



## Stafilococco aureo e dermatite atopica

Nunzia Maiello<sup>1</sup>  
Giampaolo Ricci<sup>2</sup>  
Francesca Cipriani<sup>2</sup>  
Elena Galli<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli; <sup>2</sup> U.O. Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; <sup>3</sup> U.O. Allergologia Pediatrica, Centro Ricerche, Ospedale San Pietro - Fatebenefratelli, Roma

**Parole chiave:**  
**dermatite atopica, immunità,  
microbioma, Stafilococco  
aureo, virulenza**

### Abstract

La dermatite atopica riconosce tra i fattori eziopatogenetici una complessa interazione tra difetti genetici/immunologici e fattori ambientali; tra questi lo *Stafilococco aureo* gioca un ruolo predominante. In condizioni normali, la barriera cutanea con le sue proprietà antimicrobiche impedisce l'invasione e la colonizzazione della cute da parte di microrganismi patogeni. Con l'avvento della metagenomica, la possibilità di studiare il microbiota cutaneo ha offerto nuove affascinanti acquisizioni; è emerso in particolare il concetto di *disbiosi*, ovvero di alterazione della composizione relativa dei microrganismi in alcune condizioni patologiche. Lo *Stafilococco aureo* rappresenta infatti il batterio più comunemente riscontrato sulla cute affetta da dermatite atopica, dal momento che oltre il 90% dei pazienti risultano colonizzati a livello cutaneo vs il 5-30% dei soggetti sani. Con i suoi numerosi meccanismi di virulenza, è in grado di interagire con i meccanismi dell'immunità innata e acquisita dell'ospite, sostenendo e contribuendo a perpetuare le riacutizzazioni della DA e determinando una maggior severità del quadro clinico.

La **dermatite atopica (DA)** è una patologia infiammatoria cronico-recidivante della cute, altamente pruriginosa, che si manifesta sin dalla prima infanzia con importanti ripercussioni, nelle forme medio-gravi, sulla qualità di vita. Attualmente può essere considerata la più comune patologia immuno-allergologica in Pediatria, con una frequenza valutata intorno al 10-20%<sup>1</sup>.

La sua patogenesi, ancora non completamente delucidata, è legata ad una complessa interazione tra difetti genetici ed immunologici con fattori ambientali, tra i quali lo **Stafilococco aureo (SA)** che gioca un ruolo predominante come fattore scatenante e favorente la cronicizzazione delle lesioni cutanee.

### Alterazioni della barriera cutanea nella dermatite atopica

Lo strato esterno della cute sana, a diretto contatto con l'ambiente esterno, è di norma inospitale verso i germi patogeni a causa della bassa umidità, marcata acidità e abbondanza di germi commensali<sup>2</sup>. I cheratinociti in superficie, l'unità follicolo pilifero ed altri organi secretori specializzati (sebociti, ghiandole eccrine, ecc.), ma anche cellule del derma, sono infatti in grado di produrre i peptidi antimicrobici (AMPs) importanti ai fini del controllo delle infezioni. Lo strato acqua/lipidi può fornire una funzione simile a quella del muco intestinale, intrappolando gli AMP a livello della superficie epiteliale. Quindi, in un soggetto sano, una normale permeabilità di barriera ed una adeguata barriera antimicrobica impediscono l'invasione e la colonizzazione da parte di microrganismi patogeni<sup>3</sup>.

### Corrispondenza

**Nunzia Maiello**  
Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli  
Email: nunzia.maiello@unina2.it

Diverse sono le proteine che contribuiscono alla struttura ed alla buona funzionalità di barriera. Alcune mutazioni dei geni codificanti tali proteine (filaggrina, desmogleina 1, corneodesmosina ed inibitore della serin proteasi Kazal tipo 5 - SPINK5) sono state correlate con la DA <sup>3</sup>, in particolare mutazioni della filaggrina (FLG) sono state riscontrate in circa il 30% dei pazienti <sup>4</sup>. La FGL viene scissa in diversi prodotti (l'acido urocanico e l'acido pirrolidin carbossilico) che costituiscono il fattore di idratazione naturale (NMF), importante per mantenere l'idratazione cutanea ed un basso PH. Quando la FGL è ridotta, il PH della superficie cutanea vira verso l'alcalinità il che facilita la crescita batterica. Il danno di barriera comporta anche ridotti livelli di sfingosine, che in condizioni normali esercitano un potente effetto antimicrobico, e di ceramidi (i maggiori lipidi trattenenti acqua dello strato corneo). Le sfingosine sono protettive nei confronti dei microrganismi quali lo SA, il quale, peraltro, ne può causare direttamente la demolizione tramite il rilascio di una ceramidasi batterica. Sono stati segnalati anche: un'aberrante organizzazione lamellare, un'alterata attività della serin proteasi ed una ridotta diversità del microbioma cutaneo <sup>5</sup>. Anche le claudine, proteine di trans membrana costituenti le giunzioni strette (TJ) e presenti nello strato granuloso possono essere alterate nella DA <sup>6</sup>.

