

ATOPIC DERMATITIS AND SKIN MICROBIOME – NEW THERAPEUTIC APPROACHES

DERMATITA ATOPICĂ ȘI MICROBIOMUL CUTANAT – NOI ABORDĂRI TERAPEUTICE

Coman Oana Andraia¹, Ungureanu Ana-Mihaela², Coman Laura Ioana³

1. MD PhD, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, MD, Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases „Dr. Victor Babeș”, Bucharest; 2. MD, Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases „Dr. Victor Babeș”, Bucharest; 3. MS, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest

Corresponding author:

Coman Oana Andraia
Av. Muntenescu Ion Str, 020171, Bucharest, Romania;
E-mail: andraia.coman@gmail.com

Open Access Article

Abstract

Keywords:

atopic dermatitis,
microbiome,
Vitreoscilla filiformis

Atopic dermatitis (AD) is the most common skin disease in childhood, but it has been shown that the atopic march can occur at any age. If AD cannot be controlled by topical therapy, systemic therapy should be considered. Also it is important to prevent relapses with an adequate treatment. Human microbiome is a very complex symbiotic ecosystem of commensal microorganisms, which is in homeostasis with the host, representing an entire living organism in our body. Skin microbiome includes bacteria, viruses, fungi and protozoa. Microbiome has a major impact on body functions providing anti-infectious protection, reactivity of the immune system and sometimes can augment the susceptibility to auto-inflammatory diseases. On the skin, microbiome has two ubiquitous members represented by *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. Imbalance of skin microbiome or dysbiosis may help maintain the vicious circle of atopy. A possible favorable role of emollients was observed, regarding the relief of symptoms of atopic dermatitis, by increasing microbial diversity. Composition of these emollients improved by adding extracts of saprophytic bacteria. One such example materialized in practice is *Vitreoscilla filiformis* bacterial lysate grown in La Roche Posay thermal water (*Aqua Posae Filiformis*). This approach allows stimulating the immune system of the skin in parallel with the regulation of cutaneous homeostasis, which would break the pathologic vicious circle of atopic dermatitis.

Cite this article:

Coman Oana Andraia,
Ungureanu Ana-Mihaela,
Coman Laura Ioana:
Atopic dermatitis
and skin microbiome –
new therapeutic ap-
proaches. RoJCED 2015;
1(1):17-22

Rezumat

Cuvinte-cheie:

dermatita atopică,
microbiom, *Vitreoscilla*
filiformis

Dermatita atopică (DA) reprezintă cea mai frecventă afecțiune cutanată a copilăriei, însă s-a arătat că terenul atopic poate să apară la orice vârstă. Dacă DA nu poate fi controlată cu terapie topică, tratamentul sistemic trebuie luat în considerare. De asemenea, este importantă prevenția recăderilor cu un tratament corespunzător.

Microbiomul uman este un ecosistem foarte complex, simbiotic, al microorganismelor comensale, care se află în homeostazie cu gazda, reprezentând un întreg organism viu din corpul nostru. Microbiomul cutanat include bacterii, virusuri, fungi și protozoare. Microbiomul are un impact major asupra funcțiilor organismului asigurând protecția antiinfecțioasă și reactivitatea sistemului imun și uneori poate favoriza predispoziția pentru afecțiuni autoinflamatorii. La nivel cutanat, microbiomul are doi membri ubicuitari reprezentați de *Staphylococcus epidermidis* și *Propionibacterium acnes*. Dezechilibrul microbiomului cutanat sau disbioza de la nivelul pielii poate contribui la menținerea cercului vicios al atopiei.

S-a observat un posibil rol favorabil al unor emoliente în ameliorarea simptomatologiei din dermatita atopică, în speță pentru creșterea diversității microbiene. În consecință s-a îmbunătățit compoziția acestor emoliente prin adăugarea extractelor unor bacterii saprofite. Un astfel de exemplu concretizat în practică este lizatul bacteriei *Vitreoscilla filiformis* cultivat în apă termală La Roche Posay (*Aqua Posae Filiformis*). Această abordare permite stimularea sistemului imun al pielii în paralel cu reglarea homeostaziei cutanate, fapt care ar întrerupe cercul vicios fiziopatologic al dermatitei atopice.

