

Mikrobiyom ve Dermatoloji

Microbiom and Dermatology

Bahar Sevimli Dikicier

Sakarya Üniversitesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Sakarya



Dikicier B.S. Mikrobiyom ve Dermatoloji
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):157-161.

Özet

Mikrobiyom, mikropları, genomlarını ve ait oldukları çevreyi tanımlayan bir terimdir. İnsan mikrobiyom projesi içinde deri de nazal, oral, gastrointestinal ve ürogenital bölgelerin yanında mikrobiyomunun çalışılması için seçilen bölgelerdendir. Deri, yağlı/yagsız, kıllı/kılsız, nemli/kuru, katlantılı/pürüzsüz bölgeler gibi fizyolojik ve topografik olarak farklı koşullarda yaşayan mikrobiyal toplulukları içeren bir ekosistemdir. 16S rRNA dizileme çalışmaları ile sağlıklı bireylerin yanında değişik hastalık gruplarında da deri mikrobiyomu incelenmiştir. Atopik dermatit, akne, psoriasis ve diyabetik yaralar mikrobiyom çalışmalarının çoğunun yapılmakta olduğu dermatolojik hastalıklardır. Bu derlemede deri mikrobiyomuyla ilgili çalışmaların bulguları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler İnsan mikrobiyom projesi, deri mikrobiyomu

Abstract

Microbiome is a term defining the microbes, their genome and the environment which they belong to. Skin is one of the body sites as well as nasal, oral, gastrointestinal and urogenital areas which had been focused to be studied as a part of human genome project. Skin is an ecosystem containing microbial communities living in various physiologic and topographic conditions such as sebaceous/non-sebaceous, hairy/glebrous, moist/dry, wrinkled/plain areas. Skin microbiome is under investigation also in dermatological disorders as atopic dermatitis, acne, psoriasis and diabetic wounds beside healthy individuals with 16SrRNA sequencing studies. Findings of these investigations are reviewed in this article.

Keywords Human microbioma project, skin microbiome

Geliş Tarihi / Received : 29.07.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 15.09.2017

*Corresponding Author:

Yrd. Doç. Dr. Bahar Sevimli DİKİCİER
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Sakarya

E-mail: bsevimlidikicier@sakarya.edu.tr

Giriş

Mikrobiyom, mikropları, genomlarını ve ait oldukları çevreyi tanımlayan bir terimdir¹. İnsan mikrobiyomunun insan genomuna göre çok daha çeşitlilik içermesi nedeniyle anlaşılması için büyük çalışmalar yapılmaktadır. İnsan mikrobiyom projesi nazal, oral, deri, gastrointestinal ve ürogenital bölgelerin mikrobiyomunu çalışmayı amaçlamaktadır. Referans mikrobiyomların tanımlanmasıyla hastalık durumlarına neden olan potansiyel nedenler ve birliktelikler karşılaştırılabilecektir. Bu amaçla 'İnsan Genom Projesi'ne paralel 2008'de 'Uluslararası İnsan Mikrobiyom Konsorsiyumu' kurulmuş ve Avrupa İnsan Barsak Kanalı Metagenomu (MetaHIT) insan mikrobiyomuna yönelik araştırmaları teşvik etmek ve daha geniş bilimsel kitlelere kaynak sağlamak amacıyla başlatılmıştır².

Deri Mikrobiyomu

Deri, insan vücudunun en büyük organı olarak seboreik, nemli ve kuru olmak üzere mikroçevreler içerir. 16S rRNA dizileme çalışmalarına göre mikrobiyotanın %90'ını Actinobacteria, Firmicutes ve Proteobacteria oluşturur. Gastrointestinal kanaldakinin tersine deri mikrobiyomunda kişiler arası ve aynı kişide bölgeler arası farklılıklar vardır^{3,4,5,6}. Deri mikrobiyotasını kalıcı-uzun süreli üyelerle geçici-kısa süreli üyeler oluşturur⁷. Stafilkoklar, propionibakteriler, mikrokoklar, Korinebakteriler, Brevibakteriler ve Acinetobakterler kalıcı mikrobiyota üyeleridir. Staphylococcus epidermidis ve Propionibacterium acnes'in iki temel kommensal tür olduğu düşünülmektedir. Her iki tür de kültürde üretilmiş ve genomlarının tümü dizilenmiştir. S. epidermidis'in S. aureus gibi diğer patojenlerin kolonizasyonunu önlediği düşünülmektedir, fakat bir yandan da intravenöz kateter enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir, ayrıca biyofilm oluşturabilmektedir. P. acnes'in ise izole edilmiş yüzlerce zinciri olmasına rağmen sadece bir zincir tamamen dizilenmiştir⁸.