## La risposta immune a livello cutaneo

Nel momento in cui le barriere fisiche (es. filaggrina e giunzioni strette) sono state violate, è necessaria una rapida risposta immunitaria inizialmente innata per impedire l'invasione e la replicazione dei germi.

### Immunità innata

Il sistema delle cellule coinvolte nell'immunità innata consiste in cellule residenti come i cheratinociti, cellule dendritiche, macrofagi e mastociti. Queste cellule sono in grado di riconoscere gli agenti patogeni con diverse modalità, attraverso *recettori Pattern Recognition Receptors* (PRR), quali i *Toll-like receptor 2* (TLR2) ed i nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) che riconoscono rispettivamente i lipopeptidi/acido lipoteicoico e il muramyl dipeptide dello SA <sup>7</sup>. Entrambi i segnali TLR2 e NOD2 sono in grado di attivare l'NF- $\kappa$ B (*nuclear factor- $\kappa$ B*) che notoriamente conduce alla produzione di una cascata di fattori anti-infiammatori quali AMPs, citochine, chemochine,

molecole di adesione e fattori granulopoietici che tutti insieme contribuiscono alla difesa cutanea dell'ospite contro lo *S. aureus*.

L'immunità innata dell'epidermide costituisce la prima linea di difesa contro le infezioni attivando, fra gli altri, i peptidi antimicrobici (AMPs) già ricordati, che includono fra gli altri: le  $\alpha$ -defensine (chiamate anche *human neutrophil peptides* o HNP), le  $\beta$ -defensine (hBD1-4), la catelicidina (LL-37), la calprotectina (precursore di LL-37) <sup>8</sup>.

L'LL-37 inoltre upregola i geni dell'immunità innata, compresi quelli per IL-6, IL-8, e IL-10 ed il suo precursore, la calprotectina, è a sua volta upregolato negli adipociti dermici durante un'infezione da SA. La calprotectina, un complesso eterodimerico antimicrobico formata da S100A8 e S100A9, esercita effetti antibatterici anche contro lo *S. epidermidis* e vari altri batteri gram negativi (*E. coli*, *Borellia burgdorferi*, ecc.) mentre i peptidi antimicrobici HBD2/DEFB4A hanno una potente attività contro batteri gram negativi come *Escherichia coli* e lo *Pseudomonas* ma sono meno efficaci contro i germi gram positivi.

Tutti questi AMPs presentano non solo una specifica attività battericida contro lo SA, ma anche una complessa ed articolata attività di richiamo di cellule immuni nel sito di infezione <sup>9</sup>. Una alterata funzione dei TLR-2 e della beta defensina nei pazienti affetti da DA è stata associata ad una accentuata suscettibilità alle infezioni cutanee da parte dello SA <sup>10</sup>. Alcuni polimorfismi dei TLR2 a singolo nucleotide (SNPs) portano ad una perdita di funzione con alterata percezione proprio dello SA.

### Immunità acquisita

L'infiammazione presente della dermatite atopica è caratterizzata da un milieu citochinico cutaneo bifasico. Inizialmente sono reclutate cellule Th2 producenti IL-4 e IL-13, poi, nella fase cronica della malattia è reperibile un immunofenotipo misto <sup>11</sup>.

Questa eccessiva produzione di citochine Th2 è in parte spiegata dagli alti livelli di Linfopoietina timica stromale (TSLP), che è un potente induttore della risposta Th2 <sup>12</sup>. Le risposte Th2 portano ad una aumentata produzione di citochine, in particolare IL-4, IL-5, IL-13, ed IL-31, che promuovono l'infiammazione nella DA. Queste citochine Th2, in particolare l'IL-4 sopprimono la produzione di AMPs <sup>13</sup>, inoltre l'IL-4 downregola la risposta IL-17 a livello T cellule e devia le cellule immu-

