

EL MICROBIOMA DE LA PIEL: AVANCES Y PERSPECTIVAS

Data de aceite: 02/08/2023

Mario Eugenio Cancino Diaz

Departamento de inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México 11340, México.

Gabriel Betanzos Cabrera

Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca 42160, México.

Erika Teresa Quintana Cano

Departamento de microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México 11340, México.

Juan Carlos Cancino Diaz

Departamento de microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México 11340, México.

RESUMEN: La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano que interactúa con el medio externo y está comunicado con una gran cantidad de microorganismos. Estos microorganismos tienen funciones determinadas sobre la piel que ayudan a

mantener la homeostasis. El microbioma de la piel es diverso y el estudio de él es interesante para conocer las funciones que desempeña. En este capítulo se retoma los estudios relacionados con el microbioma de la piel, la distribución de los microorganismos en los diferentes sitios de la piel y su contribución del microbioma en las funciones de protección y activación del sistema inmune de la piel, así como también la disbiosis que se presentan en las diferentes enfermedades de la piel. A pesar de que el estudio del microbioma de la piel es complejo, existen avances significativos de la relación de los microorganismos con la piel.

PALABRAS-CLAVE: Piel, microbioma, terapia.

THE SKIN MICROBIOME: ADVANCES AND PERSPECTIVES

ABSTRACT: The skin is the largest organ of the human body that interacts with the external environment and communicates with many microorganisms. These microorganisms have specific functions in the skin that help maintain homeostasis. The skin microbiome is diverse, and its study is of interest to understand the functions

it performs. This chapter discusses studies related to the skin microbiome, the distribution of microorganisms in the different skin locations, their contribution to the microbiome in the protective functions and activation of the skin immune system, and the dysbioses that occur in several skin diseases. Although the study of the skin microbiome is complex, there are significant advances in the relationship of microorganisms with the skin.

KEYWORDS: Skin, microbiome, therapy.

LA PIEL

La piel es el órgano más extenso del cuerpo, proporciona una barrera hermética entre el ambiente externo e interno y que protege activamente del estrés causado por lesiones, invasión microbiana, irradiación ultravioleta (UV) y toxinas ambientales (Matejuk, 2018). La piel está conformada principalmente por la epidermis y la dermis. La epidermis es la capa más externa de la piel, es densa en células de queratinocitos que están diferenciados y estratificados. La diferenciación de estas células empieza desde la capa basal (la más interna de la epidermis) hasta el córneo (la más externa) pasando por el estrato espinoso, el granuloso y el lúcido (Nguyen y Soulika, 2019).

La dermis se encuentra debajo de la epidermis y está conectada a nivel de la membrana basal de la epidermis y consta de dos capas de tejido conectivo: la papilar y la reticular. La dermis papilar es la capa superior, más delgada, compuesta por tejido conectivo laxo que contacta con la epidermis y contienen capilares que facilitan el transporte de nutrientes. La dermis reticular es la capa más profunda, más gruesa, y consta de tejido conjuntivo denso de fibras de colágeno, contiene apéndices de la piel como folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas además de neuronas sensoriales y los vasos sanguíneos. Ambas capas albergan fibroblastos, miofibroblastos y células inmunes como macrófagos, linfocitos y mastocitos (Nguyen y Soulika, 2019).

LOS QUERATINOCITOS, MODULADOR DE LA INTERACCIÓN CON LOS MICROORGANISMOS

Los queratinocitos son las células que juegan un papel importante en el mantenimiento de las funciones mecánicas de la epidermis y en la regulación de los microorganismos, y contribuyen a la fisiopatología de los procesos infecciosos e inflamatorios. Los queratinocitos son productores de muchas moléculas para regular a los microorganismos presentes sobre la superficie de la piel como es el caso de los péptidos antimicrobianos (AMP), la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que incluyen receptores tipo Toll (TLR), la producción de citocinas como IL-17, IL-22, IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF α y quimiocinas como CXCL9, CXCL10, CXCL11 y CCL20; la expresión de estas moléculas permite a los queratinocitos comunicarse y cooperar con otros tipos de células durante la respuesta inmune (Matejuk, 2018).

