

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Hana Kozáková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Mikrobiom kůže
Bakalářská práce

2022

Hana Kozáková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Hana Kozáková**
Osobní číslo: **C19244**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Mikrobiom kůže**
Téma práce anglicky: **Human Skin Microbiota**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na mikrobiom kůže.
2. V úvodu práce popište kůži, její strukturu a funkci jednotlivých složek. Dále se věnujte popisu a složení nepoškozené kožní bariéry a uveďte nejčastěji se vyskytující mikroorganismy v kožním mikrobiomu.
3. V další části se zaměřte na faktory, které ovlivňují složení mikrobiomu kůže.
4. V poslední části bakalářské práce se zaměřte na výskyt onemocnění při porušení kožní bariéry a narušení přirozeného mikrobiomu kůže.
5. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2 „Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací“.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Petra Motková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Mikrobiom kůže jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 20.6.2022

Hana Kozáková

PODĚKOVÁNÍ:

Ráda bych poděkovala Ing. Motřkové Petře, Ph.D. za pomoc, trpělivost, vstřícnost a odborné vedení při zpracování bakalářské práce.

ANOTACE

Bakalářská práce pojednává o kožním mikrobiomu. Zabývá se faktory, které mají vliv na kožní mikrobiom, jako je správná funkce kůže, vnější a vnitřní prostředí. Zaměřuje se především na onemocnění spojená s dysbiózou.

KLÍČOVÁ SLOVA

kožní mikrobiom, kůže, mikroorganismy, onemocnění, imunita

TITLE

Human skin microbiota

ANNOTATION

Bachelor's thesis deals with human skin microbiome. It deals with factors that affect the skin microbiome, such as proper skin function, external and internal environment. It focuses mainly on diseases associated with dysbiosis.

KEYWORDS

skin microbiome, skin, microorganisms, disease, immunity

OBSAH

ÚVOD.....	12
TEORETICKÁ ČÁST	13
1 Kůže.....	13
1.1 Epidermis.....	13
1.2 Dermis	14
1.3 Subcutis	15
2 Kožní bariéry	16
2.1 Fyzikální bariéra	16
2.2 Antimikrobiální a chemická bariéra	16
2.3 Imunologická bariéra	17
2.3.1 Stromální buňky	17
2.3.2 Imunitní buňky	17
3 Mikrobiota.....	18
4 Kožní mikrobiom	18
5 Faktory ovlivňující zastoupení mikroorganismů	21
5.1 Věk.....	21
5.2 Enviromentální faktory	22
5.3 Interakce mikrobiom – hostitel.....	23
6 Kožní mikrobiom a choroby	23
6.1 Akné (<i>Acne vulgaris</i>).....	24
6.1.1 Bakterie <i>Cutibacterium acnes</i>	25
6.1.2 Patogeneze.....	25
6.1.3 Léčba	27
6.2 Atopická dermatitida	27
6.2.1 Patogeneze.....	28
6.2.2 Mikrobiom.....	28
6.2.3 Léčba	29
6.3 Psoriáza	30
6.3.1 Mikrobiom.....	30
6.3.2 Imunita	31
6.3.3 Léčba	31
6.4 Seboroická dermatitida.....	32
6.4.1 Patogeneze.....	33
6.4.2 Léčba	33

6.4.3	Seбореia - pokožka hlavy.....	33
6.5	Rosacea	34
6.5.1	Symptomy a vliv faktorů	34
6.5.2	Imunita	36
6.5.3	Léčba	36
6.6	Pityriasis versicolor.....	37
6.6.1	Kvasinky.....	37
6.6.2	Léčba	38
6.7	Folikulitida.....	39
6.7.1	Léčba	40
	ZÁVĚR.....	41
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	42

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1: <i>Struktura epidermis (Wickett and Visscher, 2006)</i>	14
Obrázek 2: <i>Průřez kůže a její struktury (upraveno dle Mathes et al., 2014)</i>	15
Obrázek 3: <i>Relativní zastoupení nejhojnějších bakteriálních skupin na kůži (upraveno dle Grice et al., 2009)</i>	20
Obrázek 4: <i>Acne vulgaris (Leung et al.,2021)</i>	24
Obrázek 5: <i>Cutibacterium acnes – barvení dle Grama (Saper et al., 2015)</i>	25
Obrázek 6: <i>Atopický ekzém (Lyons et al., 2015)</i>	27
Obrázek 7: <i>Dítě s atopickou dermatitidou (Stanley, 2012)</i>	29
Obrázek 8: <i>Různé formy psoriázy (Roberson and Bowcock, 2010)</i>	30
Obrázek 9: <i>Chronická ložiska psoriázy (Lee et al., 2021)</i>	32
Obrázek 10: <i>Seboroická dermatitida v nasolabiálních záhybech (Gaitanis et al., 2012)</i>	32
Obrázek 11: <i>Středně těžká seboroická dermatitida (Widaty et al., 2019)</i>	34
Obrázek 12: <i>Rosacea (Mikkelsen et al., 2016)</i>	35
Obrázek 13: <i>Demodex folliculorum (Liu et al.,2015)</i>	36
Obrázek 14: <i>Pityriasis versicolor (Saunte et al., 2020)</i>	38
Obrázek 15: <i>Malassezia spp. v mikroskopu po barvení methylenovou modří (Glatz et al., 2015)</i>	39
Obrázek 16: <i>Folikulitida Malassezia (Malgotra and Singh, 2021)</i>	40

SEZNAM ZKRATEK

<i>M.</i>	<i>Malassezia</i>
TLRs	receptory podobné genu Toll (Toll-like receptors)
CAMP	Christie-Atkins-Munch-Petersen
TNFα	tumor nekrotizující faktor alfa (Tumor necrosis factor α)
CSF	kolonie stimulující faktor (Colony-stimulating factor)
ROS	reaktivní formy kyslíku (Reactive oxygen species)
FLG	filaggrin
NET	neutrofilní extracelulární past (Neutrophil extracellular trap)
TEWL	měření transepidermální ztráty vody (Transepidermal water loss measurement)
AMP	antimikrobiální peptidy (antimicrobial peptides)
APC	antigen prezentující buňky (antigen-presenting cell)
TSLP	thymický stromální lymfopoetin (thymic stromal lymphopoietin)
IFNγ	interferon gama (interferon gamma)
<i>H.</i>	<i>Helicobacter</i>
IL	interleukin
<i>S.</i>	<i>Staphylococcus</i>
<i>C.</i>	<i>Cutibacterium</i>

ÚVOD

Lidská kůže je komplikovaný orgán složený z různých typů buněk, které se vzájemně ovlivňují a umožňují tak zachování homeostázy. Zabezpečuje několik důležitých funkcí a jednou z hlavních je, že vytváří ochrannou bariéru organismu. Osídlení našeho těla mikroorganismy je již dlouho známý fakt. Jedná se o společenstvo bakterií, hub, virů a roztočů. Zastoupení jednotlivých mikroorganismů je specifické pro každého jednotlivce a je zkoumáno vzhledem k různým faktorům a onemocněním.

Genetické metody jsou v dnešní době používány pro identifikaci a mapování mikroorganismů. Mikrobiom je genom všech mikroorganismů lidského těla. Častým tématem je střevní mikrobiom, protože má zásadní vliv na zdraví a dle názoru některých i na myšlení. Proto je někdy označován jako „druhý mozek“ nebo „střevní mozek“. Pokud mluvíme o souboru genů mikroorganismů kůže, jedná se o kožní mikrobiom. Identifikace těchto mikroorganismů je důležitým zdrojem informací pro popis onemocnění, předpověď jeho vzplanutí či správnou léčbu.

Práce je z počátku zaměřena na popis struktury a funkce kůže, protože její vliv na mikrobiom je zásadní. Další diskutovaná témata jsou faktory, které se výrazně podílí na složení mikrobiomu – vnější a vnitřní vlivy, jako genetika, chemikálie, enviromentální prostředí, věk, imunita a v neposlední řadě interakce mikroorganismů s hostitelem. Hlavní náplní této práce jsou onemocnění, kde se zapojují mikroorganismy kůže v patogenezi.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Kůže

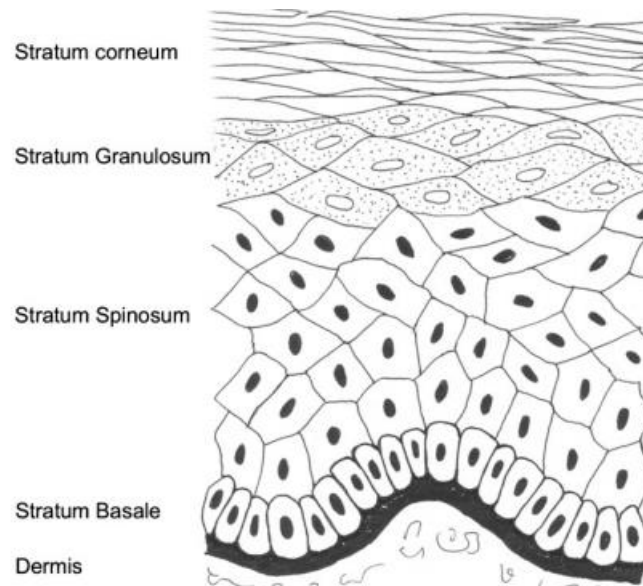
Kůže je největší orgán lidského těla. Představuje asi 15 % celkové tělesné hmotnosti a má několik důležitých funkcí pro náš organismus. Mezi hlavní funkce patří ochrana před vnějšími vlivy, podíl na metabolismu vody a termoregulaci. Normální stavba kůže zahrnuje 3 části: epidermis, dermis a subcutis. Celková tloušťka kůže i vrstev se mění dle lokalizace na těle. V kůži se nachází také struktury souhrnně označované jako adnexální komponenty, patří sem chlupy, nehty, potní a mazové žlázy (Kolarsick *et al.*, 2011; Lai-Cheong and McGrath, 2017).

1.1 Epidermis

Epidermis (pokožka) je nejsvrchnější vrstvou a je tak v přímém kontaktu s okolním prostředím. Je tvořena vrstevnatým dlaždicovým epitelem, který se skládá z keratinocytů ektodermálního původu. Keratinocyty představují 95 % epidermis a mají schopnost tvořit keratin. Zbývá procenta představují melanocyty, Langerhansovy buňky a Merklvy buňky (Kolarsick *et al.*, 2011). Langerhansovy buňky jsou specifické dendritické buňky tvořící imunitní bariéru v kůži. Jedná se o tzv. antigen prezentující buňky schopné fagocytózy. Merklvy buňky řadíme mezi mechanoreceptory, jejichž funkcí je přenos informace z kůže k smyslovým nervům (Lai-Cheong and McGrath, 2017; Wickett and Visscher, 2006).

Epidermis se běžně dělí do 4 vrstev: stratum corneum, stratum granulosum, stratum spinosum a stratum basale (obr. 1). Stratum basale je tvořena jednou vrstvou keratinocytů, které proliferují a jejich dceřiné buňky migrují do dalších vrstev. Tyto vrstvy se mezi sebou odlišují stupněm diferenciací keratinocytů. Společně s nimi migrují i ostatní buňky. V bazální vrstvě jsou také přítomny melanocyty, které syntetizují melanin pro ochranu mitoticky aktivních keratinocytů před UV zářením (Wickett and Visscher, 2006). V průběhu diferenciací dochází i ke keratinizačnímu procesu, kdy keratinocyty podléhají strukturním změnám. Keratinizace je proces, který má dvě fáze a to syntetickou a degradační. V syntetické fázi si buňka syntetizuje zásobu keratinu pro tvorbu mezibuněčných spojů tzv. desmozomů. Během degradační fáze jsou degradovány buněčné organely, buňka se rozpadá a zaniká. Keratinocyty tvoří poslední vrstvu – stratum corneum, též zvané rohovatějící buňky, které se na povrchu odlupují a umožňují tak

neustálou obnovu (Kolarsick *et al.*, 2011). Z hlediska ochrany se jedná o nejdůležitější vrstvu, která chrání organismus před patologickým působením mikroorganismů, chemických látek a zabraňuje dehydrataci (Kolarsick *et al.*, 2011; Lai-Cheong and McGrath, 2017).



Obrázek 1: *Struktura epidermis (Wickett and Visscher, 2006)*

1.2 Dermis

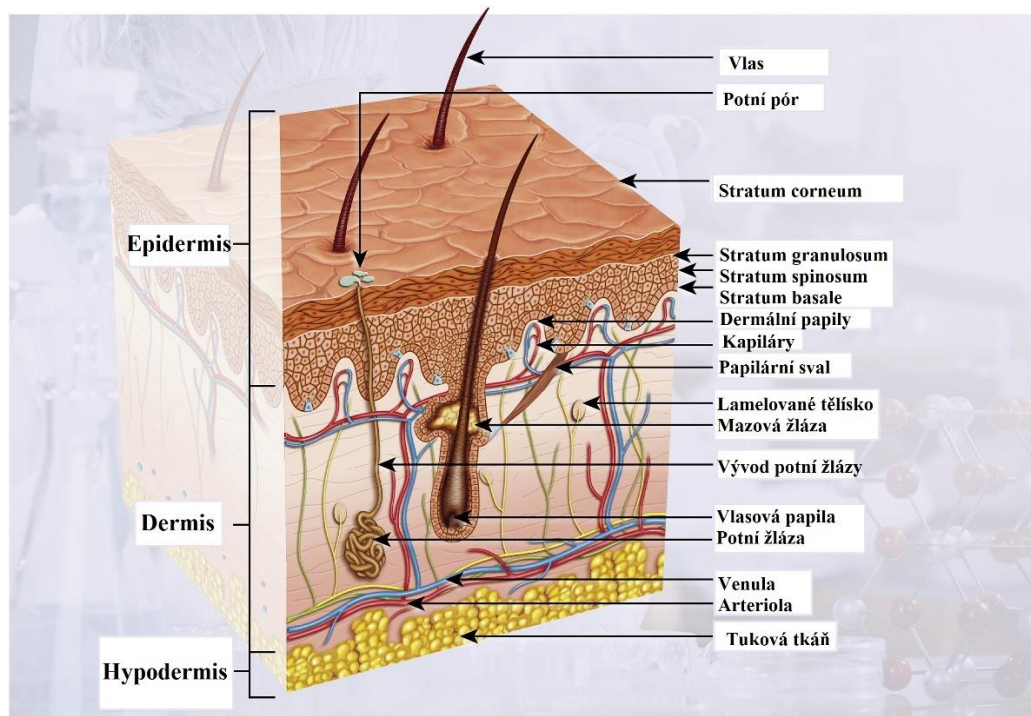
Dermis (škára) je od epidermis oddělena bazální membránou. Dělíme ji na 2 hlavní části – papilární a retikulární. Papilární dermis je v kontaktu s bazální membránou, na jejím povrchu dochází ke styku kolagenních vláken dermis a keratinových vláken bazálních keratinocytů, které zajišťují spoj mezi epidermis a dermis pomocí proteinů a glykoproteinů. Tato část je také hustě protkaná krevními cévami a zakončeními senzoričských nervů. Retikulární dermis je naopak v kontaktu s podkožím (Lai-Cheong and McGrath, 2017).