### Box 1. Fattori che favoriscono la colonizzazione/ infezione da parte dello SA nella DA

- Alterata barriera cutanea (in particolare per deficit della filagrina primitivi o determinati dalle citochine Th2).
- Alto pH (valori di pH tra 7 e 8 normalmente presenti nella cute lesa di soggetti con DA favoriscono il processo di adesione).
- Riduzione Th2-mediata dei livelli di ceramidi attraverso la downregolazione degli enzimi serin palmitoiltransferasi 2, sfingomielinasi acida e  $\beta$ -glucocerebrosidasi.
- Aumentata capacità di adesione da parte dello SA secondaria a iperproduzione IL4-dipendente di fibronectina e fibrinogeno.
- Ridotta espressione nei cheratinociti di peptidi antimicrobici (AMP) indotta anche dalle citochine Th2 IL-4, IL-10 e IL-13.
- Disbiosi cutanea: una ridotta diversità del microbiota cutaneo precede le riacensioni della DA, come anche una elevata diversità del microbioma cutaneo sembra essere essenziale per una pelle sana.

ni innate come le cellule dendritiche a controbattere le risposte Th17 nell'infiammazione cutanea<sup>14</sup>. È da tempo noto come le cellule che producono IL-17 sono coinvolte nella protezione contro i batteri patogeni per cui l'IL-4 di fatto sopprime le risposte immuni antibatteriche sia a livello immunità innata che a livello immunità adattativa, il che spiega ulteriormente i fenomeni di colonizzazione e di infezione da SA nella DA.

Non solo, ma l'infiammazione di tipo Th2 può determinare una *downregulation* delle proteine di barriera, specie della FLG<sup>8</sup>.

Le interleuchine infiammatorie Th2 quali IL-4, IL-10 e IL-13 riducono inoltre, come già sottolineato, l'espressione dei peptidi antimicrobici (AMP) nei cheratinociti contribuendo alla colonizzazione da SA e all'aumentato rischio di superinfezioni batteriche o virali<sup>8</sup>.

IL-4 e IL-6 sono anche associate ad una marcata riduzione dei livelli di ceramidi per downregolazione di serin palmitoiltransferasi 2, sfingomielinasi acida e  $\beta$ -glucocerebrosidasi, contribuendo in questo modo alla colonizzazione da parte dello SA<sup>15</sup> (Box 1).

## Microbioma cutaneo nella cute normale

Il microbioma cutaneo è rappresentato da diversi germi differenti tra loro, compresi batteri, virus e miceti. Esso è come un secondo organo invisibile, con un proprio genoma<sup>16</sup>, in dialogo costante con il sistema immune innato ed adattivo. Nella vita intrauterina la

cute del feto è sterile ma dopo la nascita i germi ambientali iniziano rapidamente a colonizzare lo strato corneo, sviluppando un complesso ecosistema microbico in omeostasi con l'ospite<sup>17,18</sup>. Il microbioma iniziale ha una diversità molto bassa tra i vari livelli del corpo, dato questo largamente condizionato dal tipo di parto: il parto per via vaginale predispone alla colonizzazione da parte di germi materni, in particolare lattobacilli, mentre i nati da taglio cesare acquisiranno una flora cutanea più simile a quella della cute<sup>17</sup>.

Il microbiota cutaneo collabora attivamente con l'immunità innata cutanea, risponde a germi indesiderati tramite produzione di peptidi antimicrobici, modula ulteriormente il sistema immune promuovendo la funzione di cellule Th1 helper tramite la via di segnale dell'IL-1. Il microbiota cutaneo risiede in un film idrolipidico composto da: acqua, derivante dalla perdita insensibile di acqua, lipidi provenienti dalla desquamazione dello strato disgiunto, acidi grassi liberi e steroli. Questo film idrolipidico fornisce alla cute sana proprietà idrofobiche e PH acido (4,2-6,1). Nel microbiota cutaneo sano dominano gli Actinobatteri 62% (*Propionibacterium Corynebacterium*), i Firmicutes 16% (Stafilococchi e *Clostridi spp*), i Bacterioides 1%, ed i Proteobatteri 4%, anche se la diversità del microbioma cutaneo dipende dalle regioni topografiche del corpo che hanno caratteristiche distintive (PH, idratazione, salinità e contenuto in sebo)<sup>19</sup>.