Dermatita atopică (DA) este o boală cutanată inflamatorie cronică care afectează semnificativ calitatea vieții, atât prin simptomatologie, cât și prin infecțiile secundare ⁽¹⁾.

Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI) a sugerat o definiție a atopiei: „atopia este o tendință personală sau familială de a produce anticorpi IgE ca răspuns la doze mici de alergeni, de obicei proteine, și de a dezvolta simptome tipice de astm, rinoconjunctivită sau eczemă / dermatită” ⁽²⁾.

DA se caracterizată prin piele uscată (xeroză) și pierdere crescută de apă transepidermic. Un simptom cheie este pruritul; în faza acută pot fi prezente eritem, papule, vezicule, cruste și edem, în timp ce îngroșarea, lichenificarea și descuamarea pielii sunt caracteristice fazei cronice.

În ultimii ani, s-a pus accentul pe DA, fiind considerată o problemă de sănătate publică asociată cu un risc crescut de dezvoltare a alergiei alimentare, astm și rinită alergică.

Din a doua parte a secolului trecut, prevalența DA a crescut și a devenit o problemă semnificativă clinic, în special la sugari și copii mici ⁽³⁾. Se pare că peste 50 milioane de oameni din Europa sunt afectați de probleme ale pielii atopice, cu o prevalență mai mare în rândul copiilor

(15-30%), față de adulți (2-10%). La 45% dintre copii, DA debutează în primele 6 luni de viață, la 60% în primul an de viață și la 85% debutează înainte de vârsta de 5 ani. DA poate să dispară cu timpul, însă 40-60% dintre pacienții copii și adolescenți continuă să prezinte simptome mai târziu în viață ⁽⁴⁾.

Cauzele dermatitei atopice sunt necunoscute, se pare ca boala este rezultatul unei combinații dintre factorii genetici și factorii de mediu. Dermatitis atopică este în continuă creștere în țările industrializate, prin influența factorilor de mediu (urbanizare, poluare etc) sau a unor factori ce țin de calitatea vieții (obiceiuri alimentare, de igienă, fumatul activ sau pasiv).

DA poate fi văzută ca o combinație între o imunitate înăscută și dobândită afectate care interacționează împreună în cadrul unui sistem imunitar cutanat cu funcția de barieră suboptimală ⁽⁵⁾.

Prezentarea antigenului mediată de IgE legate la receptorul de mare afinitate IgE (FcεRI) de pe celulele dendritice epidermale este un aspect important al patogenezei, cel puțin în cazul DA extrinseci ⁽⁶⁾. De asemenea, pacienții cu DA sunt susceptibili la infecții cutanate produse de stafilococul auriu, acestea putând conduce, în unele cazuri, la forme severe de boală.

Diagnosticul bolii se bazează pe aspectul clinic, existând criteriile majore (prurit intens, rash la nivelul zonelor de elecție, simptome cronice și cu apariție bruscă, istoric personal sau familial de boală atopică) și minore (xeroză cutanată, Ig E serice crescute, hiperliniaritate palmo-plantară, pliul Dennie-Morgan, dermatografism alb, teste cutanate pentru atopie pozitive), care orientează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial al bolii se face cu: dermatită seboreică, dermatită de contact, dermatită iritativă, scabie, lichen simplex cronic, eczemă numulară, sindrom Wiskott-Aldrich, granulomatoză cronică, etc.

Pentru a determina extinderea și severitatea bolii se folosește scorul SCORAD (**SCOR**ing **A**topic **D**ermatitis). Dermatologii utilizează acest scor înainte și după terminarea tratamentului pentru a determina eficacitatea acestuia.

În ceea ce privește tratamentul dermatitei atopice sunt descrise o varietate largă de modalități. O combinație de terapie cu emoliente,

antiinflamatorii și antimicrobiene este considerată optimă pentru majoritatea pacienților aflați în puseu acut al bolii ^(7,8).