Škára je složena z různých komponent, které lze rozdělit na buněčné a intersticiální. Mezi buněčné komponenty řadíme fibroblasty, histiocyty, lymfocyty, žírné buňky, plazmatické buňky a dendritické buňky (Lai-Cheong and McGrath, 2017). Histiocyty patří mezi antigen prezentující buňky pro T-lymfocyty a mají schopnost fagocytózy. Žírné buňky jsou distribuovány poblíž krevních cév a uvolňují chemotransmitery. Fibroblasty jsou hlavními buňkami a producenty mezibuněčné hmoty dermis, tedy intersticiálních komponent. Syntetizují kolagen, elastin, mukopolysacharidy a další složky. Kolagenní vlákna představují 70–80 % suché hmotnosti dermis a jsou zde

zastoupeny všechny typy, nejvíce však typ I a III (Haydout *et al.*, 2019). Další nejvíce zastoupené komponenty jsou elastická vlákna, proteoglykany, glykosaminoglykany a voda. Glykosaminoglykany, např. kyselina hyaluronová, způsobují vysoký osmotický tlak, který zajišťuje kůži tuhost a odolnost. Elastická vlákna tvoří asi 5 % suché hmotnosti a dodávají kůži pružnost. V dermis se také nachází potní žlázy, které dělíme na apokrinní a ekrinní. Zatímco apokrinní potní žlázy se specializují spíše na uvolňování pachů, ekrinní žlázy mají významný podíl na termoregulaci. Nejvíce se jich vyskytuje na chodidle a mají 3 části, kdy sekreční oddíl je uložen hluboko v dermis a žláza ústí na povrch kůže. Produkci hypotonického roztoku, za současného aktivního vstřebávání sodíku, dochází k ochlazení. Dalšími součástmi škůry (obr. 2) jsou mazové žlázy, vlasové folikuly, cévy, nervová zakončení a receptory tlaku, tepla a bolesti (Haydout *et al.*, 2019; Kolarsick *et al.*, 2011; Lai-Cheong and McGrath, 2017; Mathes *et al.*, 2014).

1.3 Subcutis

Subcutis (podkoží, hypodermis) funguje jako izolant pro uchování tělesného tepla a také plní funkci tlumiče nárazů. Tukové buňky jsou od sebe odděleny kolagenem a krevními cévami. Tuková tkáň zde plní také endokrinní funkci, produkuje hormon leptin, který reguluje chuť k jídlu. U neobézních lidí je 80 % tukové tkáně uloženo v subcutis (Kolarsick *et al.*, 2011; Lai-Cheong and McGrath, 2017; Mathes *et al.*, 2014).



Obrázek 2: Průřez kůží a její struktury (upraveno dle Mathes *et al.*, 2014)

2 Kožní bariéry

Funkcí kožních bariér je mnoho a na jejich činnosti se podílí několik mechanismů a struktur. Hlavní složky ovlivňující jejich správnou funkci jsou: strukturní proteiny, lipidy, proteázy, pH a vrozená imunita. Mezi protektivní mechanismy řadíme antimikrobiální, permeabilní, fyzikální, chemickou a imunologickou bariéru. Účinnost každé bariéry podmiňuje správnou ochranu kůže a tím i našeho organismu. K poruchám vedou patologické stavy jako kožní onemocnění, genetické mutace a strukturní a funkční poruchy (Tončić *et al.*, 2018).

2.1 Fyzikální bariéra

Fyzikální bariéra je zprostředkována lipidy a korneocyty a doplněna tenkým, lehce kyselým filmem na povrchu. Korneocyty jsou obklopeny lipidy a spojeny korneodesmozomy, dokud nedojde k jejich degradaci enzymy a následnému odlupování. Správné pH je důležité kvůli regulaci růstu mikroorganismů, aktivitě enzymů a správné syntéze lipidů. Povrchové pH kůže se pohybuje v rozmezí 4 – 5,5. Hodnota pH je ovlivňována mnoha faktory ať už vnějšími či vnitřními, jako hlavní, které je potřeba zmínit, lze považovat kosmetické přípravky, složení potu a mazu, věk a lokalizace na těle. Většina autorů se shoduje i na tom, že muži vykazují nižší pH. Fyzikální bariéra se také podílí na správné hydrataci kůže. Správná hydratace je jedním z důležitých parametrů pro její správnou funkci. Používá se měření transepidermální ztráty vody (TEWL – transdermal water loss), kdy její vysoké hodnoty jsou spojovány s nízkou hydratací stratum corneum a se sníženým obsahem povrchových lipidů. Právě tyto hydrofobní lipidy, složené z cholesterolu, volných mastných kyselin a ceramidů, inhibují ztráty vody (Tončić *et al.*, 2018; Wickett and Visscher, 2006).

2.2 Antimikrobiální a chemická bariéra

Tyto bariéry jsou významným aspektem ochrany kůže. Antimikrobiální lipidy a peptidy jsou produkovány na povrchu kůže a ovlivňují tak růst mikroorganismů. Mezi antimikrobiální peptidy řadíme například β -defensiny, psoriasin a lysozym, které jsou produkovány keratinocyty. Také dermicidin, který je produkován potními žlázami, působí antimikrobiálně proti patogenním mikroorganismům. Společně s těmito látkami působí i složky chemické bariéry, jako kyselina mléčná a urokanová. Filaggrin (FLG) je důležitým strukturním proteinem epidermis. Jeho deficity ovlivňují nejen strukturu

stratum corneum, ale i přítomné lipidy a aktivitu proteáz. Kůže není sterilní prostředí, ale je potřeba regulovat přítomnost některých mikroorganismů. Je prokázáno, že někteří komenzálové produkují peptidy, které působí synergicky s lidskými peptidy a spolu mají baktericidní účinek na bakterii *Staphylococcus aureus*. Na ochraně proti patogenním mikroorganismům se však nejvíce podílí imunita (Chambers and Vukmanovic-Stejic, 2020; Richmond and Harris, 2014; Tončić *et al.*, 2018).

2.3 Imunologická bariéra

Na imunologické bariéře se podílí přirozená (vrozená) i adaptivní imunita. Vrozená imunita rozpoznává tělu ne-vlastní látky a molekulární vzory asociované s patogeny (PAMP) pomocí receptorů pro tyto vzory, reaguje nespecificky a rychleji než adaptivní, která je pomalá ale specifická. Po prvním setkání specifické imunity s antigenem, dojde k zapamatování, a tak jsou na opětovné setkání buňky lépe připraveny a mohou reagovat rychleji. Za antigen považujeme molekuly, které jsou schopné vyvolat imunitní odpověď. Imunitní buňky podílející se na ochraně kůže jsou: Langerhansovy buňky, makrofágy, dendritické buňky, mastocyty, granulocyty, NK buňky, monocyty, B-lymfocyty a T-lymfocyty. V této ochraně se uplatňují i stromální buňky – keratinocyty, adipocyty, fibroblasty, endotelové buňky (Chambers and Vukmanovic-Stejic, 2020; Richmond and Harris, 2014).

2.3.1 Stromální buňky

Keratinocyty mají schopnost exprese receptorů rozpoznávajících patogenní vzory, tzv. Toll-like receptors (TLR). Tyto molekuly spustí imunitní reakce spolu s produkcí prozánětlivých cytokinů, chemokinů a dalších molekul hrajících roli v imunitní odpovědi. Dalšími producenty cytokinů jsou adipocyty v podkožním tuku i fibroblasty. Fibroblasty navíc slouží jako systém pro umožnění migrace imunitních buněk. Tento systém je důležitý pro komunikaci během imunitních reakcí (Chambers and Vukmanovic-Stejic, 2020; Richmond and Harris, 2014).

2.3.2 Imunitní buňky

Buňky prezentující antigen (APC), které fagocytují proteiny a zpracovávají je pro T-lymfocyty iniciují společně s cytokiny adaptivní imunitu. Všechny jaderné buňky v těle exprimují HLA I. třídy (lidské leukocytární antigeny), kdežto maligní transformace či viry tyto znaky nenesou. APC exprimují HLA II. třídy, tuto schopnost mají například

dendritické buňky nebo Langerhansovy a spojují tak vrozené a adaptivní mechanismy. Po aktivaci dendritických buněk nebo makrofágů jsou obvykle neutrofilny jako první přivolány do kůže. Jsou schopny fagocytovat a ničit patogenní mikroorganismy, navíc bylo nedávno zjištěno, že neutrofilny syntetizují lepkavou extracelulární síť (NET) pomocí vypuzení jádra a zachycují tak patogenní mikroorganismy. Dendritické či Langerhansovy buňky také cestují do lymfatických uzlin, kde aktivují T-lymfocyty, které poté migrují do kůže na místo infekce. Za strážce epidermis jsou považovány Langerhansovy buňky, pohybují se mezi keratinocyty améboidním pohybem a mapují tak prostředí. Dendritické buňky plní svou funkci v dermis (Chambers and Vukmanovic-Stejic, 2020; Lim and Staudt, 2013; Matejuk, 2018; Richmond and Harris, 2014).

3 Mikrobiota

Mikrobiota je označení pro všechny mikroorganismy přítomné v těle či na jeho povrchu, jako je ústní sliznice, plicní sliznice, střevo, nos, pokožka hlavy a kůže. Od roku 2000 je používán i výraz „lidský mikrobiom“, který popisuje genom všech mikroorganismů kolonizujících tělo člověka. Kožní mikrobiom je genom mikroorganismů kolonizujících kůži (Dréno *et al.*, 2016). Dle interakce mezi hostitelem a mikroorganismem mohou být mikroorganismy patogenní nebo pouze oportunní patogenní mikroorganismy, tedy poškozovat hostitele vždy nebo za určitých okolností. Mikroorganismy mohou být komenzály, kdy ze vzájemného vztahu těží pouze jeden a druhý není nijak dotčen. Další možností je mutualismus, vztah pro oba jedince prospěšný (Schommer and Gallo, 2013). V epidermis i dermis jsou přítomna různorodá společenství mikroorganismů s různými funkcemi. Tyto mikroorganismy přispívají k udržení homeostázy (Luna, 2020).

Kožní mikrobiom vyskytující se na kůži zahrnuje bakterie, viry, houby a členovce. Jejich zastoupení se odlišuje u jednotlivců, s věkem i pohlavím. Obecně platí, že čím větší rozmanitost, tím lepší odolnost. Kůže je neustále vystavena endogenním a exogenním faktorům, které ovlivňují zastoupení a složení kožního mikrobiomu (Dréno *et al.*, 2016; Schommer and Gallo, 2013).

4 Kožní mikrobiom

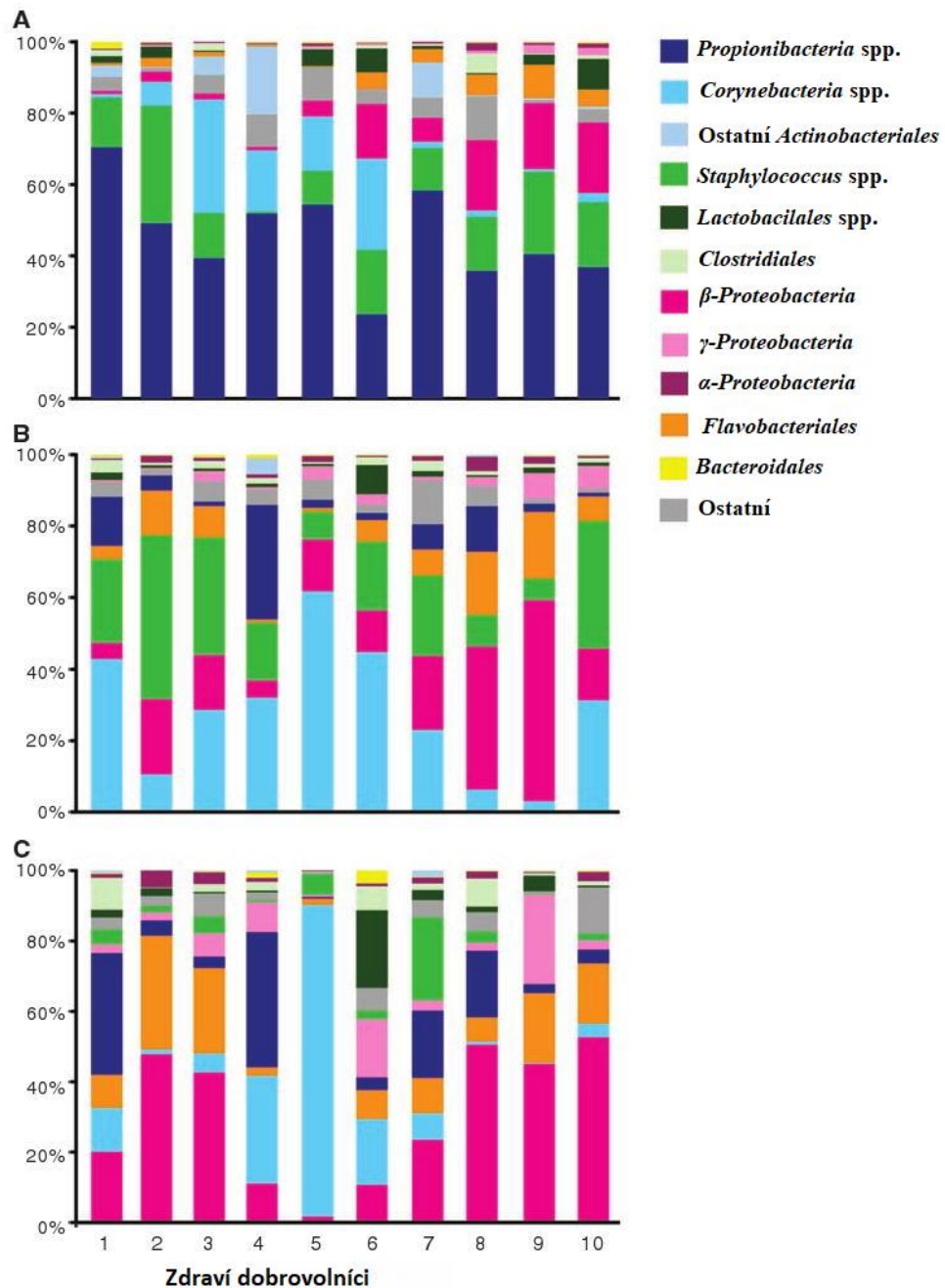
Obecně lze říct, že na kůži se nachází dvě skupiny mikroorganismů – rezidentní a přechodné. Přechodné mikroorganismy z okolního prostředí přetrvávají na těle většinou

hodiny či dny. Rezidentní mikroorganismy jsou stálou skupinou (přirozenou mikroflórou), která se běžně nachází na kůži a jsou schopny se obnovit i po narušení homeostázy. Obě skupiny jsou za normálních podmínek nepatogenní (Dréno *et al.*, 2016).