## Il microbioma cutaneo nella dermatite atopica

Il microbioma cutaneo può subire in condizioni patologiche un processo di **disbiosi**, condizione definita come una modifica nella composizione relativa dei differenti germi<sup>20</sup>. Un esempio tipico di disbiosi si verifica in tutti i pazienti affetti da dermatite atopica: in questa condizione è rilevabile infatti un microbioma cutaneo molto differente rispetto a quello della cute sana, a causa dell'alterazione del film idrolipidico, deteriorato o persino assente, povero in acidi grassi, trigliceridi e colesterolo<sup>21</sup>. Con l'avvento della metagenomica è stato possibile studiare il microbiota cutaneo, in particolare quello presente nella cute affetta da DA. Si è rilevato, quindi, come lo SA sia particolarmente presente durante le riacutizzazioni della DA e correli con la gravità della patologia. Gravità della DA e ri-

acutizzazioni sono associate con una ridotta diversità batterica, mentre tale diversità batterica (con aumento di Streptococchi, Propionibacteri e Corynebacteri) è normalizzata durante le fasi di remissione della malattia ed è molto vicina a quella osservata nella pelle di soggetti sani, quindi, poiché la diversità batterica è associata con uno stato di salute della pelle, se ne deduce che una ottimale diversità microbica potrebbe prevenire lo sviluppo della malattia e anche promuovere il miglioramento. Infatti la diversità batterica è più elevata in caso di trattamento farmacologico proattivo rispetto al non trattamento <sup>22</sup>. Questi dati suggeriscono che c'è una relazione tra il recupero della diversità batterica e la remissione <sup>20</sup>.

I germi caratterizzanti il microbiota della cute affetta da DA sono prevalentemente germi transitori come lo SA ed in misura minore la *Candida albicans* e lo *Stafilococcus epidermidis* <sup>20</sup>.

Tra i germi del microbioma, lo *Stafilococcus epidermidis* recita il ruolo del "buono", mentre lo SA rappresenta il "cattivo", poiché causa come già visto, infezione e stato di malattia. Alcuni ceppi di *Stafilococcus epidermidis* possono produrre batteriocidine letali per lo SA ed inoltre esso può agire sullo SA producendo sia una serinproteasi Esp, che può prevenire la formazione di biofilm, sia moduline fenolo solubili (PSMs) che ne impediscono la crescita <sup>23</sup>.

Ricapitolando, una aumentata colonizzazione da parte dello SE della cute con DA può essere un mezzo fisiologico per prevenire un aumento di colonizzazione da parte dello SA <sup>23 24</sup>. L'altra faccia della medaglia, però, sta nel fatto che l'incrementata abbondanza dello SE nella DA potrebbe non correlare con effetti protettivi e benefici dato che questo fenomeno è ceppo dipendente e non è ancora chiaro se questi ceppi benefici siano effettivamente attivi nella DA <sup>25</sup>.

Recentemente è stato suggerito in uno studio clinico sperimentale come segnali derivati da lisato di *Vitreoscilla filiformis*, germe gram negativo non patogeno, sembrano mediare effetti benefici sulla cute con lieve DA <sup>26</sup>.

Da notare che anche i germi commensali sono normalmente in grado di produrre AMPs capaci di controllare la crescita dello SA e sono anche in grado di stimolare i TLR, potenziando così il ruolo delle TJ nel limitare un'ulteriore penetrazione di germi e di allergeni <sup>27</sup>.

## Meccanismi di virulenza e ruolo nel peggioramento delle lesioni dello *S. aureus*

È noto da anni che lo SA rappresenta il batterio più comunemente riscontrato sulla cute affetta da DA: > 90% dei pazienti sono infatti colonizzati vs il 5-30% dei soggetti sani. La carica batterica di *S. aureus* correla con la gravità della dermatite <sup>28</sup>.

Le narici anteriori e le aree sub-ungueali sono importanti riserve di *S. aureus* per l'auto-contaminazione e la ricolonizzazione <sup>29</sup>. La colonizzazione con SA è un processo che riflette da un lato la competizione tra fattori legati all'ospite e ai suoi organismi commensali che resistono alla colonizzazione e dall'altro a fattori legati sia all'ambiente sia alla virulenza dello SA. Diverse sono le molecole di superficie dello SA, denominate adesine, che sono responsabili della sua aderenza alla cute (Box 2). Lo SA utilizza molecole della superficie microbica per legarsi a queste componenti inclusi l'acido teicoico e le fibrinogen-binding proteins A e B. Valori di pH tra 7 e 8 normalmente presenti sulla cute lesa di soggetti con DA favoriscono il processo di adesione, inoltre l'espressione di fibronectina è regolata dalla IL-4. Lo SA ha, inoltre, un suo specifico programma di sopravvivenza per evadere le difese dell'ospite (Box 3 - Box 4). Produce fattori che bloccano la chemiotassi dei neutrofili e la proteina di aderenza extracellulare, produce due superossido-dismutasi, che possono degradare il superossido e alterare l'effetto killing