Emolientele constituie baza de tratament pentru formele acute și cronice de boală, dar cei mai mulți pacienți necesită, de asemenea, terapie antiinflamatoare, fie cu corticosteroizi topici sau inhibitori de calcineurină topici pentru gestionarea episoadelor acute ⁽⁹⁾.

Corticosteroizii topici au rămas standardul de aur de tratament antiinflamator de la introducerea hidrocortizonului în anii 1950 ⁽¹⁰⁾.

Dacă dermatita atopică nu poate fi controlată cu terapie topică, tratamentul sistemic trebuie luat în considerare ⁽¹¹⁾. (tabelul 1) Pacienții cu forme severe de boală sunt, în principal, cei cu debut precoce, cei cu leziuni cutanate generalizate și cu evoluție continuă ⁽¹²⁾.

Microbiomul uman (din greacă *micro*-mic, *bios*-viață) reprezintă totalitatea microbilor și elementelor genetice ale acestora aflați în cadrul unui mediu particular. Microbiomul uman este un ecosistem

Tabelul 1. Principalele clase de substanțe medicamentoase indicate în tratamentul sistemic al dermatitei atopice¹³

Abordare terapeutică	Substanțe medicamentoase	Comentarii
Imunomodulare/ imunosupresie	Corticosteroizi	În puseele acute, 0.75-1 mg/kg/zi, 7-10 zile, în terapie pe termen scurt.
	Ciclosporină	Inițial 3-5 mg/kg/zi, apoi se administrează cea mai mică doză eficientă, fiind o terapie pe termen lung.
	Azatioprină	Studii efectuate pentru copii și adulți, dozele se adaptează la activitatea tiopurin metiltransferazei.
	Micofenolat mofetil	Doza inițială 2 g/zi, doza de întreținere 1g/zi
	Metotrexat	7.5-25 mg/sapt; studii efectuate pentru copii și adulți
	Alitretinoin	Aprobat pentru tratamentul eczemelor palmare severe, 10-30 mg/zi; teratogenic
Biologice	Imunoglobuline i.v	Rezultate controversate în DA
	Anti-CD20, rituximab	În DA moderată-severă; studii în desfășurare
	Anti-IL-5 : mepolizumab	Efect moderat la doza de 2 x 750 mg
	Anti-IgE, omalizumab	Rezultate controversate
	Antagonist anti- receptor IL-6	Eficient, risc crescut de infecții severe
Antimicrobiene	Antibiotice Antivirale	În suprainfecții bacteriene severe Pentru eczema herpetică
	Vitamine	Vitamina D