Pomocí genetických metod bylo detekováno dvanáct pravidelně se vyskytujících bakteriálních kmenů, ale většina sekvencí byla přiřazena 4 kmenům: *Actinobacteria* (51,8 %), *Firmicutes* (24,4 %), *Proteobacteria* (16,5 %) a *Bacteroidales* (6,3 %). Celkem bylo vytvořeno 112 283 sekvencí bakteriálního genu 16S, za použití fylotypizace genu 16S rRNA. Dále bylo identifikováno 205 rodů, z nichž 3 nejběžnější jsou: *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (dříve *Propionibacterium*) a *Staphylococcus*. V neposlední řadě byl proveden topografický průzkum dvaceti míst na těle. Byly odebrány vzorky, kdy se sledovala početnost bakteriálních skupin vzhledem k třem typům mikroprostředí (obr. 3). Ke stanovení byly použity stěry z reprezentativního místa, které jsou typická svou rozlišností a charakteristická pro postižení dermatologickými onemocněními. V mazových oblastech, jako je vnější zvukovod či manubrium, převládaly druhy *Cutibacterium* a *Staphylococcus*. Na vlhkých místech (podpaží a meziprstní prostory) převládaly druhy rodu *Corynebacterium*. V suchých oblastech byly zastoupeny smíšené populace bakterií s převahou β -*Proteobacteria* a *Flavobacteriales*. Obecně bylo pozorováno, že mazová místa jsou méně bohatá, různorodá a rovnoměrná než suchá a vlhká, naopak suché oblasti jsou nejrozmanitější a vyznačují se smíšeným zastoupením kmenů a překvapivým množstvím gramnegativních mikroorganismů. Tato místa mají dokonce větší fylogenetickou diverzitu než střevo nebo dutina ústní daného jedince. Tato referenční data lze použít pro porovnávání složení mikrobiomu u kožních onemocnění a poruch (Grice *et al.*, 2009; Chiller *et al.*, 2001).

Většina studií se zabývá složením mikrobiomu z pohledu bakterií, nicméně je potřeba zmínit i jiné mikroorganismy přirozeně osídlující tělo člověka. Dalším komenzálem jsou kvasinky, konkrétně rod *Malassezia* (*M.*). Tento rod je spojený s řadou onemocnění a byl detekován pomocí fylogenetických markerů 18S rRNA. Nejčastěji izolované druhy jsou *M. globosa*, *M. stricta* a *M. sympodialis*. Jedná se o lipofilní mikroorganismy, které se vyskytují v mazových oblastech. Některá místa kůže jsou kolonizována s větší diverzitou např. nohy. Nohy jsou kolonizovány navíc dalšími rody kvasinek a plísní jako *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* a *Epicoccum* (Findley *et al.*, 2013; Gioti *et al.*, 2013). Kůže může být osídlena i členovci. Roztoči rodu *Demodex*

také upřednostňují oblasti bohaté na lipidy. Například *Demodex folliculorum* se nachází ve shlucích s jinými roztoči stejného rodu ve vlasových folikulech. *Demodex brevis* naopak sídlí sám v holokrinních mazových žlázách, které se nacházejí na okraji očních víček (Lacey *et al.*, 2011; Schommer and Gallo, 2013).



Obrázek 3: Relativní zastoupení nejhojnějších bakteriálních skupin na kůži (upraveno dle Grice *et al.*, 2009)

(A) mazová, (B) vlhká, (C) suchá místa deseti dobrovolníků. Indexy označují kmen: 1. Actinobacteria; 2. Firmicutes; 3. Proteobacteria; 4. Bacteroidales.

5 Faktory ovlivňující zastoupení mikroorganismů

5.1 Věk

Předpokladem je, že zdravý plod se vyvíjí takřka ve sterilním vodném prostředí. Ihned po narození je novorozenec vystaven širokému spektru mikroorganismů, kdy s prvními se setkává již při porodu. Bylo zjištěno, že po průchodu porodními cestami je osídlení mikrobů jiné než při císařském řezu (Dominguez-Bello *et al.*, 2010; Luna, 2020). Při klasickém porodu dochází k přenosu vaginální mikroflóry matky na novorozence, přičemž převládá *Lactobacillus*, *Prevotella* nebo *Sneathia* spp. Naopak u novorozenců porozených císařským řezem je mikroflóra podobná kožní mikroflóře matky. Přebírají rody *Staphylococcus*, *Corynebacterium* a *Cutibacterium*. Kultivační studie prokázaly, že kolonizace střev rody *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a *Bacteroides* u kojenců narozených císařským řezem je opožděná. U těchto novorozenců porozených císařským řezem byla také zjištěna snížená mikrobiální diverzita, která možná vysvětluje jejich zvýšenou náchylnost k onemocněním způsobeným patogenními mikroorganismy a některým alergiím. Nicméně později bylo také zjištěno, že do 6 týdnů od porodu dochází k výrazné reorganizaci a diverzifikaci mikrobiomu, kdy již nezáleží tolik na způsobu porodu nýbrž na oblasti těla. Lze říct, že expozice vaginální mikroflóře je důležitá na počátku života jedince (Dominguez-Bello *et al.*, 2010; Chu *et al.*, 2017; Luna, 2020).

Během prvních let života dochází k postupnému dozrání funkce, struktury a složení kožního mikrobiomu. Kojenci na rozdíl od dospělých jsou kolonizováni hlavně *Firmicutes* a následně *Actinobacteria*, *Proteobacteria* a *Bacteroidetes*. Následně díky úbytku rodů *Streptococcus* a *Staphylococcus*, které zastupují 40 % populace u nejmladších kojenců, dochází ke zvyšování bohatosti populací. S přibývajícím věkem roste relativní početnost společenstva a k největším změnám dochází v prvním roce života. Mezi matkou a kojencem dochází k oboustrannému přenosu mikroorganismů, který také přispívá ke kolonizaci dítěte. K vrcholným počtům rodů se kojenec dostane v 6. a 9. měsíci, díky zvýšené fyzické aktivitě a rozšíření jeho stravy. Správné a včasné ustálení zdravého kožního mikrobiomu má klíčovou roli pro správný vývoj imunitní funkce kůže (Capone *et al.*, 2011; Gaitanis, 2019). Během dospívání se mikrobiom posouvá k *Actinobacterium*, které mají lipofilní povahu. K tomuto posunu dochází v důsledku přibývání kožního mazu během puberty. Nadprodukce kožního mazu je

spojena s nadměrnou kolonizací anaerobní bakterie *Cutibacterium acnes*, která může vést ke vzniku akné. Změny během puberty tak mohou vést k nerovnováze – dysbióze (Dréno *et al.*, 2020; Oh *et al.*, 2012). Kožní mikrobiom se dále stabilizuje a poté se, stejně jako u dospělých, stane místně specifickým. Anatomické a fyziologické rozdíly mezi ženami a muži, způsobené produkcí potu, hormonů a kožního mazu, jsou předpokladem pro pozorované rozdíly v kožním mikrobiomu u dospělých. Bylo zjištěno, že ženy obecně vykazují vyšší bakteriální diverzitu než muži. Další odlišnosti v mikrobiálním zastoupení nalézáme dle etnického a rasového původu (Luna, 2020; Ying *et al.*, 2015).

5.2 Enviromentální faktory

Mikroorganismy se vyskytují všude kolem nás – v půdě, vodě i vzduchu, proto je setkání s nimi běžnou součástí denní rutiny. Vliv životního prostředí na mikrobiom je specifický pro jednotlivce. Mezi faktory ovlivňující diverzitu kožního mikrobiomu patří doba expozice na Slunci, protože ultrafialové světlo (UV) má baktericidní účinek, dále používané kosmetické přípravky jako mýdla a hygienické výrobky. Okolí, domácí mazlíčci, bydliště, klima atd., to vše ovlivňuje složení mikrobiomu (Grice and Segre, 2011; Lehtimäki *et al.*, 2017; Ying *et al.*, 2015).

Urbanizace společnosti, tj. proces, kdy společnost mění svůj životní styl z venkovského na městský, také vede ke změnám mikrobiomu. Se zvyšující se urbanizací byl zaznamenán nárůst patogenních bakterií i hub. Dále byly zjištěny rozdíly ve vnitroskupinové struktuře mikrobiálních komunit u lidí žijících na venkově a ve městě. Například vyšší výskyt bakterií rodu *Trabulsiella* na hřbetu rukou, čele a předloktí, která patří do čeledi *Enterobacteriaceae* u městských obyvatel, celkové snížení bohatosti bakteriálních kmenů na rukou či relativní nadbytek druhů *Staphylococcus*. Také byla zjištěna negativní korelace mezi detergenty a bakteriální diverzitou, která naznačuje, že i tento vliv by se mohl podílet na úbytku mikroorganismů. Rozdíly v mikrobiálním zastoupení lze vysvětlit odlišnými úrovněmi expozice půdy a vodního prostředí, navíc se uplatňují faktory odlišného životního stylu a návyků. Jedna studie také uvádí, že u domorodých kmenů se nenachází akné (*Acne vulgaris*), kdežto u západních civilizací a obecně industriální společnosti je touto nemocí postiženo 79–95 % dospívajících jedinců (Lehtimäki *et al.*, 2017; Cordain *et al.*, 2002; Ying *et al.*, 2015).

5.3 Interakce mikrobiom – hostitel

Mikroorganismy profitují ze svého hostitele, který jim poskytuje živiny a stabilní místo. Naopak je známo, že mikrobiální produkty kožních komenzálů účinkují imunoregulačně. Mikroorganismy nebo jejich produkty kompaktně pokrývají vnější vrstvu kůže, mazové žlázy a vlasové folikuly. Je prokázáno, že epitel je schopný pomocí TLRs detekovat mikroorganismy, a že Langerhansovy buňky mohou předávat informace naivním T-lymfocytům. Byl proveden výzkum, kdy byl aplikován prvok a parazit *Leishmania major* myši, pro vyhodnocení funkčních důsledků na lokální dermální infekci. Dále se sledovalo, zda signalizace interleukinem (IL-1) může být snížena v nepřítomnosti komenzálů. Bylo zjištěno, že kožní komenzálové jsou schopni řídit signalizaci pomocí IL-1 a podporují tak reakci efektorových T-lymfocytů. Výsledky také naznačují, že komenzálové jsou nezbytní pro optimální stav pokožky. Jeden z komenzálů *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermis*) indukuje keratinocyty k expresi antimikrobiálních peptidů (AMP) a zvyšuje tak ochranu před bakteriální infekcí. AMP jsou důležité komunikační signály mezi vrozenou imunitou a mikrobiomem. Dále *S. epidermidis* moduluje zánět, ovlivňuje funkci reziduálních T-lymfocytů a spouští antivirovou ochranu, ale naopak u imunokompromitovaných hostitelů může být oportunním patogenem. *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) přispívá k ochraně kůže před osídlením patogenními mikroorganismy *Staphylococcus aureus* nebo *Streptococcus pyogenes*. Uvolňuje mastné kyseliny z kožního mazu hydrolýzou triacylglycerolů (TAG) a zpomaluje tak růst bakterií na povrchu kůže vlivem nízké hodnoty pH, navíc podporuje růst lipofilní kvasinky *Malassezia*. Tyto příklady vztahů mezi hostitelem a mikroorganismy nebo mikroorganismy navzájem ukazují, že i malé narušení rovnováhy vede ke změnám mikrobiomu a schopnosti organismu se bránit infekcím (Gallo and Nakatsuji, 2011; Kostic *et al.*, 2013; Lai *et al.*, 2010; Naik *et al.*, 2012; Schommer and Gallo, 2013).

6 Kožní mikrobiom a choroby

Na mnohých kožních onemocněních se podílí i mikrobiom, protože po antimikrobiální léčbě bylo pozorováno klinické zlepšení. Onemocnění může korelovat s mikroorganismy, nebo se z komenzální bakterie může stát patogenní bakterie a způsobit onemocnění. Například zánětlivá onemocnění, jako psoriáza nebo atopická dermatitida, jsou spojována s dysbiózou v mikrobiomu. Mezi nejvíce prostudované komenzální

mikroorganismy, které mohou způsobovat za určitých okolností onemocnění patří *S. epidermidis* a *Candida albicans* (Grice and Segre, 2011; Schommer and Gallo, 2013).

6.1 Akné (*Acne vulgaris*)

Jedná se o zánětlivé kožní onemocnění (obr. 4), kdy dochází ke zvýšené produkci kožního mazu a keratinizaci pilosebaceózního vývodu. *C. acnes* hraje hlavní roli v patofyziologii akné, dochází ke ztrátě rovnováhy mezi různými fylotypy *C. acnes* spolu s dysbiózou mikrobiomu. Tato ztráta způsobí aktivaci přirozené imunity s následným rozvojem zánětu. Další bakterií, která se podílí na vzniku akné, je *S. epidermidis*. Nově zjištěným faktorem pro rozvoj akné, je dysbioza ve střevním mikrobiomu v důsledku používání antibiotik. Dalším faktorem, který se uplatňuje zejména u mladých, je hormonální nerovnováha, která způsobuje zvýšenou sekreci mazu. Jedná se tedy o multifaktoriální poruchu. Většina pacientů vykazuje směs nezápětlivých komedonů, zánětlivých papul a pustul. *C. acnes* produkuje kyselinu propionovou, která moduluje diferenciaci keratinocytů. Je tak schopna ovlivnit tvorbu komedonů (Dagnelie *et al.*, 2019; Dréno, 2017; Fitz-Gibbon *et al.*, 2013; Mayslich *et al.*, 2021).