### Box 2. Dermatite atopica e colonizzazione da parte dello *Stafilococcus aureus* (SA)

- La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronicorecdivante della cute, altamente pruriginosa.
- Una delle caratteristiche peculiari della cute eczematosa è quella di essere colonizzata da parte dello SA: maggiore è la gravità della DA, più alti sono i livelli di colonizzazione sia nella cute affetta che in quella apparentemente sana.
- Lo SA rappresenta il batterio più comunemente riscontrato sulla cute affetta da DA: >90% dei pazienti affetti da DA sono infatti colonizzati vs il 5-30% dei soggetti sani.
- Le narici anteriori e le aree sub-ungueali sono importanti riserve di SA, favorendo l'auto-contaminazione e la ricolonizzazione.
- La colonizzazione da parte dello SA, è secondaria a disbiosi cutanea, caratteristica della cute eczematosa e può essere facilitata dalla peculiare flogosi della dermatite; lo SA, come dimostrato al momento in studi murini, può anche essere la causa scatenante la DA specie in condizioni di ridotta diversità della flora cutanea commensale.

### Box 3. Meccanismi di virulenza dello SA nella DA

- Produzione di ceramidasi batterica.
- Evasione delle risposte immuni dell'ospite, innate in particolare, e contasto degli effetti dei peptidi antimicrobici.
- Produzione di serinproteasi esogene (V8 serin-proteasi e delle proteasi serina-like tossine esfoliatrici A e B) in grado di danneggiare ulteriormente la barriera cutanea.
- Produzione di superantigeni (SEA, SEB, SEC e TSST-1).
- Produzione di vescicole extracellulari (EVs) dotate di potente immunogenicità.
- Produzione di Proteina A (SPA), di **acido lipoteicoico** (LTA), di alcune tossine citotossiche solubili, come la tossina stafilococcica alfa (lisi dei cheratinociti e produzione di TNF- $\alpha$ ), la PLV (Panton-Valentine leukocidin) e **la tossina delta**, potente induttore della degranolazione delle mastcellule, di Moduline fenolo solubili (PSM) che inducono infiammazione dei cheratinociti.

### Box 4. Ruolo dei superantigeni dello SA nella DA

- Aumento dell'infiammazione cutanea allergene-indotta mediante l'attivazione delle cellule infiltranti mononucleari ed l'induzione della degranolazione delle mastcellule.
- Induzione della DA quando applicati sulla cute con patch tests.
- Regolazione dell'espressione dello "skin-homing receptor cutaneous lymphocyte-associated antigen" (CLA) presente sulle cellule T.
- Aumento della produzione di linfopoietina timica stromale (TSLP).
- Aumento dell'attivazione T cellulare con conseguente perdita di attività immunosoppressiva da parte delle cellule T regolatorie.
- Induzione delle cellule T a produrre IL-31, citochina Th2 altamente pruritogena, che regola anche l'espressione della filaggrina.
- Downregolazione della produzione di AMP bloccando le cellule Th-17 (che producono IL-17 e IL-22).
- Aumento della resistenza vs i corticosteroidi nelle T cellule.
- Induzione di una risposta IgE mediata con amplificazione della flogosi della DA: le IgE specifiche generate dal sistema immunitario per le tossine dello SA possono legarsi ai recettori Fc $\epsilon$ RI sulle cellule dendritiche ed dare inizio ad una risposta IgE mediata al germe, la gravità della DA correla con la presenza di IgE specifiche vs i superantigeni.

mediato dall'ossigeno reattivo ed è inoltre capace di contrastare gli effetti dei peptidi antimicrobici con diverse modalità <sup>9</sup>.

Ancora, le sue serinproteasi esogene come la V8 serinproteasi e le proteasi serina-like tossine esfoliatrici A e B (ETA/B), sono in grado di danneggiare la barriera cutanea.

È da tempo noto come lo SA produca superantigeni, SEA, SEB, SEC e TSST-1 che interagiscono direttamente con le molecole di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità e con la catena beta del recettore delle T cellule per indurre una proliferazione antigenica T indipendente <sup>30</sup>.

I superantigeni up-regolano l'espressione dello *skin-homing receptor cutaneous lymphocyte-associated antigen* (CLA) presente sulle cellule T <sup>30</sup> ed aumentano la produzione di TSLP che, tra le varie attività già menzionate, sembra avere anche un ruolo decisivo nell'induzione delle lesioni eczematose da parte del *D. pteronyssinus* in pazienti con DA <sup>31</sup>.

