infiltrazione e degranulazione dei mastociti.

Da questi dati sembrerebbe che i probiotici siano non soltanto in grado di modulare l'attivazione di sottopopolazioni di cellule T durante la risposta immune, ma anche di modulare mediatori solubili in condizioni patologiche già stabilite.

7. Si inizia a parlare anche di simbiotici...

In effetti iniziano a uscire studi interessanti sulle miscele di prebiotici e probiotici sia per la prevenzione sia per il trattamento della dermatite atopica. Una revisione della letteratura ha analizzato i risultati di studi di

prevenzione e trattamento basati sui simbiotici (6 studi di trattamento e 2 studi di prevenzione). Dai risultati sembra esserci un'evidenza per sostenere l'uso dei simbiotici, in particolare quelli che contengono ceppi misti di batteri per bambini di un anno di età o più grandi, mentre per la prevenzione sono necessari altri studi.

8. Parliamo ora del microbiota cutaneo. Nel caso della dermatite atopica può essere utile studiarlo?

Certamente. Basti pensare che lo *S. aureus* è da sempre considerato un attore principale della dermatite atopica. È praticamente assente sulla pelle dei soggetti sani, ma il 90% circa dei pazienti con dermatite atopica presenta una colonizzazione nella cute lesionale. Sebbene sia considerato un patogeno transitorio, è stato dimostrato il suo ruolo patogenetico nella produzione di peptidi antimicrobici in grado di causare una riduzione di altre specie saprofite, quali *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*. Inoltre, è in grado di indurre una massiva infiltrazione di cellule infiammatorie e citochine proinfiammatorie che sembrano alterare la barriera e aprire la strada alla colonizzazione di specie più virulente.

Infine, *S. aureus* è in grado di attivare i Toll-like receptor 2 (TLR2), considerati uno dei principali meccanismi di difesa nei confronti dei microorganismi e corresponsabili, insieme a IL-4, della cronicizzazione dell'infiammazione di tipo Th2.

È comprensibile quindi che alterazioni del microbioma cutaneo durante le prime fasi di vita possano predisporre allo sviluppo di dermatite atopica. Tali alterazioni rappresentano un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della patologia. Inoltre, in circa il 90% dei pazienti affetti da dermatite atopica, la pelle risulta colonizzata da ceppi di *S. aureus*, la metà dei quali producono tossine che possono contribuire all'infiammazione e alla disfunzione della barriera cutanea attivando gli inflammasomi dell'ospite.

Diverse esotossine stafilococciche possono agire da superantigeni e/o antigeni in modelli di dermatite atopica. Va detto però che il ruolo di queste esotossine nella patogenesi della malattia è ancora poco chiaro. Una ricerca pubblicata su *Nature* riporta che i surnatanti di coltura di *S. aureus* sono dotati di una potente attività di degranulazione dei mastociti che è stata attribuita a una δ -tossina in grado di indurre rilascio di IgE anche in assenza di antigene.

Gli *S. aureus* isolati nei pazienti affetti da dermatite atopica sembrano produrre alti livelli di questa tossina, mentre la colonizzazione di ceppi mutanti con deficit della δ -tossina non sarebbe in grado di promuovere la produzione di IgE e IL-4.

9. Cosa dicono gli ultimi studi sul microbioma cutaneo?

Recenti analisi metagenomiche hanno permesso di identificare "firme" distinte arricchite di *Streptococcus* e *Gemella*, ma povere di *Dermacoccus* nei soggetti predisposti alla dermatite atopica.

Questo "quadro" si accompagna a cambiamenti nelle risposte immunitarie innate e Th1 adattivo nei confronti di *Staphylococcus epidermidis* e *S. aureus*.

È stato osservato tuttavia che nella cute lesionale aumentano le proporzioni di *S. aureus* e *S. epidermidis*, specie che producono composti antibatterici come peptidi antimicrobici e batteriocine. E infatti durante le esacerbazioni si registra una diminuzione relativa di altre specie, tra cui *Propionibacterium*, *Corynebacterium* e *Streptococcus*.

Le vescicole con membrana rilasciate da *S. aureus* possono penetrare l'epidermide e indurre una massiccia infiltrazione di cellule infiammatorie con una risposta immunitaria Th1/Th2 mista. Lo stesso *S. aureus* è capace di penetrare l'epidermide in caso di aumentata espressione di catelicidina e questo fenomeno è all'origine di un aumento dell'espressione di IL-4, IL-13, IL-22 e di altre citochine. Lo *S. aureus* può peraltro influenzare direttamente la funzione di barriera

cutanea stimolando la produzione di serin-proteasi endogena dei cheratinociti, con conseguente diminuzione delle FLG e alterazione della funzione lamellare lipidica.

Pattern molecolari associati ai microbi (MAMPs) correlati a *S. aureus* si legano a eterodimeri del recettore TLR2 e inducono un'inflammatione a cellule T a lungo termine e auto-mantenentesi.

Del resto è noto che i pazienti affetti da dermatite atopica mostrano specifici polimorfismi nei geni codificanti per TLR2 e TLR9 con sovracrescita di specifici phyla patogeni e sovraregolazione delle citochine Th2.