Obrázek 4: *Acne vulgaris* (Leung *et al.*, 2021)

6.1.1 Bakterie *Cutibacterium acnes*

Jedná se o grampozitivní, anaerobní a pleomorfní tyčinku o délce 3 až 5 μm (obr. 5), která představuje až 90 % mikroorganismů v mazových oblastech. Nejvyšší hodnoty byly zaznamenány na pokožce hlavy a obličeji. Není schopná růst na médiích v přítomnosti kyslíku, má však enzymatické mechanismy, které jsou schopny detoxikovat vzdušný kyslík. Proto je označována za aerotolerantní anaerobní bakterii a je schopna růst na povrchu kůže. Na rozdíl od jiných grampozitivních bakterií má unikátní stavbu buněčné stěny. Ta se skládá z peptidoglykanu, ale odlišného typu. Stěna obsahuje kyselinu L-diaminopelovou a D-alanin. Nejprve byly rozlišeny 2 fylotypy – I a II, které lze rozlišit pomocí sérologických aglutinačních testů (na základě obsahu polysacharidu v buněčné stěně) a později byl objeven i III fylotyp. Byla navržena i jejich requalifikace: typ I jako *C. acnes* subsp. *acnes*, typ II jako *C. acnes* subsp. *defendens* a typ III na *C. acnes* subsp. *elongatum*. Dále bylo pomocí typizace kmenů, konkrétně multi-lokusové sekvenční typizace (MLST), objeveny typy IA1, IA2, IB a IC, následně I-1a, I-1b a I-2. Zastoupení jednotlivých typů se liší u zdravé pokožky a pokožky postižené akné. Některé jsou však zastoupeny v obou případech, proto by modulace typů *C. acnes* mohla být užitečná při léčbě onemocnění (Fitz-Gibbon *et al.*, 2013; Mayslich *et al.*, 2021; McDowell *et al.*, 2012; Xu and Li, 2019).



Obrázek 5: *Cutibacterium acnes* – barvení dle Grama (Saper *et al.*, 2015)

6.1.2 Patogeneze

Analýzou genomu bylo zjištěno, že kmeny asociované s akné nesou geny pro extra virulenci. Celý genom byl sekvenován v roce 2004 a kruhový chromozom obsahuje

2 560 265 párů bazí. *C. acnes* zvyšuje hladiny integrinů a ovlivňuje tak proliferaci a diferenciaci keratinocytů. Zvyšuje syntézu lipidů, které jsou štěpeny na volné mastné kyseliny a podporují akumulaci kožního mazu. Porfyriny, jejichž produkce je u některých typů zvýšena suplementací vitamínem B12 (kobalamin), jsou faktory pro oxidaci skvalenu (hlavní složka mazu). Oxidovaný skvalen a volné mastné kyseliny podporují komedogenezi. Koproporfyrylin III je výrazně zvýšen a přítomen v lézích akné. V neposlední řadě aktivují TLR keratinocytů s následnou produkcí IL-1, IL-6 a IL-8, tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α), β -defensin 2 a faktor stimulační kolonie leukocytů (CSF), které vedou ke zhoršení zánětu. *C. acnes* je rozpoznán, dojde k zahájení produkce reaktivních forem kyslíku (ROS), aby byla bakterie zničena. Navíc jsou produkována extracelulární bakteriální vezikula, která se podílí na komunikaci a mají prozánětlivou roli. V důsledku těchto znalostí by mohla inhibice produkce těchto vezikul *C. acnes* představovat alternativní způsob pro léčbu akné nebo snížení jeho závažnosti (Dagnelie *et al.*, 2019; Choi *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2015; Schaller *et al.*, 2005; Tomida *et al.*, 2013; Xu and Li, 2019).

Mezi faktory virulence *C. acnes* patří lipáza, lyáza, endoglykoceramidáza, proteáza, neuraminidáza, sialidáza, glykosidáza a faktor Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP), které způsobují degradaci a zánět tkáně. CAMP faktorem jsou toxinové proteiny tvořící póry v hostitelských membránách. Poprvé byly popsány u *Staphylococcus aureus* při interakci s β -toxinem. Navíc je *C. acnes* schopno tvořit biofilm, který je chrání před účinkem antibakteriálních látek např. před působením antibiotik. Studie prokázali produkci tohoto biofilmu zejména na ortopedických materiálech (Mayslich *et al.*, 2021).

Jako další činitelé se uplatňují *S. epidermidis* a *Malassezia*. U lidí s akné byl zaznamenán pokles *C. acnes* se zvýšeným zastoupením *S. epidermidis*. Tento jev může být následkem produkce kyseliny jantarové či polymorfních toxinů, nebo dochází k prosté inhibici vlivem růstu *S. epidermidis*. Je tedy možné, že brání pokožku před vznikem akné. Do souvislosti s výskytem akné se dává i *Malassezia*, protože po podání antimykotik byly léze od akné významně zredukovány. Navíc je také schopna hydrolýzy triacylglycerolů za tvorby volných mastných kyselin, což může ovlivnit vývoj akné. Její roli je však třeba dále zkoumat (Akaza *et al.*, 2016; Christensen *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2014; Xu and Li, 2019).

6.1.3 Léčba

K léčbě jsou používána lokální či systémová antibiotika. Antibiotika první volby zahrnují makrolidy, klindamycin a tetracykliny. Lze použít i jiná antibiotika jako např. rifampin, dapson a metronidazol. Jejich účinek však není tak dobře prozkoumán. V posledních letech se stává problémem vzrůstající rezistence *C. acnes* k makrolidům a klindamycinu. V některých zemích se vyšplhala rezistence na erytromycin přes 50 % a rezistence na azithromycin k 82 až 100 %. Systémová antibiotika jsou doporučována pro střední až těžkou formu akné, nebo pokud nezabírají lokální. Látky, které přímo inhibují kolonizaci *C. acnes* jsou benzoylperoxid a kyselina azelaová. Obě látky se vyznačují komedolytickým účinkem. Kyselina azelaová navíc působí antibakteriálně a protizánětlivě. Dalšími možnostmi jsou retinoidy a fotodynamická terapie (Cong *et al.*, 2019; Walsh *et al.*, 2016; Xu and Li, 2019; Zaenglein *et al.*, 2016).

6.2 Atopická dermatitida

Atopická dermatitida je chronické onemocnění provázené intenzivním svěděním se záněty kůže (obr. 6). Charakteristickým znakem atopické dermatitidy je zvýšená náchylnost pacientů k infekcím způsobeným *S. aureus* a viry. Prevalence tohoto onemocnění se v průmyslových zemích zvyšuje (Kong *et al.*, 2012).



Obrázek 6: Atopický ekzém (Lyons *et al.*, 2015)

6.2.1 Patogeneze

První a hlavní faktor, který se uplatňuje v patogenezi, je nedostatečná a změněná produkce FLG. Ten je nezbytný pro hydrataci a správnou funkci epidermální bariéry. Při atopické dermatitidě je kůže charakterizována zvýšenou TEWL a defektem v diferenciaci keratinocytů. To vede ke snížené hladině ceramidů a AMP. Nadprodukce proteáz štěpících FLG na kyselé produkty způsobí pokles pH pokožky. Tato změna vede k rychlejšímu růstu bakterie *S. aureus*. Odchytky způsobené genetickými mutacemi tohoto strukturálního proteinu zvyšují riziko přetrvávající suché pokožky. Identifikováno bylo 17 mutací, které jsou také hlavní predispozicí pro rozvoj astmatu a alergické rýmy (Hata and Gallo, 2008; Leung, 2013).

Vada těsných spojů (claudin-1 a claudin-23), které řídí průchod tekutin a rozpuštěných látek, je další abnormalitou vedoucí k atopické dermatitidě. Při poruše těchto dvou fyzických bariér je zahájena vrozená imunitní odpověď kvůli zvýšenému prostupu alergenů přes epidermis. APC exprimují receptory a dochází k uvolňování AMP, cytokinů a chemokinů. Pro toto onemocnění je dalším charakteristickým znakem snížená funkce TLRs. Následně nízká hladina AMP odvozených od keratinocytů přispívá k mikrobiální kolonizaci *S. aureus* a chronickému zánětu. Atopická dermatitida je zánětlivé onemocnění zprostředkované především Th2 a Th22 lymfocyty. Zvýšená exprese IL-4, IL-13, IL-3 a IL-22 je spojena s akutní fází atopické dermatitidy. Tyto cytokiny přispívají ke snížené expresi FLG a snížené diferenciaci epidermis. IL-31, kromě inhibičního účinku na diferenciaci, vyvolává intenzivní svědění. Keratinocyty u atopické dermatitidy navíc zvýšeně exprimují thymický stromální lymfopoetin (TSLP), který může působit jako hlavní spínač alergického zánětu, protože má účinek na bazofily, eozinofily a žírné buňky. Celá imunitní bariéra je narušena na několika úrovních (Kuo *et al.*, 2013; Leung, 2013; Ziegler, 2012).

6.2.2 Mikrobiom

Kůže u atopické dermatitidy se vyznačuje sníženou bakteriální diverzitou. Během vzplanutí atopické dermatitidy (obr. 7) je zvýšen výskyt bakterií rodu *Staphylococcus* a *Corynebacterium*. Naopak u bakterií rodu *Streptococcus*, *Cutibacterium* a *Acinetobacter* byl zaznamenán pokles. Po léčbě a zlepšení ekzému byla zaznamenána zvýšená bakteriální diverzita, konkrétně zvýšený nález *S. epidermidis* a *Streptococcus*, *Corynebacterium* a *Cutibacterium*. U pacientů se závažnějším průběhem atopické

dermatitidy byl po vyšetření prokázán vyšší výskyt *S. aureus*, který hraje klíčovou roli ve vývoji onemocnění. Dokáže stimulovat žírné buňky, které díky svým produktům degranulace vychýlí Th2 a mají za následek zánět kůže (Kim *et al.*, 2019; Kong *et al.*, 2012).

6.2.3 Léčba

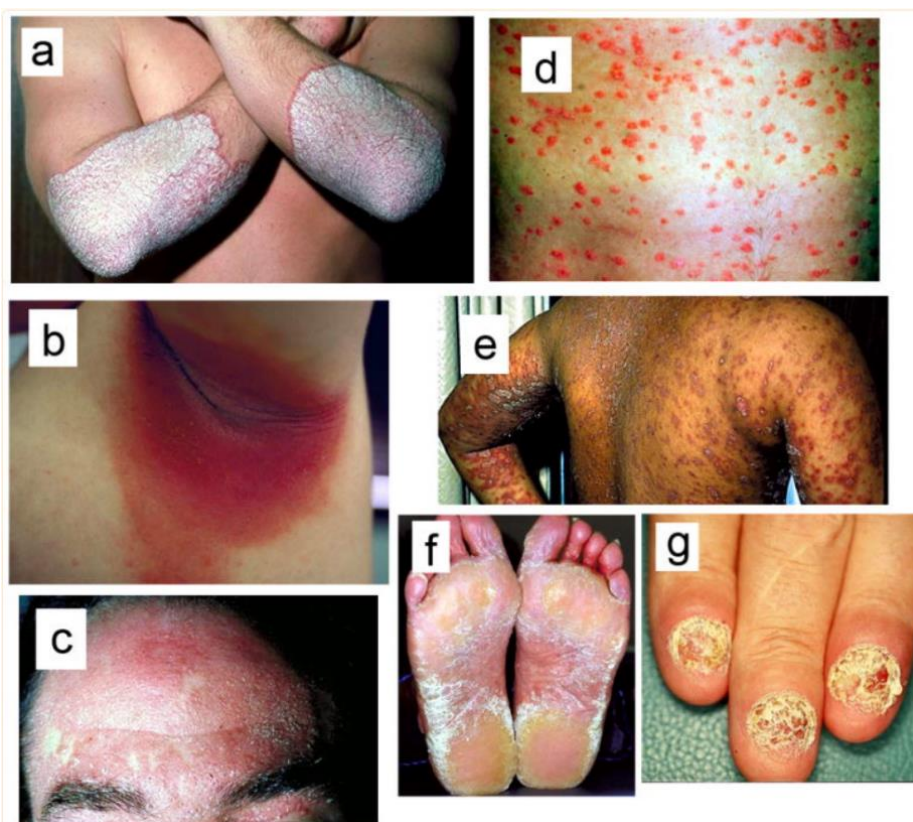
Správná léčba vyžaduje individuální přístup ke každému pacientovi. Je potřeba hydratovat pokožku a obnovit kožní bariéru. Často jsou vyžadovány teplé koupele s následnou aplikací hydratačního krému, který by měl být první volnou. Dále jsou používány lokální protizánětlivé látky a kortikosteroidy s různou účinností. Dalším krokem je identifikace a eliminace faktorů, které spouští atopickou dermatitidu – autoalergeny, infekce, potraviny a stres. Byly navrženy i alternativní strategie u pacientů s atopickou dermatitidou zahrnující cyklosporiny, perorální podávání vitamínu D a prebiotickou terapii (Leung, 2013).



Obrázek 7: Dítě s atopickou dermatitidou (Stanley, 2012)

6.3 Psoriáza

Jedná se o kožní chronické zánětlivé onemocnění s neznámou etiologií, které postihuje přibližně 2 % celosvětové populace (obr. 8). Za spouštěcí faktory se považují: genetická predispozice, narušení kožní bariéry a imunitní dysfunkce. Existuje několik podtypů, ale nejběžnější variantou, která postihuje 85-90 % pacientů, je lupénka (*psoriasis vulgaris*). Toto onemocnění způsobuje psychické a fyzické potíže pacientů. Mezi komorbidity řadíme kardiovaskulární onemocnění, obezitu, diabetes mellitus, psoriatickou artritidu a další (Griffiths and Barker, 2007; Parisi *et al.*, 2013; Raychaudhuri *et al.*, 2014).



Obrázek 8: Různé formy psoriázy (Roberson and Bowcock, 2010)

6.3.1 Mikrobiom

V posledních letech byla prokázána dysbióza kožního mikrobiomu u pacientů s psoriázou. Ze studie autorů Fyhrquista *et al.* (2019) bylo zjištěno snížení početnosti bakterií *Cutibacterium*, *Burkholderia* spp. a *Lactobacillus*. Naopak byl zaznamenán nárůst bakterií *Corynebacterium kroppenstedtii*, *Corynebacterium simulans*, *Neisseria* spp. a *Finegoldia* spp., kdy rod *Corynebacterium* byl obzvláště zvýšeně zastoupen u více

zanícených lézí. *Corynebacterium* může mít vliv na dráhu interferonů, a tak způsobuje dysbiózu a rozvoj psoriatických lézí. Při škrábání těchto lézí, jsou některé bakterie zavlečeny až v dermis. Zde se snadno setkají s imunitními buňkami a vzniká zánět. Další mikroorganismy, u kterých byl prokázán podíl na rozvoji psoriázy, jsou *Candida albicans* a *Streptococcus pyogenes* (Olejniczak-Staruch *et al.*, 2021; Quan *et al.*, 2020).