Dopo stimolazione da parte del superantigene SEB, le cellule T regolatorie perdono la loro attività immunosoppressiva e questo è un altro meccanismo attraverso il quale i superantigeni possono aumentare l'attivazione T cellulare in soggetti affetti da DA <sup>30</sup>. Inoltre, i superantigeni inducono selettivamente le cellule T a produrre IL-31, una citochina Th2 altamente pruritogena, che regola anche l'espressione della filaggrina. Di fatto la IL-31 inducendo grattamento intenso e downregolazione della filaggrina, danneggia notevolmente la barriera cutanea con quello che ne consegue ai fini della gravità della DA <sup>30</sup>.

I superantigeni sono anche in grado di downregolare la produzione di AMP e bloccare le cellule Th 17 che producono IL-17 e l'IL-22 e guidano la produzione di peptidi antimicrobici nella cute sana <sup>32</sup>.

Le enterotossine dello SA contribuiscono alla resistenza vs i corticosteroidi nelle T cellule.

Il sistema immunitario dell'ospite può, inoltre, produrre IgE Specifiche per le tossine dello SA che possono legarsi ai recettori Fc $\epsilon$ RI sulle cellule dendritiche ed iniziare una risposta IgE mediata al germe, amplificando ulteriormente la flogosi <sup>30</sup>.

Lo SA è generalmente considerato un micro-organismo extra cellulare, ma in realtà si può internalizzare in una varietà di cellule ospiti <sup>33</sup> in modo dipendente dalla proteina legante la fibronectina <sup>34</sup>.

Recentemente è stato dimostrato come lo SA produca naturalmente **vescicole extracellulari** (EVs), strutture vescicolari sferiche con un diametro medio che va dai 20 ai 200 nm, formate da circa 90 proteine, lipidi, lipopolisaccaridi, DNA, RNA ed altri fattori associati con la virulenza <sup>35</sup>. Queste vescicole giocano diversi ruoli compresi il transfer di proteine e geni tra cellule batteriche, liberazione di tossine, segnali tra cellule e cellula

e formazione di biofilm<sup>36</sup>. Le EVs mostrano una potente immunogenicità e sono correlate alla patogenesi della DA, infatti l'applicazione cutanea di EVs derivate da SA induce una infiammazione cutanea, caratterizzata da infiltrazione di mastcellule e eosinofili, associata ad un incremento di produzione cutanea non solo di citochine del tipo Th1/Th17, ma anche di tipo Th2<sup>37</sup>.

La **Proteina A** (SPA), una proteina di superficie, è un altro importante fattore di virulenza in quanto interferisce con la clearance immune e modula l'infiammazione in parte grazie alla sua abilità nell'attivare direttamente il recettore 1 del *tumor necrosis factor*<sup>38</sup>.

L'**Acido lipoteicoico** (LTA), componente della parete cellulare, agonista dei recettori TLR2 e del PAF (platelet-activating factor), è direttamente coinvolto nell'infiammazione della DA<sup>38</sup>. L'LTA attiva il sistema immune innato tramite segnali a livello TLR2 il che amplifica l'infiammazione. L'attivazione dei TLR2 sulle cellule residenti cutanee causa una inibizione della citochina antinfiammatoria IL-10, normalmente indotta via TLR2 e come conseguenza l'infiammazione peculiare della DA è amplificata e prolungata in modo massivo portando a cronicizzazione<sup>38</sup>.

Lo stafilococco è in grado anche di rilasciare **tossine citotossiche solubili** fondamentali per la virulenza del germe e per il danno infiammatorio dell'ospite<sup>38</sup>.

La tossina stafilococcica alfa è una delle più distruttive, agisce direttamente sulle membrane cellulari<sup>39</sup>.

La PLV (Panton-Valentine leukocidin) è una tossina in grado di formare pori sulla membrana dei neutrofili e scatenare una potente infiammazione cutanea; gli SA che la producono sono significativamente più abbondanti nella cute di pazienti con forme moderato-severe di DA<sup>40</sup>.

Altra tossina importante è la **tossina delta**, potente induttore della degranolazione delle mastcellule. Anche se le IgE non sono necessarie per la degranolazione tossina indotta delle mastcellule, la loro eventuale presenza sulle mastcellule comporta una esagerata risposta a questa tossina<sup>41</sup>. Per tale motivo, i pazienti affetti da DA con alti livelli di IgE, potrebbero essere particolarmente suscettibili agli effetti mediati dalla tossina delta. Uno studio condotto su ratti colonizzati con SA tipo selvaggio e ratti mutanti con deficit di  $\delta$ -tossina in cui è stato eseguito un challenge con ovalbumina, ha rivelato che nel tipo selvaggio, ma non in quello mutante, si verifica produzione di un alto livello di IgE, di IL-4 e di grave infiammazione

cutanea che mostra il marchio istopatologico della DA e cioè caratterizzata da spongiosi, paracheratosi ed infiltrazione neutrofila<sup>41</sup>.