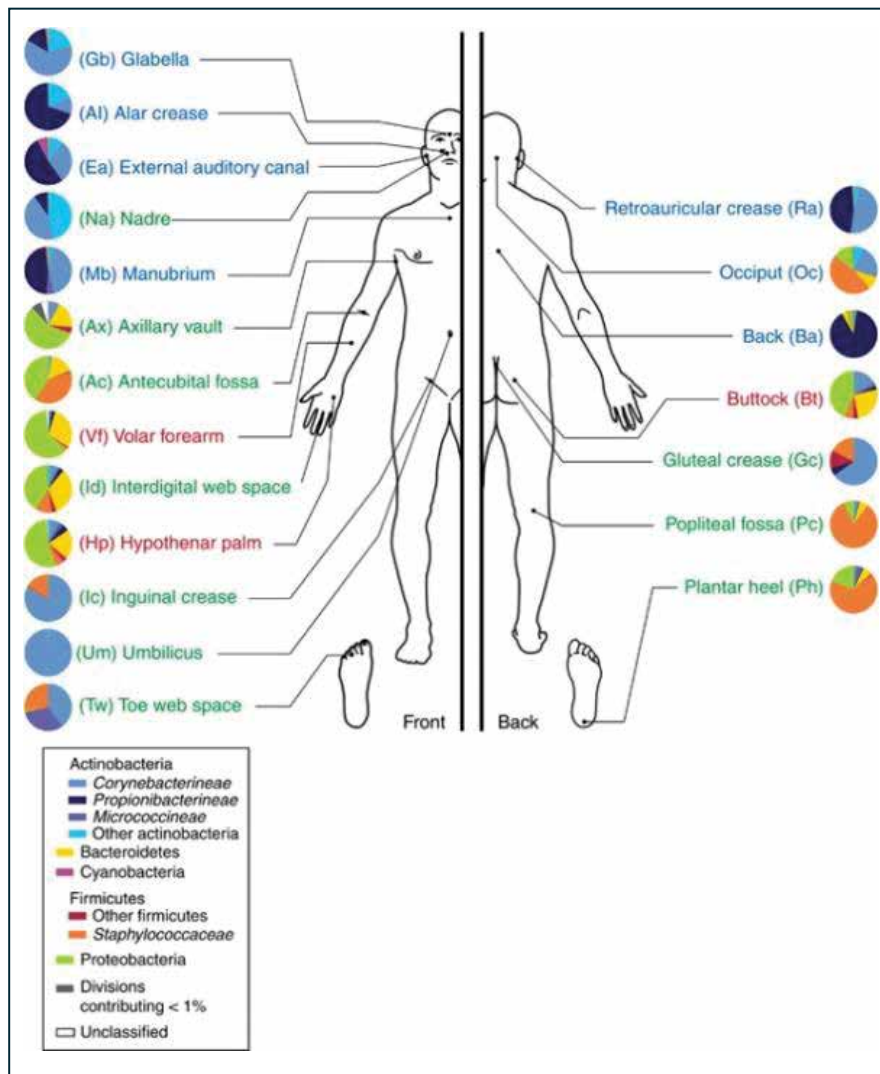


Figura 1.

Principalele clase de microorganisme ce constituie microbiomul cutanat – caracteristici în funcție de localizarea anatomică (după Grice and Segré, *Ann Rev Genomics Hum Gen*, 2012)⁽²⁵⁾

foarte complex, simbiotic, al microorganismelor comensale, care se află în homeostazie cu gazda, reprezentând un întreg organism viu din corpul nostru.

În timp ce fiecare celulă din corp care conține moștenirea genetică constituie primul genom, putem spune că microbiomul este al doilea genom. Acest microbiom este caracteristic fiecărei celule în parte, putând fi comparat cu o amprentă sau o semnătură.

După naștere, pielea umană se colonizează cu diverse microorganisme care în timp formează un ecosistem complex constituit din microorganisme indigene (rezidente) sau tranzitorii⁽¹⁴⁾. Compoziția acestei comunități microbiene este diferită atât între diferiți oameni cât și în cadrul aceluiași individ, în funcție de diverși factori de mediu sau fiziologici cum ar fi vârsta, statusul hormonal, umiditatea locală, localizarea anatomică, producția de sebum și sudoare etc (figura 1). Această comunitate microbiană, denumită microbiom cutanat, include bacterii, virusuri, fungi și protozoare, iar stabilitatea sa se datorează echilibrului dintre proporția germenilor comensali și capacitatea de apărare a gazdei. Se știe că bariera cutanată este dublă: una fizică, mecanică, reprezentată de stratul cornos,

care are o temperatură mai redusă, o ușoară aciditate, asigurând și un mediu uscat, ce reduce proliferarea unor microorganisme și alta chimică, ce constă în variate molecule de apărare sintetizate de celulele epiteliale (ex. peptide antimicrobiene, proteaze, citokine și chemokine).

Microbiomul are un impact major asupra funcțiilor organismului asigurând protecția antiinfecțioasă și reactivitatea sistemului imun și uneori poate favoriza predispoziția pentru afecțiuni autoinflamatorii. La nivel cutanat, microbiomul are 2 membri ubicitari reprezentați de *Staphylococcus epidermidis*, care are capacitatea de a produce substanțe antimicrobiene și *Propionibacterium acnes*, care produce acizi grași cu lanț ușor sub acțiunea unor lipaze de la nivelul foliculilor pilosebacei, având în plus și proprietăți imunomodulatorii. Aceste calități sunt favorabile prin potențarea componentelor înăscute ale gazdei de apărare imună, menținând compoziția unui microbiom cutanat sănătos⁽¹⁵⁾.