Sağlıklı Derinin Mikrobiyomu

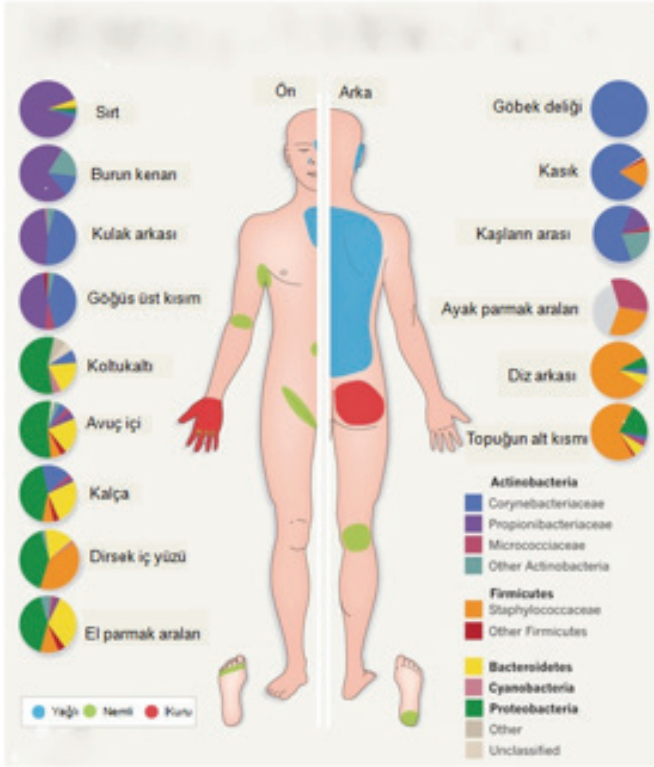
Deri, yağlı/yağsız, kıllı/kılsız, nemli/kuru, katlantılı/pürüzsüz bölgeler gibi fizyolojik ve topografik olarak farklı koşullarda yaşayan mikrobiyal toplulukları içeren bir ekosistemdir^{9,10}. Kıl folikülleri, sebace bezler, ektrin ve apokrin bezler kendi mikrobiyotasına sahip mikroçevreler oluştururlar.

İnsan genom projesinde deri, geniş bir sağlıklı birey gurubunda

çalışılmak için seçilen bölgelerdendir. Derinin bakteriyel toplulukları doğum şekline göre değişir. Vajinal yolla doğan bebeklerde derideki 16S rRNA bulguları vajinal bakterilere benzerken (Lactobacillus ve Prevotella yoğunluktadır.) sezaryenle doğanlarda deri bakterilerine benzerdir (Acinetobacter, Bacillales, Micrococccinae ve Staphylococcus)^{11,12}. Hayatın ilk yılında derideki bakteriyel topluluklar bireyler arası yüksek değişiklik gösterir. Bu değişiklikler hem bakteri popülasyonu içeriği hem de bu popülasyonun edinilme zamanı için geçerlidir¹³. Küçük çocuklarda Streptococcus, Betaproteobacteria, Gammaproteobacteria baskın iken puberteye geçerken deri mikrobiyomu tekrar değişir, Firmicutes (streptokoklar), Bacteroidetes ve Proteobakteri baskınlığı yerini daha lipofilik bakteriler olan Korinebakteri ve Propionibakterilere bırakır⁸. Daha geç dönemlerdeki değişiklikler henüz belirlenmemiştir.