Los microorganismos que habitan la piel están en contacto con los queratinocitos

de una manera directa o indirecta con una coexistencia pacífica entre ellos y una intercomunicación entre ambos. Una falta de tolerancia inmune hacia el microbioma de la piel podría llevar a un sobrecrecimiento microbiano o el establecimiento de bacterias patógenas. Los queratinocitos producen probablemente productos que pueden controlar el crecimiento microbiano, sin embargo, las bacterias de la piel pueden directamente actuar sobre los queratinocitos mediante la liberación de moléculas moduladoras de la inmunidad con propiedades de tolerancia o proinflamatorias.

MICROBIOMA DE LA PIEL

La piel humana es un órgano que posee una gran cantidad de microorganismos comensales y que incluyen a las bacterias, hongos, virus, y ácaros. Estos microorganismos utilizan los residuos de la piel como fuentes de mantenimiento nutricional y los microorganismos sobre la piel juegan un papel central en la homeostasis de la piel. La piel ocupa el segundo lugar por debajo del intestino en términos de densidad bacteriana, ya que la piel tiene una densidad aproximadamente de 10^4 a 10^6 bacteria por centímetro cuadrado y con respecto a los géneros microbianos se estima alrededor de 200.

El microbioma de la piel es complejo y actualmente no se conoce con detalle la función de ésta sobre la piel, sin embargo, algunas funciones claves son: el mantenimiento de la homeostasis de la piel, proveer nutrientes (síntesis de vitaminas y aminoácidos), inhibición de patógenos, entrenador del sistema inmune para diferenciar entre comensales y patógenos, y regulación de la diferenciación epidermal. Similar al intestino, la piel aborda comunidades microbianas que son dependientes de las distintas regiones espaciales o microambientes presentes en las diferentes partes del cuerpo humano, ya que la piel no es homogénea y tiene diferentes características. A pesar de estas múltiples características de la piel, la piel se ha agrupado dentro de tres categorías y esta clasificación está basado en la densidad de los folículos pilosos y las glándulas productoras de sudor. Las tres categorías más importantes de la piel son: el sebáceo, el húmedo y el microambiente seco. Dependiendo de estas tres categorías se ha estudiado el microbioma de la piel. Por otro lado, el microbioma de la piel puede ser afectado por una variedad de otros atributos o factores individuales, tales como la edad, raza, genética, clima y protectores de la piel (Costello et al., 2009); otros factores pueden ser las enfermedades de la piel que puede también alterar el microbioma.

Con respecto a la microbiota (bacterias) de la piel, se ha reportado varios ensayos y la mayoría de ellos, de forma general, se ha establecido que la piel está habitada entre 18 a 20 filos diferentes y entre estos existen 4 filos con mayor dominancia que son las actinobacterias (51.8%), firmicutes (24.4%), proteobacteria (16.5%) y bacteroidetes (6.3%) (Grice et al., 2009). Estos filos se distribuyen en toda la piel y son dependientes del microambiente de la piel o topografía de ella.

Con respecto a las tres categorías de microambientes se tiene que las especies de *Propionibacterium* y *Staphylococcus* son las predominantes en los sitios sebáceos. Las especies de *Corynebacteria* predominan en los sitios húmedos, aunque las especies de *Staphylococcus* también están presentes. Una población mixta de bacterias reside en los sitios secos de la piel, con una mayor prevalencia de beta-proteobacteria y Flavobacteriales (Figura 1A).