Dysbióza se u tohoto onemocnění netýká jen kůže ale i střeva. U psoriázy jsou změny střevního mikrobiomu podobné mikrobiomu u pacientů se zánětlivým onemocněním střev. Charakteristickým znakem je zvýšené zastoupení kmenů *Actinobacterium* a *Firmicutes*, které jsou známkou narušené střevní bariéry (Olejniczak-Staruch *et al.*, 2021; Scher *et al.*, 2015).

6.3.2 Imunita

Imunitní reakce je zprostředkována Th1 a Th17 pomocnými buňkami, které produkují cytokiny – IL-1, tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), interferon gama (INF γ), IL-17, IL-20 a IL-22. Cytokiny produkované T-lymfocyty působí na buňky epidermis a dermis. Jejich účinkem dochází ke změně genové exprese a zranění keratinocytů. Dochází k hyperproliferaci bazální vrstvy, která tvoří výběžky do dermis. Keratinocyty prostupují rychle na povrch (6-8 dní) a mohou si ponechávat jádra i ve stratum corneum. Navíc produkují také řadu proteinů, které působí chemotakticky na leukocyty. Kvůli sníženému počtu regulačních T-lymfocytů nedochází k dostatečné modulaci imunitní odpovědi (Mee *et al.*, 2007; Roberson and Bowcock, 2010; Sugiyama *et al.*, 2004).

6.3.3 Léčba

Psoriáza i psoriatická artritida jsou závažná onemocnění, na která neexistuje lék a je potřeba sofistikovaná léčba. Erytematózní a šupinaté léze se vyskytují především na kolenou, loktech, temeni a genitálu (obr. 9). Lokální léčba se používá u všech pacientů bez ohledu na závažnost onemocnění. Používají se lokální kortikoidy jako klobetasol-propionát a betamethason-dipropionát. Další možností léčby je fototerapie, systémová a imunobiologická léčba (Arnone *et al.*, 2019; Roberson and Bowcock, 2010).



Obrázek 9: Chronická ložiska psoriázy (Lee et al., 2021)

6.4 Seboroická dermatitida

Seboroická dermatitida je kožní chronické zánětlivé onemocnění postihující oblasti bohaté na mazové žlázy, jako je obličej, hrudník a pokožka hlavy (obr. 10). Výskyt seboroické dermatitidy je u 1-5 % celosvětové populace. Onemocnění má různé formy od mírné po těžkou, která je charakterizovaná nažloutlými mastnými šupinami a erytematózním plakem (Borda and Wikramanayake, 2015; Widaty *et al.*, 2019).



Obrázek 10: Seboroická dermatitida v nasolabiálních záhybech (Gaitanis et al., 2012)

6.4.1 Patogeneze

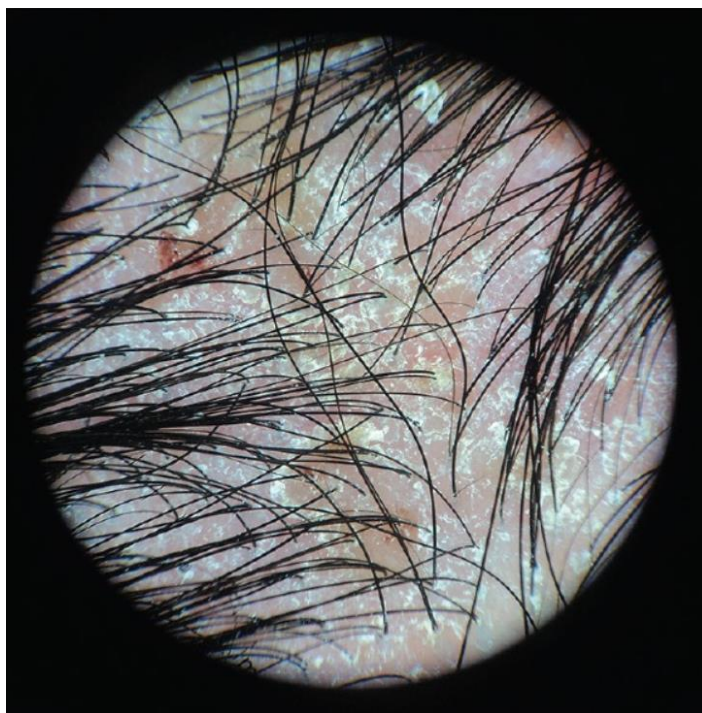
Dle současných poznatků je seboroická dermatitida důsledkem nespecifické imunitní odpovědi na přítomnost kvasinky *Malassezia* (*M.*). Byl prokázán nárůst zánětlivých mediátorů, jako IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF α a IFN γ , v epidermis nemocné kůže a kolem folikulů. Kvasinky mají schopnost ovlivnit imunitní reakci, závisí však na daném druhu, fázi růstu a jejich životaschopnosti. Dva běžně izolované druhy *M. globosa* a *M. restricta* vykazují odlišnou produkci prozánětlivých cytokinů z buněk epidermis. *M. globosa* stimuluje více produkci prozánětlivých cytokinů než *M. restricta*. Zvýšená produkce fosfolipázy po stimulaci β -endorfinem je dalším faktorem virulence kvasinek. Tento nálezn byl však prokázán pouze u patogenních *M. pachydermatis*. V patogenезi se zapojují i další faktory, jako emoční stres, imunitní dysfunkce a neurogenní faktory. UV záření, vlhko, teplo a pot zhoršují symptomy, UV zejména svědění pokožky. Etiologie a patogenезe nejsou u tohoto onemocnění v současné době ještě příliš známy (Gaitanis *et al.*, 2012).

6.4.2 Léčba

Léčba by měla být cílená na normalizaci kožních struktur a jejich funkce. V západních zemích jsou studována a používána antimykotika a protizánětlivé léky. Obecné pokyny pro léčbu zatím chybí. Jedna dánská studie však na základě důkazů doporučuje azolová antimykotika jako léčbu první volby. Rozhodující pro formu léčby je místo postižení a závažnost onemocnění. Pacienty se syndromem získaného deficitu imunity (AIDS) patří mezi vysoce rizikovou populaci. Forma bývá závažnější a účinnější vůči léčbě. Seboroická dermatitida se také často vyskytuje u pacientů s neurologickými poruchami, jako je Parkinsonova choroba (Gaitanis *et al.*, 2012; Hald *et al.*, 2015; Cheong *et al.*, 2016).

6.4.3 Seborea - pokožka hlavy

Seboroická dermatitida často postihuje pokožku hlavy – lupy (obr. 11). Prevalence tohoto onemocnění se pohybuje kolem 50 % a postihuje častěji muže. Nejčastěji izolované druhy kvasinek v pokožce hlavy jsou *M. globosa* a *M. restricta*. Z bakteriálních zástupců se jedná o *C. acnes* a *S. epidermidis*. Dle výzkumu je s lupy spojován zvýšený výskyt *M. restricta* a *S. epidermidis*. Kvasinky uvolňují lipázu, která rozkládá TAG na dráždivé mastné kyseliny, které způsobí hyperproliferaci a šupinatění (Clavaud *et al.*, 2013; Gemmer *et al.*, 2002; Xu *et al.*, 2007).



Obrázek 11: Středně těžká seboreická dermatitida (Widaty *et al.*, 2019)

6.5 Rosacea

Rosacea neboli růžovka je chronické onemocnění kůže charakterizované červenými skvrnami v obličeji. Etiologie a patofyziologie nejsou dosud zcela objasněny. Byl však zaznamenán vliv genetických a enviromentálních faktorů, které mohou vyvolat či zhoršit průběh onemocnění. Existují 4 klinické podtypy: erytematotelangiectatická, fymatózní, papulopustulární a oční růžovka. Často dochází k přechodům nebo kombinaci mezi jednotlivými podtypy a jejich léčba se liší. Celosvětová prevalence onemocnění se pohybuje kolem 5 % a postihuje stejnou mírou muže i ženy (Gallo *et al.*, 2018; Mikkelsen *et al.*, 2016; Tan and Berg *et al.*, 2013; Wilkin *et al.*, 2002).

6.5.1 Symptomy a vliv faktorů

Vznikají typicky v centrální části obličeje. Mezi celkové projevy patří zrudnutí, přechodný nebo přetrvávající erytém, papuly, fymata, pustuly, otok a teleangiectázie (obr. 12). Pacienti často pociťují bodavou nebo pálivou bolest, nejedná se o svědění. Některé příznaky se objevují v závislosti na věku či pohlaví. Například rhinophyma (červené zduření nosu) se typicky vyskytuje převážně u mužů. Erytém nebo návaly horka jsou často prvním příznakem v mladším věku. Za diagnostické příznaky jsou považovány fymatózní změny a přetrvávající erytém. Oční forma růžovky se vyznačuje pocitem

cizího tělesa v oku, suchostí, rozmazaným viděním až zánětlivou keratitidou. Tato forma se nejčastěji vyskytuje současně s některou z kožních forem. Na oku mohou být krusty, tečkovité eroze epitelu, vředy rohovky atd. U těchto pacientů se také běžně vyskytuje konjunktivitida (Buddenkotte and Steinhoff, 2018; Mikkelsen *et al.*, 2016).

Řada endogenních i exogenních faktorů zhoršuje nebo iniciuje růžovku. Mezi spouštěče patří stres, konzumace alkoholu, teplo nebo chlad, UV záření, potrava kořeněná a nevhodná kosmetika obsahující formaldehyd. Některé symptomy jsou pak typické pro určitý spouštěč. Dalším faktorem, který má vliv na průběh, je přítomnost roztočů. Infestace roztočů *Demodex* (obr. 13) byla zaznamenána u některých pacientů s růžovkou a jejich eradikace zmírnila symptomy. Předpokládá se, že v důsledku snížené produkce prozánětlivých cytokinů, protože *Demodex* vyvolává neutrofilní a granulomatózní zánět. Tento nález je však někdy zpochybňován. Další patogen, u kterého se předpokládá podíl na patofyziologii, je *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) (Buddenkotte and Steinhoff, 2018; Casas *et al.*, 2012; Mikkelsen *et al.*, 2016).



Obrázek 12: Rosacea (Mikkelsen *et al.*, 2016)

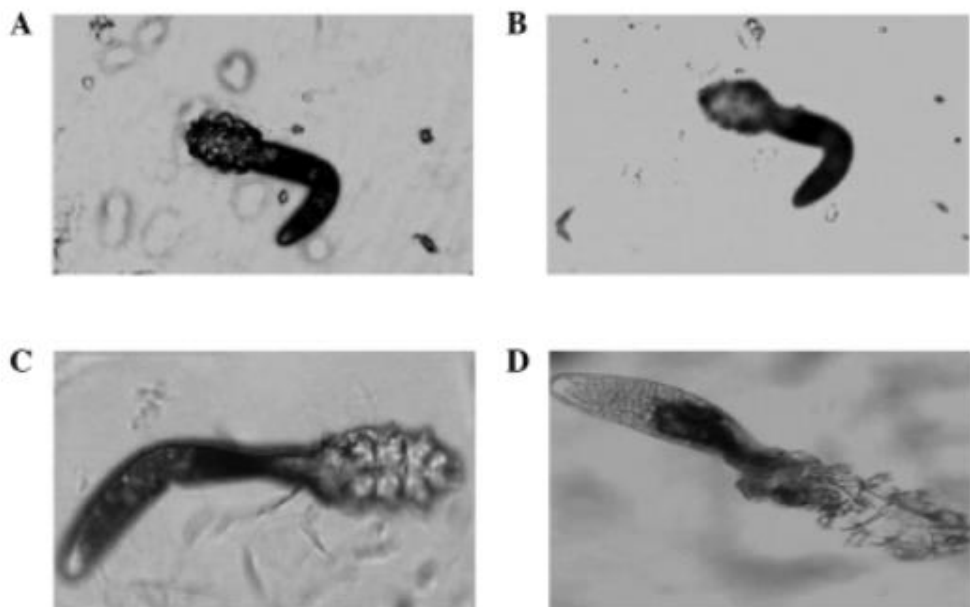
(A) erytematotelangiectatická růžovka; (B) papulopustulární růžovka; (C) rhinophyma (fymatózní růžovka); (D) oční růžovka.

6.5.2 Imunita

Jak adaptivní, tak vrozená imunita mohou hrát roli v patofyziologii růžovky. Produkty mikrobů jsou rozpoznány TLRs a spouští imunitní mechanismy. Aktivace receptorů vede k produkci katelicidinu, který je zástupce ze skupiny AMP. Dochází tak k jeho nadměrné expresi. Pilosebaceózní infiltrát je složen z T-lymfocytů (TH1, TH17), makrofágy a žírné buňky jsou silně zastoupeny v erytému a papulách. Dochází k expresi $TNF\alpha$, $IFN\gamma$. Dále byly nalezeny IL-22, IL-6 a IL-20. Tyto imunohistochemické nálezy jsou potvrzeny analýzou transkriptomu. Vzhledem k těmto nálezům se zkoumá vliv zastoupení mikroorganismů v místě lézí růžovky (Buddenkotte and Steinhoff, 2018).

6.5.3 Léčba

Spočívá především ve vyhýbání se spouštěcím faktorům. Doporučuje se používání opalovacích krémů s ochranným faktorem alespoň 30+. U pacientů s erytémem jsou v současnosti schváleny brimonidin a oxymetazolin hydrochlorid 1% krém. Další možností je laserová terapie např. u teleangiektázie. Papuly a pustuly jsou lokálně léčeny metronidazolem (1 %) nebo kyselinou azelaovou. Dobré výsledky byly hlášeny při léčbě erytromycinem. U fymat mají účinek tetracykliny a laser (Buddenkotte and Steinhoff, 2018; Mikkelsen *et al.*, 2016).