Benzer deri bölgeleri karşılaştırıldığında, kişiler arasında palmar bölgeler hariç diğer bölgelerin mikrobiyal çeşitliliği benzerdir. El mikrobiyomu, kişinin yıkama alışkanlığı ve çevresel etkenlerle olan temas ilişkisi düzeyi nedeniyle kişiler arasında farklılıklar gösterir. Derinin mikrobiyal üyeleri kalıcı ve geçici olarak ayrılır. Sağlıklı kişilerde kalıcı deri bakterileri 4 farklı filaya aittir: Actinobacteria (%51,8), Firmicutes (%24,4), Proteobacteria (%16,5) ve Bacteroidetes (%6,3). Türler arasında en sık tanımlananlar ise: Corynebacterium, Propionibacterium ve Staphylococcus'tur^{11,14}. İnsan mikrobiyomu her bir birey için genom bilgisi gibi benzersiz çeşitlilikte ve yoğunluktadır. Kişiler arası deri mikrobiyomu farklılıklarına intrinsik faktörler olarak yaş, genetik yapı, konakçı immün sistemi; ve eksternal faktörler olan nem miktarı, mevsimsel hava koşulları, antibiyotik kullanma öyküsü, giysi seçimleri, losyon/krem, temizleyici, parfüm, antiperspirant gibi yüzeye temas eden etkenler, hijyen sıklığı gibi durumlar etkilemektedir¹⁵.

Mikroçevrelerin koşullarına göre bakteri türleri değişir. Kuru bölgelerde (önkol, kalça) Corynebacteria, proteobacteria, Flavobacteriales; nemli bölgelerde (aksilla, antekübital ve popliteal fossalar) Corynebacteria, proteobacteria, Staphylococcus; sebace bölgelerde (yüz, gövde üst bölge) Propionibacterium, Staphylococcus yoğunluğu baskın bulunan bakteri cinsleridir⁶ (Resim 1).



Resim 1: İnsan deri mikrobiyom haritası²⁵.

Dermatolojik Hastalıklarda Deri Mikrobiyomu

16S rRNA dizileme çalışmaları ile sağlıklı bireylerin yanında değişik hastalık gruplarında da deri mikrobiyomu incelenmiştir.

Atopik dermatitli çocuklarda istatistiksel olarak stafilocok, özellikle *S.aureus* ve *S.epidermidis* miktarında artış olduğu gösterilmiştir¹⁵. Stafilocok yoğunluğu tutulum yerlerinde dikkate değer miktardaiken iyileşme ve tedavi sonrası azalmış bulunmuştur. Ekzema ve diğer sistemik hastalıklarla seyreden otozomal dominant Hiper-IgE sendromu (Job's sendromu) gibi primer immün yetmezlik sendromu olan hastalarda kontrol grubunda tipik olarak bulunmayan bakteri ve mantarlar saptanmıştır: *Clostridium* çeşitleri ve *Serratia marcescens* gibi. Fırsatçı *Candida* ve *Aspergillus* türlerini içeren fungal çeşitlilikte artış olması da derinin bu hastalıklarda rekürren fungal enfeksiyonlar için bir rezervuar oluşturduğunu desteklemektedir. Bu hastalıklarda klinik tablo, hastalık şiddeti dahil Stafilocok ve Korinebakteri prevalansı ile paralel bulunmuştur¹⁶.

Akne vulgaris hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz deride değişik Propionibakteri zincirleri gösterilmiştir. Hatta akne hastalarının transkripsiyonel profillerinde vitamin B12 sentez yolağında spesifik bir down-regülasyon gösterilmiştir, bu durum klinik bir gözlem olan B12 tedavisi alanlarda akne gelişimi durumu için de olası bir bağlantı göstermektedir¹⁷. Psoriyazis için deri mikrobiyotasının etiyolojik rolüne ilişkin çalışmalar sürmektedir ama lezyonlu alanlarda göreceli bir yoğunluk değişikliği gözlenmiştir.

Psoriyazisi olanlarda Firmicutes ve Actinobacteria'dan zengin mikrobiyota saptanmış, ancak genel taksonomik tablo lezyonsuz deride ve sağlıklı kontrollerde benzer bulunmuştur. Corynebacteria, Propionibacteria, Stafilocok ve Streptokokların kolonizasyonu hem lezyonlu hem lezyonsuz deride artmış yoğunlukta bulunmuştur. Cupriavidus, Methylobacterium ve Schlegelella aileleri önemli derecede azalmış bulunmuştur¹⁸.

Diğer bir sürmekte olan çalışma alanı diyabetik yaralardır. Ülser derinliği arttıkça anaerob bakteri birlikteliği artarken stafilocok yoğunluğu azalmış saptanmış, ülser süresi uzadıkça bakteriyel çeşitlilikte artma, Proteobakteri yoğunluğunda görece artış saptanırken yine stafilocok yoğunluğunda azalma izlenmiştir. Glisemik kontrolün en kötü olduğu olgularda Stafilocok ve Streptokok' tan zengin ülserler oluştuğu bildirilmiştir^{8,19}.