In un altro studio, le cavie mutanti, con deficit di ADAM17, hanno mostrato un incremento dello SA e del *Corynebacterium bovis* entro il microbiota cutaneo immediatamente prima dell'inizio della dermatite eczematosa. Da notare che nelle cavie mutanti che avevano già sviluppato eczema, un trattamento con antibiotico normalizza la disbiosi cutanea<sup>42</sup>.

## Conclusioni

Da quanto fin qui esposto si può comprendere come lo SA non sia solo un colonizzatore di una cute alterata, ma induca il mantenimento di un terreno favorevole alla sua sopravvivenza interagendo con il sistema immune cutaneo, con i cheratinociti, mantenendo un basso livello di AMP e creando un ecosistema quasi privo di batteri che potrebbero interferire con la sua crescita come lo *Stafilococcus epidermidis*. Inoltre la capacità di formare biofilm, soprattutto a livello dei dotti eccrini<sup>43</sup>, rende difficile la sua eradicazione dalla cute, condizione necessaria per spezzare il circolo vizioso SA – infiammazione – mantenimento ed esaltazione dell'ambiente Th2- cronicizzazione con induzione di un microambiente Th1.

Inoltre, anche se alcuni tra i più recenti dati in nostro possesso sono stati dimostrati su modelli murini, possiamo affermare che la DA non sia più da considerare come una malattia caratterizzata soltanto da alterazioni della barriera cutanea e da disfunzione del sistema immune, ma che, con tutta probabilità, sia anche una malattia da disbiosi del microbiota cutaneo.

Per tale motivo sarebbe importante ai fini del controllo degli alti livelli di colonizzazione da parte dello SA nella cute di soggetti affetti da DA, anche poter agire su questa disbiosi. L'applicazione di estratti da batteri non patogeni uccisi sulla pelle potrebbe essere un nuovo approccio terapeutico per modulare o equilibrare il sistema immunitario. Questi lisati stimolano la produzione di  $\beta$ -defensine e di altri meccanismi di difesa immune innata tramite attivazione dei *toll-like receptor* 2<sup>44</sup>; hanno un impatto sostanziale sulla composizione del microbioma<sup>45</sup> e inducono segnali innati che portano alla produzione di IL-10<sup>26</sup>. Altra possibilità di manipolazione del microbiota cutaneo potrebbe avvenire tramite l'impiego di prebiotici per uso topico che

hanno il vantaggio della relativa stabilità dei carboidrati che li costituiscono in diversi ambienti <sup>46</sup>. I prebiotici topici potrebbero agire sui meccanismi naturali di difesa della cute, essi sono il substrato preferenziale per la flora microbica benefica presente sulla cute che può prosperare e contenere la crescita dei germi patogeni, infatti i ceppi saprofitici possono metabolizzare sia glucosio che gluco-oligosaccaridi a differenza dei ceppi indesiderabili che si alimentano solo di glucosio <sup>47 48</sup>. È stata riportata da alcuni autori la capacità dei gluco-oligosaccaridi applicati topicamente di controllare la colonizzazione dello SA sulla cute di

pazienti affetti da DA <sup>49</sup>. Interessante è anche un eventuale ruolo dei simbiotici nell'agire sulla flora batterica cutanea; essi includono componenti prebiotici come i GOS (galattoligosaccaridi) ed i FOS (fruttoligosaccaridi), e ceppi probiotici inattivati di lattobacilli (*L. casei*, *L. acidophilus*); questi ultimi possono contribuire al miglioramento delle difese immuni cutanee e modulare le risposte immunologiche. Ovviamente sono necessari studi randomizzati controllati che avallino nella clinica un'efficacia di questi prodotti nel controllo della colonizzazione/infezione da SA in soggetti affetti da DA.