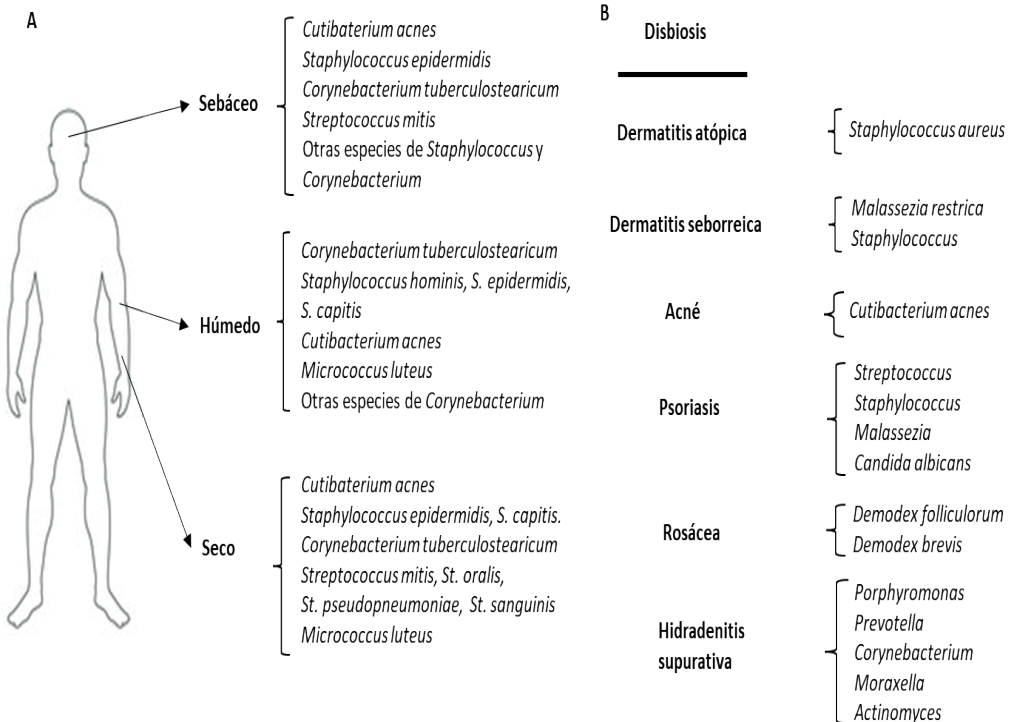


Figura 1. Microbioma de la piel del hombre. A) Diferentes microorganismos presentes en los sitios de la piel. B) Desbalance de la microbiota (disbiosis) y microorganismos más representativos de cada enfermedad de la piel.

Los sitios de la piel son microambientes establecidos y las características que presentan favorecen la permanencia de bacterias. En los sitios sebáceos del cuerpo, particularmente dentro del microambiente del folículo piloso, son sitios de la piel que muestran en al menos una especie dominante como es caso del género *Cutibacterium*, particularmente *Cutibacterium acnes* (Scholz y Kilian, 2016). Los sitios sebáceos (ejemplo, el torso, espalda y rostro) son altamente ácidos por la abundancia de ácidos grasos libres. Estas regiones son predominantemente habitadas por bacterias que pueden metabolizar o utilizar el sebo y tolerar el pH bajo, como es caso de *Cutibacterium* (Grice et al., 2009). Otras bacterias que habitan en estos sitios son los *Staphylococcus* como *S. aureus* y *S.*

epidermidis, que son tolerantes al pH ácido y que son productoras de lipasas para utilizar los substratos ricos en lípidos presentes en este sitio de la piel (Grice et al., 2009).

Los sitios húmedos (ejemplo, la fosa antecubital, la parte inguinal y la fosa poplíteica) son áreas con una temperatura más alta y húmeda y una con una variedad de folículos pilosos y glándulas sudoríparas. Dentro de la mayoría de las áreas húmedas, las especies de *Staphylococcus* y *Corynebacterium* son las más abundantes (Byrd et al., 2018). Los nichos húmedos proveen una variedad de nutrientes, tales como sales, esteroides, ésteres y lípidos, el cual los *Staphylococcus* y *Corynebacterium* pueden crecer en estas condiciones (Byrd et al., 2018). Aunque la microbiota de sitios húmedos de la piel permanece relativamente estable, cambios en la diversidad puede ser observada entre individuos.

Con respecto a los sitios secos (ejemplo, las palmas y los antebrazos) tienen una diversidad más amplia de microorganismos, con una población mezclada de especies de los géneros de *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Streptococcus* principalmente (Byrd et al., 2018). Por otro lado, las especies de *Staphylococcus* comensales son altamente abundantes por todos los sitios de la piel debido a la diversidad de este género y entre ellos están *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus* y *S. warneri* (Byrd et al., 2018).

La piel humana también tiene otros componentes microbianos como son los hongos, en este sentido hay una diversidad de hongos en la piel. Los hongos que están presentes en la piel con mayor abundancia son las especies del género *Malassezia*, particularmente *M. restricta*, *M. globosa* y *M. sympodialis*, y estos hongos particularmente están en los sitios sebáceos (Byrd et al., 2018). Las especies de *Candida*, que incluyen a *C. albicans* y *C. auris*, son patógenos oportunistas que frecuentemente colonizan la piel.