Obrázek 13: *Demodex folliculorum* (Liu *et al.*, 2015)

6.6 Pityriasis versicolor

Pityriasis versicolor je onemocnění též známé jako tinea versicolor. Jedná se o jedno z nejběžnějších plísňových onemocnění, zejména v tropech. Původcem je plíseň *Malassezia*, která způsobuje chronické kožní infekce stratum corneum. Léčba pityriasis versicolor je obtížná. Často dochází k relapsu vzhledem k přítomnosti tohoto rodu v běžné kožní mikroflóře. Mezi vyvolávající faktory řadíme vlhkost, vysoké teploty, familiární náchylnost a imunosupresi. Tyto vlivy způsobí přechod kvasinky ve svou myceliální formu (Gupta and Foley, 2015; Park *et al.*, 2012).

Na kůži jsou patrné kulaté ohraničené makuly hlavně v místech s vysokou hustotou mazových žláz, jako jsou paže, krk nebo trup. Dále se mohou objevit v oblasti třísel, stehů a genitálií. Svědění v postižených oblastech bývá velmi mírné. Makuly mohou být mírně erytematózní. Léze jsou hyperpigmentované u osob se světlejším typem kůže, a naopak hypopigmentované na tmavší kůži (obr. 14). Změněná pigmentace kůže může přetrvávat po léčbě. Mechanismus vzniku těchto skvrn spočívá v produkci lipázy kvasinkami, která štěpí mastné kyseliny na různé metabolity např. kyselina azalaová. Tyto metabolity blokují přechod tyrosinu na melanin a následkem vznikají hypopigmentované skvrny. V elektronovém mikroskopu byly pozorovány abnormálně velké melanosomy v hyperpigmentovaných lézích, a naopak malé či normální melanosomy u hypopigmentovaných lézí. U pacientů s pityriasis versicolor je oproti zdravým jedincům vyšší vylučování kožního mazu a jsou zvýšené hodnoty TEWL. Tyto podmínky podporují růst kvasinek (Mellen *et al.*, 2009; Park *et al.*, 2012; Saunte *et al.*, 2020).

6.6.1 Kvasinky

Malassezia patří do kmene *Basidiomycota* a v současnosti je známo 18 druhů. Lipofilní kvasinka byla poprvé identifikována před více než 150 lety. Kvasinky interagují téměř se všemi složkami epidermis, jako jsou Langerhansovy buňky, melanocyty a keratinocyty. Pomocí chemických mediátorů mohou interagovat s imunitním systémem hostitele. Za normálních okolností je *Malassezia* tolerována. Všechny druhy kromě *M. pachydermatis* jsou závislé na exogenních lipidech v důsledku chybění genů pro syntézu mastných kyselin. Nejrozšířenějším druhem v Evropě je *M. sympodialis*, kdežto v Asii druhy *M. stricta* a *M. globosa*. Onemocnění způsobená druhy *Malassezia* se obvykle léčí antifungální terapií. Přidružené kožní záněty jsou ošetřeny protizánětlivou

léčbou. U většiny případů pityriasis versicolor jsou přítomny hyfy v lézích. Důvod jejich přítomnosti není doposud znám. V lézích u pityriasis versicolor byly identifikovány hlavně druhy *M. globosa* a také *M. sympodialis* a *M. furfur*. Přítomnost *M. japonica* není běžná, bývá však často identifikována u opakujících se infekcí, které reagují hůř na léčbu (Saunte *et al.*, 2020; Sankaranarayanan, *et al.*, 2020).



Obrázek 14: Pityriasis versicolor (Saunte *et al.*, 2020)

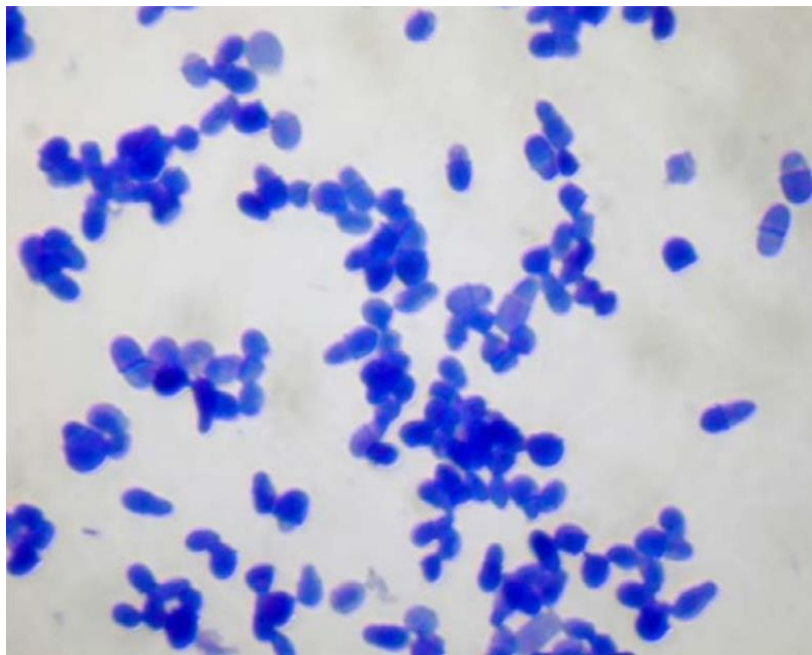
(A) Hyperpigmentované makuly; (B) Hypopigmentované makuly na zádech.

6.6.2 Léčba

Lokální léčba zahrnuje krémy a pleťové vody, které lze dělit na specifické a nespecifické. Nespecifická léčba nepůsobí proti kvasinkám, ale odstraňuje infikovanou tkáň. Účinné jsou sulfidy selenu, pyrithion zinečnatý a Whitfieldova mast. Mezi léky s fungistatickou aktivitou patří bifonazol a mikonazol. Aktuálně zkoumaná antimykotika jsou ketokonazol (širokospektré antimykotikum) a terbinafin. Terbinafin vykazuje fungicidní účinek prostřednictvím inhibice skvalenepoxidázy. Blokuje tak syntézu sterolů a způsobuje dezintegraci membrány hub. Perorální léčba je účinná, ale často spojena se závažnými nežádoucími účinky. Proto se k ní přistupuje pouze u těžkých nebo odolných infekcích. Mezi používané medikamenty patří itraconazol, flukonazol, pramikonazol (Gupta and Foley, 2015).

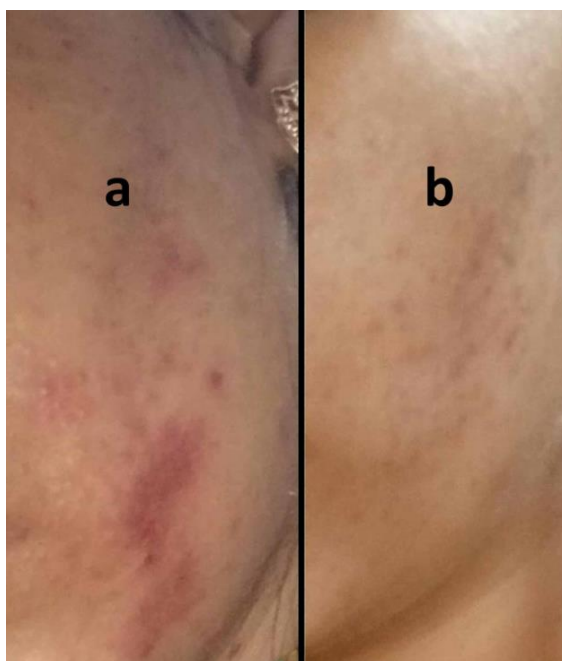
6.7 Folikulitida

Folikulitida (zánět vlasového folikulu) je dalším zánětlivé onemocněním způsobeným kvasinkami *Malassezia* (obr. 15). Postihuje především imunosupresované pacienty v důsledku např. HIV, diabetes mellitus, užívání širokospektrých antibiotik či výskytu malignit. Onemocnění je opět častější v tropických oblastech kvůli vlhkosti a vysokým teplotám. Nejrozšířenější druhy izolovanými v rámci tohoto onemocnění z vlasového folikulu jsou *M. globosa*, *M. stricta* a *M. sympodialis* (Saunte *et al.*, 2020).



Obrázek 15: *Malassezia* spp. v mikroskopu po barvení methylenovou modří
(Glatz *et al.*, 2015)

Onemocnění se projevuje erytematózními papulami nebo papulopustulami v oblasti hrudníku, zad a obličeje (obr. 16). Svědění lézí je přítomné u 80 % případů. Bývá přidruženým onemocněním u seboroické dermatitidy nebo pityriasis versicolor. Často bývá chybně diagnostikována jako akné nebo zaměněna za bakteriální folikulitidu. Seškrábnutím kůže jsou pak pozorovány přímou mikroskopií unipolární pučící kvasinky. Hyfy jsou přítomny zřídka. Vyšetřením lézí pomocí Woodovy lampy dochází ke žlutozelené fluorescenci, která naznačuje plísňovou infekci. Woodova lampa je vybavena UV zářivkou, která je zdrojem UVA (365 nm). Používá se k diagnostice kožních onemocnění zvířat i lidí (Malgotra and Singh, 2021; Saunte *et al.*, 2020).



Obrázek 16: Folikulitida *Malassezia* (Malgotra and Singh, 2021)

(A) Erytém s pocitem pálení po aplikaci klindamycinu-tretinoinu a příjmu perorálních antibiotik (diagnostikováno jako akné); (B) Léze po podání perorálních antimykotik.

6.7.1 Léčba

Při podávání systémového intrakonazolu po dobu 1-4 týdnů bylo dosaženo 69- 100 % léčebného klinického efektu a u flukonazolu za stejných podmínek bylo dosaženo 80 %. Oba léky byly podávány v dávkách 100-200 mg denně. Mezi účinné povrchové krémy zahrnujeme masti s azoly, sulfidy selenu a propylenglykolu. Systémová léčba je považována za účinnější. Pro zabránění recidivě jsou navržena preventivní opatření v podobě delšího podávání lokálních či systémových antimykotik. Alternativní léčbou je fotodynamická terapie (Saunte *et al.*, 2020).

ZÁVĚR

Kůže je místem styku našeho organismu s okolím. Má mnoho funkcí a jejich správný chod je nezbytný pro udržení homeostázy. S prvními mikroorganismy se setkáváme již během porodu a dochází k osídlení našeho těla. Během prvních let života se mění zastoupení mikroorganismů, časem však dojde k jeho ustálení. Jak a kdy se tato proměnlivost ustálí je ovlivňováno několika faktory, jako UV, chemickými látkami, léky či enviromentálními faktory. Mikroorganismy, které se přirozeně vyskytují na povrchu těla jsou: bakterie, viry, roztoči a plísňe. Dohromady toto společenství nazýváme mikrobiom kůže. S rozvojem genetických metod bylo detekováno 12 bakteriálních kmenů, kde nejpočetnější jsou: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* a *Bacteroidales*. Z kvasinek je nejhojněji zastoupen rod *Malassezia* a z roztočů rod *Demodex*.

Na těle rozlišujeme 3 mikroprostředí: suchá, vlhká a mazová. Procentuální zastoupení jednotlivých mikroorganismů se v těchto mikroprostředích topologicky liší. Organismy, které se vyskytují v našem těle lze řadit mezi komenzální, oportunně patogenní nebo patogenní. Naš imunitní systém je schopen mikroorganismy rozpoznat a příslušně na ně reagovat. Proto hraje i imunitní systém člověka velkou roli v řadě onemocnění. Pokud dojde k narušení rovnováhy, mezi hostitelem a mikroorganismem, mluvíme o dysbióze. Během života může docházet k narušením této homeostázy s následným propuknutím příslušné choroby. Mezi kožní onemocnění patří např. pityriasis versicolor, atopická dermatitida, akné, růžovka nebo seboroická dermatitida. Jejich léčba je často úspěšná, ale s vysokými procenty recidivy. Časem by, vzhledem k stoupající rezistenci na antibiotika, mohla být problémem i léčba. Proto je zkoumání mikrobiomu, jeho interakce s hostitelem či vlivy prostředí důležité sledovat. Naše kůže je obrazem toho, co se odehrává v našem organismu a většinu onemocnění si člověk způsobí sám špatnou životosprávou.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

AKAZA, N., AKAMATSU, H., NUMATA, S., YAMADA, S., YAGAMI, A., NAKATA, S., MATSUNAGA, K. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. *The Journal of Dermatology* [online]. 2016, 43(8), 906-911 [cit. 2022-05-01]. ISSN 03852407. Dostupné z: doi:10.1111/1346-8138.13245.

ARNONE, M., TAKAHASHI, M. D. F., DE CARVALHO, A. V. E., BERNARDO, W. M., BRESSAN, A. L., RAMOS, A. M. C., TERENA, A. C., SOUZA, C. da S., NUNES, D. H., DE BORTOLETTO, M. C. de C., OLIVEIRA, M. de F. S. P., NEFFÁ, J. M., FIERI, L. C., AZULAY-ABULAFIA, L., FELIX, P. A. O., MAGALHAES, R. F., ROMITI, R., JAIME, T. J. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2019, 94(2 suppl 1), 76-107 [cit. 2022-05-15]. ISSN 1806-4841. Dostupné z: doi:10.1590/abd1806-4841.2019940211.

BORDA, L. J., WIKRAMANAYAKE, T. C. Seborrheic dermatitis and dandruff: A comprehensive review. *Journal of Clinical and Investigative Dermatology* [online]. 2015, 3(2) [cit. 2022-05-16]. ISSN 23731044. Dostupné z: doi:10.13188/2373-1044.1000019.

BUDDENKOTTE, J., STEINHOFF, M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Research* [online]. 2018, 2018(7), 1-10 [cit. 2022-06-01]. ISSN 2046-1402. Dostupné z: doi:10.12688/f1000research.16537.1.

CAPONE, K. A., DOWD, S. E., STAMATAS, G. N., NIKOLOVSKI, J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2011, 131(10), 2026-2032 [cit. 2022-04-13]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1038/jid.2011.168.

CASAS, CH., PAUL, C., LAHFA, M., LIVIDEANU, B., LEJEUNE, O., ALVAREZ-GEORGES, S., SAINT-MARTOTY, CH., DEGOUY, A., MENGEAUD, V., GINISTY, H., DURBISE, E., SCHMITT, A. M., REDOULÉS, D. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Experimental Dermatology* [online]. 2012, 21(12), 906-910 [cit. 2022-06-01]. ISSN 09066705. Dostupné z: doi:10.1111/exd.12030.

CLAVAUD, C., JOURDAIN, R., BAR-HEN, A., BAR-HEN, A., TICHIT, M., BOUCHIER, CH., POURADIER, F., EL RAWADI, CH., GUILLOT, J., MÉNARD-SZCZEBARA, F., BRETON, L., LATGÉ, J.-P., MOUYNA, I., CHATURVEDI, V. Dandruff is associated with disequilibrium in the proportion of the major bacterial and fungal populations colonizing the scalp. *PLoS ONE* [online]. 2013, 8(3) [cit. 2022-05-16]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0058203.