Deride Bakteri Dışındakiler

Şimdiye kadarki çalışmaların çoğu bakteriler üzerine yoğunlaşmışsa da deri, mantar ve virüsler gibi başka mikroplara da konaklık eder. Mantarlar için ribozomal RNA geninin 'internal transcribed spacer region' (ITS) olarak tanımlanan kısmı dizilenmiştir. ITS1 bölgesi bakteri ve virüslerde olmayan fungal DNA'yı hedefler. ITS1 dizilemesi ile ayak dışında çoğu deri bölgesinde çarpıcı bir *Malassezia* baskınlığı tanımlanmıştır²⁰. Ayağın topuk, baş parmak ve başparmak tırnağını içeren bölgelerinde en yüksek mantar çeşitliliği izlenmiştir. Metagenomik dizileme ribozomal genlerin spesifik bölgelerinin dizilenmesi yerine bir örnekte mevcut tüm DNA'yı dizileyen bir yöntem olarak bir örnekteki bakteri, virüs ve mantarları ayırabilme imkanı sağlamaktadır^{21,22}.

Virüsler hastalık etkeni olmalarının yanında gen transferi için vek-

tör işlevi görerek bakterilerde genetik varyasyonların oluşmasını sağlamaktadır¹⁵. İnsan viromu hakkında henüz yeterli bilgiye sahip değiliz. Buna neden olan faktörler; virüslerin hücre kültürlerinde çoğaltılmasının zorluğu, metagenomik analizlerin teknik olarak çok küçük genom yapılarını belirleyememesi, yöntemlerin genellikle total DNA'nın dizilenmesi esasına dayanması nedeniyle RNA virüslerinin saptanamaması, virüslerin hızlı değişiklik geçirmeleri nedeniyle viral genom veri bankalarının oluşturulamamasıdır²³.

Deri mikrobiyomunda artopodlardan ise en önemlisi Demodex akarı olup lipofiliktir. *D. folliculorum* kıl folliküllerinde, *D. brevis* sebase bezler ve göz kapağı kenarındaki meibomial bezlerde bulunur²⁴.

1. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. 2015 Jul 30;3:31.
2. Human Microbiome Project Consortium. Collaborators (248). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14.
3. Grice EA et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res*. 2008 Jul;18(7):1043-50.
4. Costello EK, Lauber CL, Hamady M et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009 Dec 18;326(5960):1694-7.
5. Fierer N, Hamady M, Lauber CL et al. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Nov 18;105(46):17994-9.
6. Grice EA et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009 May 29;324(5931):1190-2.
7. Holland KT, Bojar RA. Cosmetics: what is their influence on the skin microflora? *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(7):445-9.
8. *Metagenomics of the Human Body* Editor: Karen E. Nelson. ISBN 978-1-4419-7089-3 (eBook). Springer New York Dordrecht Heidelberg London.
9. Grice EA1, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Apr;9(4):244-53.
10. Schar Schmidt TC1, Fischbach MA. What Lives On Our Skin: Ecology, Genomics and Therapeutic Opportunities Of the Skin Microbiome. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2013 Dec 1;10(3-4)..
11. Dominguez-Bello MG et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5.
12. Shin H et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome*. 2015 Dec 1;3:59.
13. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*. 2011 Oct;131(10):2026-32.
14. SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 1499-1515.
15. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 933-939.
16. Oh J et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res*. 2013 Dec;23(12):2103-14.
17. Kang D et al. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2015 Jun 24;7(293):293ra103.
18. Alekseyenko AV et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013 Dec 23;1(1):31.
19. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K et al. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*. 2013 Mar;62(3):923-30.
20. Findley K et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013 Jun 20;498(7454):367-70.
21. Hannigan GD et al. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *MBio*. 2015 Oct 20;6(5):e01578-15.
22. Kong HH, Segre JA. The molecular revolution in cutaneous biology: Investigating the skin microbiome. *J Invest Dermatol*. 2017 May; 137(5): e119-e122.
23. Akoğlu G. Mikrobiyom ve deri mikrobiyomuna genel bakış. *Dermatoz*, <http://www.dermatoz.org.tr/2017/1/dermatoz17081d2.pdf>
24. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochem (Lond)* 2009; 31: 2-6.
25. www.allergiesandyourgut.com