Uno studio dell'Università della California di San Diego, pubblicato sulla rivista Science Translational Medicine, ha concluso che i batteri commensali cutanei lavorano in sinergia con il sistema immunitario e proteggono l'organismo dallo *S. aureus*: la loro carenza in patologie come la dermatite atopica sarebbe uno dei fattori che ne favoriscono lo sviluppo.

È ormai stata dimostrata la stretta associazione tra i periodi di esacerbazione della patologia e la diminuzione della diversità batterica: i periodi di inflammatione sono caratterizzati da una minor diversità batterica, mentre i periodi di remissione da una maggiore biodiversità.

Sembra che alcune specie batteriche rilascino i peptidi antimicrobici che inibiscono la proliferazione dello *S. aureus*. I peptidi antimicrobici (AMP), molecole prodotte da diversi tipi di cellule, sono una linea di difesa immunitaria essenziale per l'organismo. In uno studio, i ricercatori hanno scoperto per la prima volta l'azione di peptidi prodotti da alcuni ceppi di batteri commensali cutanei, in particolare *S. epidermidis* e *Staphylococcus hominis*. La carenza di questi batteri favorisce la proliferazione dello *S. aureus* e, di conseguenza, contribuisce a esacerbare i sintomi della dermatite atopica.

Per verificare tale ipotesi, sono state condotte una serie di analisi su campioni cutanei ottenuti da un piccolo numero di soggetti: 30 individui sani e 49 affetti da dermatite atopica.

A fronte di una sostanziale similarità nella composizione del microbioma, le analisi genetiche compiute sui campioni hanno evidenziato un'attività antimicrobica fino a dieci volte superiore nei soggetti sani. Alcuni specifici ceppi batterici di *S. epidermidis* e *S.*

hominis sono risultati molto meno abbondanti in presenza di dermatite atopica, in particolar modo nelle colture cellulari positive alla presenza di *S. aureus*.

Anche la cute, tuttavia, produce numerosi peptidi antimicrobici: presi in considerazione singolarmente, la loro efficacia nei confronti dello *Staphylococcus aureus* è risultata però inferiore rispetto a quella dei peptidi prodotti dai batteri. Tuttavia, la loro azione combinata è in grado di aumentare fino a trentadue volte l'efficacia dell'azione antimicrobica.

10. Quali sono le prospettive future di questo filone di ricerca?

La ricerca sul ruolo del microbiota nella dermatite atopica dovrà procedere seguendo 4 strade fondamentali, e per alcune di esse dovremo studiare sia il microbiota intestinale sia quello cutaneo.

Una prima strada è quella dell'influenza della dieta e del microbiota intestinale sulla composizione dei lipidi cutanei (in particolare le ceramidi) che costituiscono la barriera epidermica. Infatti, da una parte il microbiota intestinale partecipa attivamente alla conversione di diversi tipi di nutrienti in acidi grassi che possono andare a costituire i lipidi della barriera cutanea; dall'altra, il microbiota cutaneo è responsabile della loro trasformazione a livello della pelle.

Un secondo filone di ricerca riguarda la modulazione dell'eubiosi cutanea, in particolare la possibile azione di alcuni batteri sulla regolazione di *S. aureus*. In questo filone, oltre a pro- e pre-biotici, sta emergendo un ruolo fondamentale dei post-biotici, ovvero delle sostanze prodotte dai batteri. In particolare, è probabile che batteriocine e altri peptidi antimicrobici di origine batterica prenderanno a breve il posto degli antibiotici topici troppo poco selettivi e sempre più soggetti allo sviluppo di resistenze.

La terza via riguarda lo studio della modulazione del sistema immunitario da parte del microbiota. La maggior parte dei farmaci

immuno-modulatori che utilizziamo sono in realtà immuno-soppressori. Lo sbilanciamento tra Th1 e Th2, che è alla base delle malattie allergiche (ma che, se opposto, causa altre malattie infiammatorie e autoimmuni), è una questione di delicato equilibrio. La farmacologia "tradizionale" non è in grado di modulare più di tanto questo equilibrio, in quanto le citochine e i loro inibitori, a dosaggio farmacologico, sono poco maneggevoli.

Oggi sappiamo che ci sono batteri in grado di rafforzare i Th1 e altri con azione pro-Th2 e possiamo imparare a utilizzarli per riequilibrare il sistema.

Da ultimo, ma per me probabilmente il filone più interessante, abbiamo cominciato a capire che allergie e intolleranze alimentari non sono condanne definitive: i batteri intestinali giocano un ruolo fondamentale nella nostra capacità di processare e, quindi, di tollerare il cibo. Sarà quindi possibile, con il giusto utilizzo di dieta e probiotici, reintrodurre gradualmente alcuni degli alimenti che erano stati eliminati e recuperare la tolleranza nei loro confronti.