CONG, T.-X., HAO, D., WEN, X., LI, X.-H., HE, G., JIANG, X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of Dermatological Research* [online]. 2019, 311(5), 337-349 [cit. 2022-05-02]. ISSN 0340-3696. Dostupné z: doi:10.1007/s00403-019-01908-x.

CORDAIN, L., LINDEBERG, S., HURTADO, M., HILL, K., EATON, S. B., BRAND-MILLER, J. Acne vulgaris. *Archives of Dermatology* [online]. 2002, 138(12) [cit. 2022-04-27]. ISSN 0003-987X. Dostupné z: doi:10.1001/archderm.138.12.1584.

DAGNELIE, M.-A., CORVEC, S., KHAMMARI, A., DRÉNO, B. Bacterial extracellular vesicles: A new way to decipher host-microbiota communications in inflammatory dermatoses. *Experimental Dermatology* [online]. 2019, 29(1), 22-28 [cit. 2022-05-01]. ISSN 0906-6705. Dostupné z: doi:10.1111/exd.14050.

DAGNELIE, M.-A., CORVEC, S., SAINT-JEAN, M., NGUYEN, J.-M., KHAMMARI, A., DRÉNO, B. *Cutibacterium acnes* phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [online]. 2019, 33(12), 2340-2348 [cit. 2022-04-30]. ISSN 0926-9959. Dostupné z: doi:10.1111/jdv.15795.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G., COSTELLO, E. K., CONTRERAS, M., MAGRIS, M., HIDALGO, G., FIERER, N., KNIGHT, R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2010, 107(26), 11971-11975 [cit. 2022-04-04]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1002601107.

DRÉNO, B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [online]. 2017, 31, 8-12 [cit. 2022-04-30]. ISSN 09269959. Dostupné z: doi:10.1111/jdv.14374.

DRÉNO, B., ARAVIISKAIA, E., BERARDESCA, E., GONTIJO, G., SANCHEZ VIERA, M., XIANG, L.F., MARTIN, R., BIEBER, T. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [online]. 2016, 30(12), 2038-2047 [cit. 2022-04-03]. ISSN 09269959. Dostupné z: doi:10.1111/jdv.13965.

DRÉNO, B., DAGNELIE, M. A., KHAMMARI, A., CORVEC, S. The skin Microbiome: a new actor in inflammatory acne. *American Journal of Clinical Dermatology* [online]. 2020, 21(S1), 18-24 [cit. 2022-04-27]. ISSN 1175-0561. Dostupné z: doi:10.1007/s40257-020-00531-1.

FINDLEY, K., OH, J., YANG, J., CONLAN, S., DEMING, C., MEYER, J. A., SCHOENFELD, D., NOMICOS, E., PARK, M., KONG, H. H., SEGRE, J. A. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature* [online]. 2013, 498(7454), 367-370 [cit. 2022-04-27]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature12171.

FITZ-GIBBON, S., TOMIDA, S., CHIU, B.-H., NGUYEN, L., DU, CH., LIU, M., ELASHOFF, D., ERFE, M. C., LONCARIC, A., KIM, J., MODLIN, R. L., MILLER, J. F., SODERGREN, E., CRAFT, N., WEINSTOCK, G. M., LI, H. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2013, 133(9), 2152-2160 [cit. 2022-04-30]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1038/jid.2013.21.

FYHRQUIST, N., MUIRHEAD, G., PRAST-NIELSEN, S., JEANMOUGIN, M., OLAH, P., SKOOG, T., JULES-CLEMENT, G., FELD, M., BARRIENTOS-SOMARRIBAS, M., SINKKO, H., VAN DEN BOGAARD, E. H., ZEEUWEN, P. L. J. M., RIKKEN, G., SCHALKWIJK, J., NIEHUES, H., DÄUBENER, W., ELLER, S. K., ALEXANDER, H., PENNINO, D., SUOMELA, S., TESSAS, I., LYBECK, E., BARAN, A. M., DARBAN, H., GANGWAR, R. S., GERSTEL, U., JAHN, K., KARISOLA, P., YAN, L., HANSMANN, B., KATAYAMA, S., MELLER, S., BYLESJÖ, M., HUPÉ, P., LEVI-SCHAFFER, F., GRECO, D., RANKI, A., SCHRÖDER, J. M., BARKER, J., KERE, J., TSOKA, S., LAUERMA, A., SOUMELIS, V., NESTLE, F. O., HOMEY, B., ANDERSSON, B., ALENIUS, H. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nature Communications* [online]. 2019, 10(1) [cit. 2022-05-15]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-019-12253-y.

GAITANIS, G., MAGIATIS, P., HANTSCHKE, M., BASSUKAS, I. D., VELEGRAKI, A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2012, 25(1), 106-141 [cit. 2022-05-16]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.00021-11.

GAITANIS, G., TSIOURI, G., SPYRIDONOS, P., STEFOS, T., STAMATAS, G. N., VELEGRAKI, A., BASSUKAS, I. D. Variation of cultured skin microbiota in mothers and their infants during the first year postpartum. *Pediatric Dermatology* [online]. 2019, 36(4), 460-465 [cit. 2022-04-13]. ISSN 0736-8046. Dostupné z: doi:10.1111/pde.13829.

GALLO, R. L., GRANSTEIN, R. D., KANG, S., MANNIS, M., STEINHOFF, M., TAN, J., THIBOUTOT, D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the national rosacea society expert committee. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2018, 78(1), 148-155 [cit. 2022-06-01]. ISSN 01909622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2017.08.037.

GALLO, R. L., NAKATSUJI, T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2011, 131(10), 1974-1980 [cit. 2022-04-30]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1038/jid.2011.182.

GEMMER, Ch. M., DEANGELIS, Y. M., THEELEN, B., BOEKHOUT, T., DAWSON, T. L. Fast, Noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 2002, 40(9), 3350-3357 [cit. 2022-05-16]. ISSN 0095-1137. Dostupné z: doi:10.1128/JCM.40.9.3350-3357.2002.

GIOTI, A., NYSTEDT, B., LI, W., XU, J., ANDERSSON, A., AVERETTE, A. F., MÜNCH, K., WANG, X., KAPPAUF, C., KINGSBURY, J. M., KRAAK, B., WALKER, L. A., JOHANSSON, H. J., HOLM, T., LEHTIÖ, J., STAJICH, J. E., MIECZKOWSKI, P., KAHMANN, R., KENNEL, J. C., CARDENAS, M. E., LUNDEBERG, J., SAUNDERS, CH. W., BOEKHOUT, T., DAWSON, T. L., MUNRO, C. A., DE GROOT, P. W. J., BUTLER, G., HEITMAN, J., SCHEYNIUS, A., BERMAN, J. Genomic insights into the atopic eczema-associated skin commensal yeast *Malassezia sympodialis*. *MBio* [online]. 2013, 4(1), e00572-12 [cit. 2022-04-27]. ISSN 2161-2129. Dostupné z: doi:10.1128/mBio.00572-12.

GLATZ, M., BOSSHARD, P., HOETZENECKER, W. SCHMID-GRENDELMEIER, P. The role of *Malassezia* spp. in atopic dermatitis. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2015, 4(6), 1217-1228 [cit. 2022-06-02]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm4061217.

GRICE, E. A., KONG, H. H., CONLAN, S., DEMIN, C. B., DAVIS, J., YOUNG, A. C., BOUFFARD, G. G., BLAKESLEY, R. W., MURRAY, P. R., GREEN, E. D., TURNER, M. L., SEGRE, J. A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* [online]. 2009, 324(5931), 1190-1192 [cit. 2022-04-04]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1171700.

GRICE, E. A., SEGRE, J. A.. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* [online]. 2011, 9(4), 244-253 [cit. 2022-04-30]. ISSN 1740-1526. Dostupné z: doi:10.1038/nrmicro2537.

GRIFFITHS, Ch. EM, BARKER, J. NWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet* [online]. 2007, 370(9583), 263-271 [cit. 2022-05-15]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3.

GUPTA, A., FOLEY, K. Antifungal treatment for pityriasis versicolor. *Journal of Fungi* [online]. 2015, 1(1), 13-29 [cit. 2022-06-02]. ISSN 2309-608X. Dostupné z: doi:10.3390/jof1010013.

HALD, M., ARENDRUP, M., SVEJGAARD, E., LINDSKOV, R., FOGED, E., SAUNTE, D. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of *Malassezia*-related skin diseases. *Acta Dermato Venereologica* [online]. 2015, 95(1), 12-19 [cit. 2022-05-16]. ISSN 0001-5555. Dostupné z: doi:10.2340/00015555-1825.

HATA, T. R., GALLO, R. L. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* [online]. 2008, 27(2), 144-150 [cit. 2022-05-14]. ISSN 10855629. Dostupné z: doi:10.1016/j.sder.2008.04.002.

HAYDONT, V., BERNARD, B. A., FORTUNEL, N. O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mechanisms of Ageing and Development* [online]. 2019, 177, 150-156 [cit. 2022-04-01]. ISSN 00476374. Dostupné z: doi:10.1016/j.mad.2018.03.006.

- CHAMBERS, E. S., VUKMANOVIC-STEJIC, M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology* [online]. 2020, 160(2), 116-125 [cit. 2022-04-01]. ISSN 0019-2805. Dostupné z: doi:10.1111/imm.13152.
- CHEONG, W. K., YEUNG, Ch. K., TORSEKAR, R. G., SUH, D. H., UNGPAKORN, R., WIDATY, S., AZIZAN, N. Z., GABRIEL, M. T., TRAN, H. K., CHONG, W. S., SHIH, I-H., DALL'OGGIO, F., MICALI, G. Treatment of seborrhoeic dermatitis in Asia: A consensus guide. *Skin Appendage Disorders* [online]. 2016, 1(4), 187-196 [cit. 2022-05-16]. ISSN 2296-9195. Dostupné z: doi:10.1159/000444682.
- CHILLER, K., SELKIN, B. A., MURAKAWA, G. J. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* [online]. 2001, 6(3), 170-174 [cit. 2022-04-30]. ISSN 10870024. Dostupné z: doi:10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x.
- CHOI, E.-J., LEE, H. G., BAE, I.-H., KIM, W., PARK, J., LEE, T. R., CHO, E.-G. *Propionibacterium acnes*-Derived extracellular vesicles promote acne-like phenotypes in human epidermis. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2018, 138(6), 1371-1379 [cit. 2022-05-01]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jid.2018.01.007.
- CHRISTENSEN, G. J. M., SCHOLZ, CH. F. P., ENGHILD, J., ROHDE, H., KILIAN, M., THÜRMER, A., BRZUSZKIEWICZ, E., LOMHOLT, H. B., BRÜGGEMANN, H. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics* [online]. 2016, 17(1) [cit. 2022-05-01]. ISSN 1471-2164. Dostupné z: doi:10.1186/s12864-016-2489-5.
- CHU, D. M., MA, J., PRINCE, A. L., ANTONY, K. M., SEFEROVIC, M. D., AAGAARD, K. M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Medicine* [online]. 2017, 23(3), 314-326 [cit. 2022-04-04]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/nm.4272.
- KANG, D., SHI, B., ERFE, M. C., CRAFT, N., LI, H. Vitamin B 12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Science Translational Medicine* [online]. 2015, 7(293) [cit. 2022-05-01]. ISSN 1946-6234. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.aab2009.

KIM, J., KIM, B. E., LEUNG, D. Y. M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and Asthma Proceedings* [online]. 2019, 40(2), 84-92 [cit. 2022-05-15]. ISSN 1088-5412. Dostupné z: doi:10.2500/aap.2019.40.4202.

KOLARSICK, P. A. J., KOLARSICK, M. A., GOODWIN, C. Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* [online]. 2011, 3(4), 203-213 [cit. 2022-04-01]. ISSN 1945-760X. Dostupné z: doi:10.1097/JDN.0b013e3182274a98.

KONG, H. H., OH, J., DEMING, C., CONLAN, S., GRICE, E. A., BEATSON, M. A., NOMICOS, E., POLLEY, E. C., KOMAROW, H. D., MURRAY, P. R., TURNER, M. L., SEGRE, J. A. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research* [online]. 2012, 22(5), 850-859 [cit. 2022-05-14]. ISSN 1088-9051. Dostupné z: doi:10.1101/gr.131029.111.

KOSTIC, A. D., HOWITT, M. R., GARRETT, W. S. Exploring host–microbiota interactions in animal models and humans. *Genes & Development* [online]. 2013, 27(7), 701-718 [cit. 2022-04-30]. ISSN 0890-9369. Dostupné z: doi:10.1101/gad.212522.112.

KUO, I-H., YOSHIDA, T., DE BENEDETTO, A., BECK, L. A. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2013, 131(2), 266-278 [cit. 2022-05-14]. ISSN 00916749. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1563.

LACEY, N., NÍ RAGHALLAIGH, S., POWELL, F. C. Demodex mites – commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology* [online]. 2011, 222(2), 128-130 [cit. 2022-04-27]. ISSN 1421-9832. Dostupné z: doi:10.1159/000323009.

LAI, Y., COGEN, A. L., RADEK, K. A., PARK, H. J., MACLEOD, D. T., LEICHTLE, A., RYAN, A. F., DI MARDIO, A., GALLO, R. L. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2010, 130(9), 2211-2221 [cit. 2022-04-30]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1038/jid.2010.123.

LAI-CHEONG, J. E., MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine* [online]. 2017, 45(6), 347-351 [cit. 2022-04-01]. ISSN 13573039. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpmed.2017.03.004.