Se pare că pe pielea umană sănătoasă pot fi găsite aproape 1 miliard de bacterii pe cm², grupate în peste 1000 de specii. Aceste specii codifică de 150 ori mai multe gene decât cele prezente în genomul uman.⁽¹⁶⁾ Din punct de vedere biologic, bacteriile sunt grupate conform regulilor taxonomice în regn -

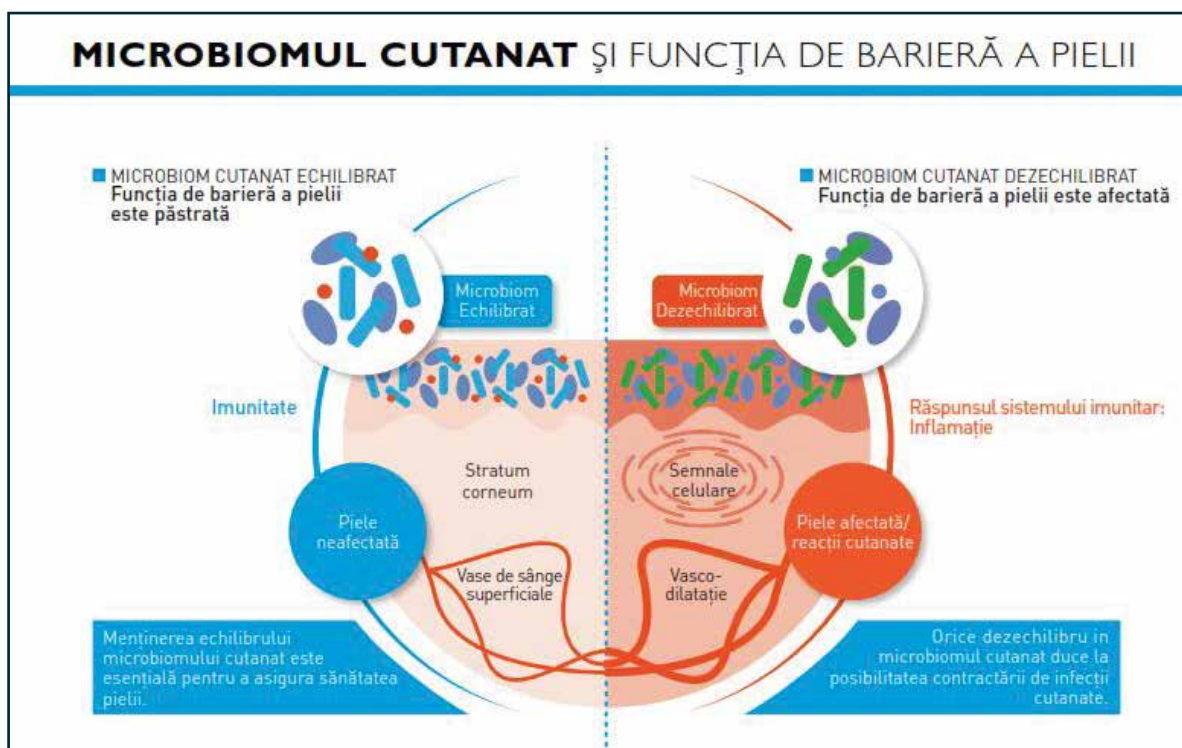


Figura 2. Microbiomul cutanat și funcția de barieră a pielii

domeniu - încrengătură - clasă - ordin - familie - gen - specie. La nivelul pielii predomină 3 încrengături: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*. Cel mai răspândit gen este *Staphylococcus*, care aparține încrengăturii *Firmicutes*. În cadrul genului *Staphylococcus*, specia cea mai întâlnită la nivelul pielii sănătoase este *Staphylococcus epidermidis*.^(17,18)

În ultimii ani tot mai multe studii au avut ca obiectiv cercetarea unei eventuale legături dintre microbiomul cutanat și apariția unor pusee de dermatită atopică (figura 2). S-a emis ipoteza că modificarea diversității microbiene cutanate poate preceda erupțiile de atopie. Este de presupus că orice dezechilibru în microbiomul cutanat poate duce la posibilitatea apariției unor suprainfecții bacteriene la nivelul pielii⁽¹⁹⁾. Astfel s-a constatat că înainte de erupție diversitatea florei microbiene saprofite cutanate începe să scadă, fiind urmată rapid de creșterea proporției de stafilococi, moment în care se declanșează erupția cutanată. O dată cu reducerea intensității erupției, proporția stafilococilor începe să scadă, în paralel cu creșterea diversității microbiene și revenirea microbiomului la compoziția sa normală, fiziologică. Din aceste date se poate concluziona că dezechilibrul microbiomului cutanat sau disbioza de la nivelul pielii poate contribui la menținerea cercului vicios al atopiei.