Bibliografia di riferimento

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al;ISAAC Phase three study group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 733-743
- Bath-Hextall F, et al. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008
- Bath-Hextall FJ, et al. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
- Biedermann T, et al. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the Yin and Yang of cutaneous inflammation. *Front Immunol*. 2015
- Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the Yin and Yang of cutaneous inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:353.
- Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016; 2016; 12:52
- Bingefors K, Svensson Å, Isacson D, Lindeberg M. Self-reported lifetime prevalence of atopic dermatitis and co-morbidity with asthma and eczema in adulthood: a population –based cross sectional survey. *Acta Derm Venereol* 2013; 93(4):438-441
- Björkstén B, et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001
- Blanchet-Réthoré S, et al. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017
- Bronsnick T, et al. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2014
- Cavalcante FS, et al. High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among *Staphylococcus aureus* isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with atopic dermatitis. *Braz J Med Biol Res*. 2015
- Chang YS, et al. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr*. 2016

Chen XF, Zhang LJ, Zhang J, et al. MiR-151a is involved in the pathogenesis of atopic dermatitis by regulating interleukin-12 receptor b2. *Exp Dermatol*. Epub 2016 Dec 19;doi: 10.1111/exd.13276.

Chng KR, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol*. 2016

Ciacchi C, Cavallaro R, Iovino P, et al. Allergy prevalence in adult celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004

Cooper BT, et al. Coeliac disease and immunological disorders. *British Medical Journal*. 1978

Daeschlein G, et al. Risk factors for MRSA colonization in dermatologic patients in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015

Fiocchi A, et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (cuppa): A World Allergy Organization Position Paper. *The World Allergy Organization Journal*. 2012

Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol*. 2013

Friedrich AD, et al. Message in a Bottle: Dialog between Intestine and Skin Modulated by Probiotics. Jeong W-S, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017

Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012

Gelmetti C *La pratica dell'atopia* Springer-Verlag 2008

Gonzalez ME, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016

Greco L, et al. Atopy and coeliac disease: bias or true relation? *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1990

Hacini-Rachinel F., Gheit H., le Luduec J.B., Dif F., Nancey S., Kaiserlian D. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS ONE*. 2009

Hodgson HJF, et al. Atopic disorders and adult coeliac disease. *Lancet*. 1976

http://www.centrostudigised.it/dermatite_atopica_e_alimentazione.html

Iemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, et al. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012

Jaffary F, et al. Effects of oral vitamin E on treatment of atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* 2015

Javanbakht MH, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2011

Jordan HF, Todd G, Sinclair W, Green RJ. Aetiopathogenesis of atopic dermatitis. *S Afr Med J.* 2014

Jun SH, et al. Staphylococcus aureus-derived membrane vesicles exacerbate skin inflammation in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2017

Jung MY, et al. Antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: current prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Korea and treatment strategies. *Ann Dermatol.* 2015

Kelly CP, et al. Atopy and childhood coeliac disease. *Lancet.* 1987

Kero J, et al. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001

Kezic S, Novak N et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014

Kim M.S., et al. A probiotic preparation alleviates atopic dermatitis-like skin lesions in murine models. *Toxicol. Res.* 2016

Kong HH, et al. NISC Comparative Sequence Program Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012

Laborel-Préneron E, et al. Effects of the Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4+ T cell activation. *PLoS One.* 2015

Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1993

Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011

Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997

Martin H, et al. Aquaphilus dolomiae extract counteracts the effects of cutaneous S. aureus secretome isolated from atopic children on CD4(+) T cell activation. *Pharm Biol.* 2016

Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*. 2013

Nakatsuji T, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol*. 2016

Nakatsuji T, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol*. 2016

Nowrouzian FL, et al. Superantigens and adhesins of infant gut commensal Staphylococcus aureus strains and association with subsequent development of atopic eczema. *Br J Dermatol*. Epub Oct 19 2016;doi: 10.1111/bjd.15138.

Nylund L, et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic dermatitis. *BMC Microbiol*. 2013

Ong PY. Recurrent MRSA skin infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014

Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, et al; PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy*. 2015

Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013

Park KD, et al. The pathogenetic effect of natural and bacterial toxins on atopic dermatitis. *Toxins (Basel)* 2016

Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2012

Penders J, et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2014

Pike MG, et al. Increased intestinal permeability in atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1986

Rook GA, et al. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol*. 2004

Rudikoff D, Lebowitz M. Atopic dermatitis. *Lancet*. 1998

Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*. 2007; 39(5):650-654.

Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*. 2007; 39(5):650-654.

Schlichte MJ, et al. Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2016

Tsourelis-Nikita E, et al. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol*. 2002

Turati F, et al. HYGIENE Study Group. Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children. *Allergy*. 2016

Ukabam SO, et al. Small intestinal permeability to sugars in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1984

Viljanen M, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005

Williams AJ. Coeliac disease and allergic manifestations. *Lancet*. 1987

Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006

Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005

Williams MR, et al. *Staphylococcus aureus* induces increased serine protease activity in keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2017

Wohl DL, et al. Intrapartum antibiotics and childhood atopic dermatitis. *J Am Board Fam Med*. 2015

Wollina Uwe. Microbiome in atopic dermatitis. *Clinical Cosmetic and Investigational Derm*. 2017;10 51-56

Yassour M, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med*. 2016

Zauli D, et al. Prevalence of silent coeliac disease in atopics. *Digestive and Liver Disease*. 2000