- LEE, R., LOBO, Y., SPELMAN, L. Development of dermatitis herpetiformis in chronic plaque psoriasis. *Case Reports in Dermatology* [online]. 2021, 13(1), 141-147 [cit. 2022-05-15]. ISSN 1662-6567. Dostupné z: doi:10.1159/000512870.
- LEHTIMÄKI, J., KARKMAN, A., LAATIKAINEN, T., PAALANEN, L., VON HERTZEN, L., HAAHTELA, T., HANSKI I., RUOKOLAINEN, L. Patterns in the skin microbiota differ in children and teenagers between rural and urban environments. *Scientific Reports* [online]. 2017, 7(1) [cit. 2022-04-27]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep45651.
- LEUNG, A. KC, BARANKIN, B., LAM, J. M., LEONG, K. F., HON, K. L. Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs in Context* [online]. 2021, 10, 1-18 [cit. 2022-05-14]. ISSN 17404398. Dostupné z: doi:10.7573/dic.2021-8-6.
- LEUNG, D. Y. M. New insights into atopic dermatitis: Role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergology International* [online]. 2013, 62(2), 151-161 [cit. 2022-05-14]. ISSN 13238930. Dostupné z: doi:10.2332/allergolint.13-RAI-0564.
- LIM, K.-H., STAUDT, L. M. Toll-like receptor signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [online]. 2013, 5(1), a011247-a011247 [cit. 2022-04-02]. ISSN 1943-0264. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a011247.
- LIU, J.-X., SUN Y.-H., LI, CH.-P. Volatile oils of Chinese crude medicines exhibit antiparasitic activity against human Demodex with no adverse effects in vivo. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. 2015, 9(4), 1304-1308 [cit. 2022-06-01]. ISSN 1792-0981. Dostupné z: doi:10.3892/etm.2015.2272.
- LUNA, P. C. Skin microbiome as years go by. *American Journal of Clinical Dermatology* [online]. 2020, 21(S1), 12-17 [cit. 2022-04-03]. ISSN 1175-0561. Dostupné z: doi:10.1007/s40257-020-00549-5.
- LYONS, J. J., MILNER, J. D., STONE, K. D. Atopic dermatitis in children. *Immunology and Allergy Clinics of North America* [online]. 2015, 35(1), 161-183 [cit. 2022-05-14]. ISSN 08898561. Dostupné z: doi:10.1016/j.iac.2014.09.008.
- MALGOTRA, V., SINGH, H. *Malassezia* (pityrosporum) folliculitis masquerading as recalcitrant acne. *Cureus* [online]. 2021, 2(vol. 13), e13534 [cit. 2022-06-05]. ISSN 2168-8184. Dostupné z: doi:10.7759/cureus.13534.

MATEJUK, A. Skin immunity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* [online]. 2018, 66(1), 45-54 [cit. 2022-04-02]. ISSN 0004-069X. Dostupné z: doi:10.1007/s00005-017-0477-3.

MATHES, S. H., RUFFNER, H., GRAF-HAUSNER, U. The use of skin models in drug development. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2014, 69-70, 81-102 [cit. 2022-04-01]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2013.12.006.

MAYSLICH, C., GRANGE, P. A., DUPIN, N. *Cutibacterium acnes* as an opportunistic pathogen: An update of its virulence-associated factors. *Microorganisms* [online]. 2021, 9(2), 1-21 [cit. 2022-06-10]. ISSN 2076-2607. Dostupné z: doi:10.3390/microorganisms9020303.

MCDOWELL, A., BARNARD, E., NAGY, I., GAO, A., TOMIDA, S., LI, H., EADY, A., COVE, J., NORD, C. E., PATRICK S., TSE, H. An expanded multilocus sequence typing scheme for *Propionibacterium acnes*: Investigation of ‘pathogenic’, ‘commensal’ and antibiotic resistant strains. *PLoS ONE* [online]. 2012, 7(7) [cit. 2022-05-01]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0041480.

MEE, J. B., JOHNSON, C. M., MORAR, N., BURSLEM F., GROVES, R. W. The psoriatic transcriptome closely resembles that induced by interleukin-1 in cultured keratinocytes. *The American Journal of Pathology* [online]. 2007, 171(1), 32-42 [cit. 2022-05-15]. ISSN 00029440. Dostupné z: doi:10.2353/ajpath.2007.061067.

MELLEN, L., VALLEE, J., FELDMAN, S. R., FLEISCHER, A. B. Treatment of pityriasis versicolor in the United States. *Journal of Dermatological Treatment* [online]. 2009, 15(3), 189-192 [cit. 2022-06-02]. ISSN 0954-6634. Dostupné z: doi:10.1080/09546630410032421.

MIKKELSEN, C. S., HOLMGREN, H. R., KJELLMAN, P., HEIDENHEIM, M., KARPPINEN, A., BJERRING, P., HULDT-NYSTRØM, T. Rosacea: a clinical review. *Dermatology Reports* [online]. 2016, 8(1), 1-5 [cit. 2022-06-01]. ISSN 2036-7406. Dostupné z: doi:10.4081/dr.2016.6387.

NAIK, S., BOULADOUX, N., WILHELM, CH., MOLLOY, M. J., SALCEDO, R., KASTENMULLER, W., DEMING, C., QUINONES, M., KOO, L., CONLAN, S., SPENCER, S., HALL, J. A., DZUTSEV, A., KONG, H., CAMPBELL, D. J., TRINCHIERI, G., SEGRE, J. A., BELKAID, Y. Compartmentalized control of skin

immunity by resident commensals. *Science* [online]. 2012, 337(6098), 1115-1119 [cit. 2022-04-30]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1225152.

OH, J., CONLAN, S., POLLEY, E. C., SEGRE, J.A., KONG, H. H. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Medicine* [online]. 2012, 4(10) [cit. 2022-04-27]. ISSN 1756-994X. Dostupné z: doi:10.1186/gm378.

OLEJNICZAK-STARUCH, I., CIAŻYŃSKA, M., SOBOLEWSKA-SZTYCHNY, D., NARBUTT, J., SKIBIŃSKA M., LESIAK, A. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2021, 22(8) [cit. 2022-05-15]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22083998.

PARISI, R., SYMMONS, D. P. M., GRIFFITHS, Ch. E. M., ASHCROFT, D. M. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2013, 133(2), 377-385 [cit. 2022-05-15]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1038/jid.2012.339.

PARK, H. J., LEE, Y. W., CHOE, Y. B., AHN, K. J. Skin characteristics in patients with pityriasis versicolor using non-invasive method, MPA5. *Annals of Dermatology* [online]. 2012, 24(4), 1218-1228 [cit. 2022-06-02]. ISSN 1013-9087. Dostupné z: doi:10.5021/ad.2012.24.4.444.

QUAN, CH., CHEN, X.-Y., LI, X., XUE, F., CHEN, L.-H., LIU, N., WANG, B., WANG, L.-Q., WANG, X.-P., YANG, H., ZHENG, J. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium*. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2020, 82(4), 955-961 [cit. 2022-05-15]. ISSN 01909622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2019.06.024.

RAYCHAUDHURI, S. K., MAVERAKIS, E., RAYCHAUDHURI, S. P. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity Reviews* [online]. 2014, 13(4-5), 490-495 [cit. 2022-05-15]. ISSN 15689972. Dostupné z: doi:10.1016/j.autrev.2014.01.008.

RICHMOND, J. M., HARRIS, J. E. Immunology and skin in health and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2014, 4(12), a015339-a015339 [cit. 2022-04-02]. ISSN 2157-1422. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a015339.

ROBERSON, E. D. O., BOWCOCK, A. M. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends in Genetics* [online]. 2010, 26(9), 415-423 [cit. 2022-05-15]. ISSN 01689525. Dostupné z: doi:10.1016/j.tig.2010.06.006.

SANKARANARAYANAN, S. R., IANIRI, G., COELHO, M. A., REZA, M. H., THIMMAPPA, B. C., GANGULY, P., VADNALA, R. N., SUN, S., SIDDHARTHAN, R., TELLGREN-ROTH, CH., DAWSON, T. L., HEITMAN, J., SANYAL, K. Loss of centromere function drives karyotype evolution in closely related *Malassezia* species. *ELife* [online]. 2020, 9(2), 1-33 [cit. 2022-06-19]. ISSN 2050-084X. Dostupné z: doi:10.7554/eLife.53944.

SAPER, D., CAPIRO, N., MA, R., LI, X. Management of *Propionibacterium acnes* infection after shoulder surgery. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* [online]. 2015, 8(1), 67-74 [cit. 2022-05-15]. ISSN 1935-973X. Dostupné z: doi:10.1007/s12178-014-9256-5.

SATOH, T., AKIRA, S., GORDON, S. Toll-like receptor signaling and its inducible proteins. *Microbiology Spectrum* [online]. 2016, 4(6) [cit. 2022-04-02]. ISSN 2165-0497. Dostupné z: doi:10.1128/microbiolspec.MCHD-0040-2016.

SAUNTE, D. M. L., GAITANIS, G., HAY, R. J. *Malassezia*-Associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [online]. 2020, 10(112), 1-11 [cit. 2022-06-02]. ISSN 2235-2988. Dostupné z: doi:10.3389/fcimb.2020.00112.

SCHALLER, M., LOEWENSTEIN, M., BORELLI, C., JACOB, K., VOGESER, M., BURGDORF, W. H. C., PLEWIG, G. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with *Propionibacterium acnes* and coproporphyrin III. *British Journal of Dermatology* [online]. 2005, 153(1), 66-71 [cit. 2022-05-01]. ISSN 0007-0963. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06530.x.

SCHER, J. U., UBEDA, C., ARTACHO, A., ATTUR, M., ISAAC, S., REDDY, S. M., MAROMN, S., NEIMANN, A., BRUSCA, S., PATEL, T., MANASSON, J., PAMER, E. G., LITTMAN, D. R., ABRAMSON, S. B. Decreased bacterial diversity Characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic srthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis & Rheumatology* [online]. 2015, 67(1), 128-139 [cit. 2022-05-15]. ISSN 23265191. Dostupné z: doi:10.1002/art.38892.

SCHOMMER, N. N., GALLO, R. L. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology* [online]. 2013, 21(12), 660-668 [cit. 2022-04-03]. ISSN 0966842X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tim.2013.10.001.

STANLEY, J. R. Synergy of understanding dermatologic disease and epidermal biology. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 2012, 122(2), 436-439 [cit. 2022-05-15]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI62237.

SUGIYAMA, H., GYULAI, R., TOICHI, E., GARACZI, E., SHIMADA, S., STEVENS, S. R., MCCORMICK, T. S., COOPER, K. D. Dysfunctional blood and target tissue CD4 + CD25 high regulatory T cells in psoriasis: Mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *The Journal of Immunology* [online]. 2004, 174(1), 164-173 [cit. 2022-05-15]. ISSN 0022-1767. Dostupné z: doi:10.4049/jimmunol.174.1.164.

TAN, J., BERG, M. Rosacea: current state of epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2013, 69(6), S27-S35 [cit. 2022-06-01]. ISSN 01909622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2013.04.043.

TOMIDA, S., NGUYEN, L., CHIU, B.-H., LIU, J., SODERGREN, E., WEINSTOCK, G. M., LI, H., BLASER, M. J. Pan-genome and comparative genome analyses of *Propionibacterium acnes* reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *MBio* [online]. 2013, 4(3), e00003-13 [cit. 2022-05-01]. ISSN 2161-2129. Dostupné z: doi:10.1128/mBio.00003-13.

TONČIĆ, R. J., KEZIĆ, S., HADŽAVDIĆ, S. L., MARINOVIĆ, B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clinics in Dermatology* [online]. 2018, 36(2), 109-115 [cit. 2022-04-01]. ISSN 0738081X. Dostupné z: doi:10.1016/j.clindermatol.2017.10.002.

WALSH, T. R., EFTHIMIOU, J., DRÉNO, B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 2016, 16(3), e23-e33 [cit. 2022-05-02]. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(15)00527-7.

WANG, Y., KUO, S., SHU, M., YU, J., HUANG, S., DAI, A., TWO, A., GALLO, R. L., HUANG, CH.-M. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Applied Microbiology and Biotechnology* [online]. 2014, 98(1), 411-424 [cit. 2022-05-01]. ISSN 0175-7598. Dostupné z: doi:10.1007/s00253-013-5394-8.

WICKETT, R. R., VISSCHER, M. O. Structure and function of the epidermal barrier. *American Journal of Infection Control* [online]. 2006, 34(10), S98-S110 [cit. 2022-04-01]. ISSN 01966553. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajic.2006.05.295.

WIDATY, S., PUSPONEGORO, E. HD, RAHMAYUNITA, G., ASTRININGRUM, R., ADINDA, M.A., OKTARINA, C., MIRANDA, E., AGUSTIN, T. Applicability of trichoscopy in scalp seborrheic dermatitis. *International Journal of Trichology* [online]. 2019, 11(2) [cit. 2022-05-16]. ISSN 0974-7753. Dostupné z: doi:10.4103/ijt.ijt_86_18.

WILKIN, J., DAHL, M., DETMAR, M., DRAKE, L., FEINSTEIN, A., ODOM, R., POWELL, F. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2002, 46(4), 584-587 [cit. 2022-06-01]. ISSN 01909622. Dostupné z: doi:10.1067/mjd.2002.120625.

XU, H., LI, H. Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* [online]. 2019, 20(3), 335-344 [cit. 2022-05-01]. ISSN 1175-0561. Dostupné z: doi:10.1007/s40257-018-00417-3.

XU, J., SAUNDERS, CH. W., HU, P., GRANT, R. A., BOEKHOUT, T., KURAMAE, E. E., KRONSTAD, J. W., DEANGELIS, Y. M., REEDER, N. L., JOHNSTONE, K. R., LELAND, M., FIENO, A. M., BEGLEY, W. M., SUN, Y., LACEY, M. P., CHAUDHARY, T., KEOUGH, T., CHU, L., SEARS, R., YUAN, B., DAWSON, T. L. Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2007, 104(47), 18730-18735 [cit. 2022-05-16]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0706756104.

YING, S., ZENG, D.-N., CHI, L., TAN, Y., GALZOTE C., CARDONA, C., LAX, S., GILBERT J., QUAN, Z.-X., BADGER, J. H. The influence of age and gender on skin-associated microbial communities in urban and rural human populations. *PLoS ONE* [online]. 2015, 10(10), 1-16 [cit. 2022-04-27]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0141842.

ZAENGLEIN, A. L., PATHY, A. L., SCHLOSSER, B. J., ALIKHAN, A., BALDWIN, H. E., BERSON, D. S., BOWE, W. P., GRABER, E. M., HARPER, J. C., KANG, S., KERI, J. E., LEYDEN, J. J., REYNOLDS, R. V., SILVERBERG, N. B., STEIN GOLD,

L. F., TOLLEFSON, M. M., WEISS, J. S., DOLAN, N. C., SAGAN, A. A., STERN, M., BOYER, K. M., BHUSHAN, R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2016, 74(5), 945-973.e33 [cit. 2022-05-02]. ISSN 01909622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037.

ZIEGLER, S. F. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2012, 130(4), 845-852 [cit. 2022-05-14]. ISSN 00916749. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaci.2012.07.010.