În 2012 s-a încercat cartografierea microbiomului în dermatita atopică, pornindu-se de la următoarele ipoteze de lucru:

- microbiomul unei leziuni atopice este diferit de cel al pielii perilezionale, la același pacient?
- microbiomul pielii atopice este modificat în urma aplicării unui emolient?

Studiul⁽²⁰⁾ s-a bazat pe urmărirea unui număr de 50 pacienți atopici la care s-au realizat prelevări

prin tehnici aseptice, cu tampoane sterile, din zone lezionale și non-lezionale; ulterior a fost extras din fiecare prelevat ADN-ul purificat, atât de la nivelul celulelor microbiene cât și al celulelor umane. În continuare, ADN-ul bacterian a fost prelucrat prin tehnica de amplificare genică PCR 16SrARN, în scopul identificării secvențelor genice bacteriene. Această analiză a fost efectuată înainte și după aprox. 3 luni de tratament cu un emolient (în speță Lipikar Balsam AP). Rezultatele au confirmat ipoteza diversității microbiomului, independent de bogăția sa, ca indicator al pielii sănătoase. La pacienții atopici diversitatea microbiană de la nivelul pielii a fost mai scăzută, scăderea ei fiind direct proporțională cu severitatea dermatitei atopice. În tratamentul pacienților cu dermatită atopică s-a aplicat un emolient care s-a observat că a influențat microbiomul cutanat, prin reducerea semnificativă a tuturor stafilococilor (*epidermidis*, *aureus*, *haemolyticus*). S-a demonstrat pentru prima oară că tratamentul cu un emolient modifică diversitatea microbiană redusă asociată leziunilor atopice, cu reducerea proporției de stafilococi și restaurarea unei microflore diversificate (creșterea predominanței *Corynebacterium sp* sau *Sterotrophomonas sp.*).

În legătură cu posibilul rol favorabil al unor emoliente în ameliorarea simptomatologiei din dermatita atopică, în speță pentru creșterea diversității microbiene, s-a pus problema îmbunătățirii compoziției acestor emoliente prin adăugarea extractelor unor bacterii saprofite. Un astfel de exemplu concretizat în practică este lizatul bacteriei *Vitreoscilla filiformis* cultivat în apă termală La Roche Posay, sau *Aqua Posae Filiformis*, care este rodul a 26 de ani de cercetare și a făcut obiectul a multor patente de invenții. În acest sens, dacă ar fi să


treceam în revistă cele mai semnificative studii publicate în literatura de specialitate pe acest subiect, sunt de menționat cele din 2008 ale lui Gueniche A et. Col ⁽²¹⁾ care au demonstrat efectele benefice ale lizatului bacterian Gram negativ non-patogen în dermatita atopică într-un studiu clinic prospectiv, dublu orb, randomizat.

Un al 2-lea studiu din 2013 ⁽²²⁾ a demonstrat efectele acestui extract de V.F. de activare a potențialului cutanat endogen antioxidant și antimicrobian prin intermediul unei căi metabolice în legătură cu receptori Toll-like2 și a proteinkinazei C.

Mai mulți autori au demonstrat într-un studiu publicat în *Journal of Investigative Dermatology* în 2014 ⁽²³⁾ că efectul acestor bacterii non-patogene de reducere a procesului inflamator în dermatita atopică se datorează inducerii producerii de IL10 de către celulele dendritice precum și de apariția de celule regulate TR1.