## Bibliografia

- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:3-16.
- Alonso F III, Torres VJ. A lesson in survival: *S. aureus* versus the skin. *Cell Host Microbe* 2013;13:3-5.
- Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:781-91.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
- Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755-66.
- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:773-86.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140:805-20.
- Howell MD. The role of human beta defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:413-7.
- Krishna S, Miller LS. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Semin Immunopathol* 2012;34:261-80.
- Niebuhr M, Heratizadeh A, Wichmann K, et al. Intrinsic alterations of pro-inflammatory mediators in unstimulated and TLR2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol* 2011;20:468-72.
- Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 Paradigm. *Allergy* 2013;68:974-82.
- Han NR, Oh HA, Nam SY, et al. TSLP induces mast cell development and aggravates allergic reactions through the activation of MDM2 and STAT6. *J Invest Dermatol* 2014;134:2521-30.
- Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skinsubverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 2006;24:341-8.
- Guenova E, Skabytska Y, Hoetzenecker W, et al. IL-4 abrogates TH17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:2163-8.
- Sawada E, Yoshida N, Sugiura A, et al. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2012;68:25-35.
- Grice EA. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic-and metagenomic-based insights. *Genome Res* 2015;25:1514-20.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-5.
- Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol* 2011;131:2026-32.
- Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:170-4.
- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
- Dekio I, Sakamoto M, Hayashi H, et al. Characterization of skin microbiota in patients with atopic dermatitis and in normal subjects using 16S rRNA gene-based comprehensive analysis. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 12):1675-83.
- Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015;8:479-83.
- Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, et al. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol* 2010;130:192-200.

- 24 Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, et al. Staphylococcus epidermidis Esp degrades specific proteins associated with Staphylococcus aureus biofilm formation and host-pathogen interaction. J Bacteriol 2013;195:1645-55.
- 25 Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:65.
- 26 Volz T, Skabytska Y, Guenova E, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. J Invest Dermatol 2014;134:96-104.
- 27 Sandford JA, Gallo R. Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol 2013;25:370-7.
- 28 Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, et al. Colonization with superantigen-producing Staphylococcus aureus is associated with increased severity of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2000;30:994-1000.
- 29 Kim BS, Park JY, Song CH, et al. Clarifying the transmission route of Staphylococcus aureus colonizing the skin in early childhood atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109:448-53.
- 30 Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483-94.
- 31 Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1252-4.
- 32 Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, et al. Superantigens in dermatology. J Am Acad Dermatol 2011;64:455-72.
- 33 Bayles KW, Wesson CA, Liou LE, et al. Intracellular Staphylococcus aureus escapes the endosome and induces apoptosis in epithelial cells. Infect Immun 1998;66:336-42.
- 34 Sinha B, Fraunholz M. Staphylococcus aureus host cell invasion and post-invasion events. Int J Med Microbiol 2010;300:170-5.
- 35 Mashburn-Warren LM, Whiteley M. Special delivery: vesicle trafficking in prokaryotes. Mol Microbiol 2006;61:839-46.
- 36 Schooling SR, Beveridge TJ. Membrane vesicles: an overlooked component of the matrices of biofilms. J Bacteriol 2006;188:5945-57.
- 37 Hong SW, Kim MR, Lee EY, et al. Extracellular vesicles derived from Staphylococcus aureus induce atopic dermatitis-like skin inflammation. Allergy 2011;66:351-9.
- 38 Travers JB. Toxic Interaction between Th2 cytokines and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2014;134:2069-71.
- 39 Brauweiler A, Bin L, Kim BE, et al. Filaggrin dependent secretion of sphingomyelinase protects against staphylococcal  $\alpha$ -toxin-induced keratinocyte death. J Allergy Clin Immunol 2013;131:421-7.
- 40 Cavalcante FS, Abad ED, Lyra Y, 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;48:588-94.
- 41 Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus  $\delta$ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. Nature 2013;503:397-401.
- 42 Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, et al. Dysbiosis and Staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopic dermatitis. Immunity 2015;42:756-66.
- 43 Allen HB. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. JAMA Dermatol 2014;150:260-5.
- 44 Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, et al. A new Vitreoscillafiliformis extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. Clin Cosmet Invest Dermatol 2013;6:191-6.
- 45 Seité S, Zelenkova H, Martin R, et al. Using a specific emollient to manage skin microbiome dysbiosis. Vancouver, Canada: World Congress of Dermatology 2015.
- 46 Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. Beneficial Microbes 2014;5:99-107.
- 47 Ramsey JP, Mercurio A, Holland JA, et al. The cutaneous bacterium Janthinobacterium lividum inhibits the growth of Trichophyton rubrum in vitro. Int J Dermatol 2015;54: 156-9.
- 48 Guéniche A, Bastien P, Ovigne JM. Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin. Experimental Dermatology 2010;19:e1-e8.
- 49 Akiyama H, Oono T, Huh WK, et al. Actions of glucooligosaccharide against Staphylococcus aureus. J Dermatol 2002;29:580-6.