În sfârșit, un alt studiu interesant este cel al lui Nakatsugi T. și Gallo R. publicat tot în 2014 în *JID* ⁽²⁴⁾ care arată că microbiomul cutanat este un factor natural de apărare al pielii, care controlează răspunsul imun cutanat. Se conturează astfel noi strategii terapeutice în tratarea afecțiunilor inflamatorii cutanate.

În **concluzie**, în urma rezultatelor prezentate în multiple studii din literatura de specialitate se conturează că o abordare terapeutică rațională a dermatitei atopice ar putea consta în modularea microbiomului cutanat, cu creșterea diversității speciilor bacteriene care îl compun, în paralel cu reducerea proporției de stafilococi patogeni. Această abordare ar permite și stimularea sistemului imun al pielii în paralel cu reglarea homeostaziei cutanate, fapt care ar întrerupe cercul vicios fiziopatologic al dermatitei atopice. Nu în ultimul rând, se poate presupune că reechilibrarea microbiomului cutanat prin aplicarea unor emoliente care să conțină lizate ale unor bacterii saprofite este o abordare mult mai rațională comparativ cu utilizarea unui antibiotic clasic care distruge bacteriile neselectiv și aleator, mai ales în cazul în care nu este demonstrată prezența unei infecții cutanate.

 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 Unported License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Bibliografie

1. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803.
2. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. 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;368:733-743
4. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68:498-506.
5. Wollenberg A, Rawer HC, Schaubert J. Innate immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41:272-281.
6. Maurer D, Fiebiger E, Ebner C, Reininger B, Fischer GF, Wichlas S et al. Peripheral blood dendritic cells express FcεRI as a complex composed of FcεRIα and FcεRIγ-Chains and can use this Receptor for IgE-mediated Allergen presentation. *J Immunol* 1996;157:607-616.
7. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A et al. Difficult to control atopic dermatitis. *World Allergy Organ J* 2013;6:6.
8. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:351-368.
9. Alchorne MM, Da CP, Cestari S et al. A multicenter, comparative, open-labelled, randomized study of tolerability and efficacy of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate in children from 2 to 14 years of age suffering from atopic dermatitis. *Ped Mod* 2003; 39:275-280.
10. Korotky NG, Taganov AV, Shimanovsky NL. Use of Advantan in the treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatriya* 2000; 5: 75-78.
11. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-1060.
12. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-1193.
13. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 46-55.
14. Rosenthal, M., Goldberg, D., Aiello, A., Larson, E. and Foxman, B., Skin microbiota: Microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infection, Genetics and Evolution* 2011; 11: 839-848.
15. Christensen J.M. and Brüggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians *Beneficial Microbes*, 2014; 5(2): 201-215 Wageningen Academic Publishers.
16. Bäckhed, F. Host responses to the human microbiome. *Nutrition Reviews* 2012; 70: S14-S17.
17. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, Agata T, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010 May 20;465(7296):346-18.
18. Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, Sanchez KM, Crotty Alexander L, Tanios J, Lai Y, Kim JE, Nizet V, Gallo RL. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulín-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus*. *PLoS One*. 2010 Jan 5;5(1):e8557. doi: 10.1371/journal.pone.0008557.
19. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD; NISC Comparative Sequence Program, Murray PR, Turner ML, Segre JA. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and resolution in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012 May;22(5):850-9. doi: 10.1101/gr.131029.111. Epub 2012 Feb 6.
20. Seite S, Flores GE, Henley JB, Martin R, Zelenkova H, Aguilar L, Fierer N. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014 Nov 1;13(11):1365-72.
21. Gueniche A, Knautt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, Röcken M, Breton L, Biedermann T. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1357-63. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x. Epub 2008 Sep 15.
22. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, Seite S. A new *Vitreoscilla filiformis* 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 Investig Dermatol*. 2013 Aug 30;6:191-6. doi: 10.2147/CCID.S47324. eCollection 2013.
23. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen KM, Frick JS, Kirschning CJ, Kaesler S, Röcken M, Biedermann T. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):96-104. doi: 10.1038/jid.2013.291. Epub 2013 Jun 28.
24. Nakatsugi T, Gallo RL. Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):11-4. doi: 10.1038/jid.2013.379.
25. Grice EA and Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151-70. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814. Epub 2012 Jun 6.