En el caso del microbioma viral algunos bacteriofagos son miembros significantes del ecosistema microbiano de la piel. Fagos que infectan a *Cutibacterium* y *Staphylococcus* son encontrados y conservados en los individuos. Los virus eucariotas como son el papilomavirus humano y poliomavirus (incluyen a “Merkel cell polyomaviruses” que está asociado con el cáncer de piel) están presentes en la piel (Byrd et al., 2018).

Con respecto a los ácaros, los artrópodos microscópicos del género *Demodex* son una parte común del microbioma de la piel comensal (Daou et al., 2021). Estos ácaros prefieren sitios sebáceos de la piel ya que su principal fuente de alimento es el sebo y son encontrados en el rostro y en el cuero cabelludo, con una abundancia mayor en la unidad pilosebácea. Dos especies de *Demodex* han sido identificados que son *D. follicularum* y *D. brevis*, que se han asociado con la enfermedad de rosácea (Daou et al., 2021).

EL MICROBIOMA Y LA EDAD

La microbiota se modifica con respecto a la edad de un individuo, en el caso de los recién nacidos hay una homogeneidad de las especies de microorganismos entre

las diferentes regiones del cuerpo, sin embargo cambios en sitio específico comienzan a ocurrir dentro de tres meses de edad, con una estabilidad de la diversidad microbiana hasta el primer año de vida (Chu et al., 2017). La diversidad del microbioma de la piel se adapta a través de la infancia y de la adolescencia. Estos cambios del microbioma están más relacionados con el cambio del microambiente de los diferentes sitios de la piel principalmente durante la maduración sexual (Park et al., 2022). Por ejemplo, ambos *C. acnes* y *S. epidermidis* se incrementan de una manera sitio específico conforme la madurez sexual en hombres y mujeres se alcanza. Además, ciertas cepas de *C. acnes* producen porfirina, el cual puede causar inflamación de la piel y contribuir al desarrollo del acné vulgaris.

En los adultos, la microbiota de la piel permanece relativamente estable, pero es altamente dependiente de la topografía de la piel. La piel adulta despliega más altos niveles de *Cutibacterium* y *Corynebacterium*, mientras que los jóvenes muestran una dominancia de gammaproteobacteria y Streptococcaceae en sitios múltiples. Estos cambios en la composición microbiana coinciden con los cambios físicos en la piel desde los infantes hasta la adultez (Giusti et al., 2001).

BENEFICIOS DEL MICROBIOMA PARA LA PIEL

La mayoría de los estudios sobre el beneficio del microbioma hacia la piel ha sido con la bacteria *S. epidermidis*. Esta bacteria puede activar la señalización del TLR2 presente en los queratinocitos y esta activación limita la inflamación después de un daño de la piel, o, así como también durante la infección por la bacteria *C. acnes* (Lai et al., 2009). Los péptidos antimicrobianos son secretados por los queratinocitos para fortalecer la piel contra los microorganismos patógenos y esta producción está asociada por la presencia del microbioma, como es el caso de las proteínas antimicrobianas catelicidinas, proteínas S100 y alfa-defensinas que son expresadas por los queratinocitos de la piel (Wang et al., 2018).

S. epidermidis produce 6-N-hidroxiaminopurina (6-HAP), una molécula que inhibe la actividad de la DNA polimerasa. La 6-HAP selectivamente inhibe la proliferación de líneas tumorales de la piel en cultivo celular. Además, la inyección intravenosa de 6-HAP en ratones suprime el crecimiento del melanoma B16F10 sin una evidencia de toxicidad sistémica (Nakatsuji et al., 2018). Los ácidos grasos de cadena corta producidos por las bacterias comensales de la piel pueden activar células T reguladoras residentes de la piel, actividad que es disminuida en ciertas inflamaciones de la piel. El butirato de sodio, un ácido graso de cadena corta, inyectado subcutáneamente o aplicado tópicamente sobre las orejas de ratones sensibilizados con hapteno o con psoriasis significativamente reducen las manifestaciones clínicas y es atribuible al incremento de la expresión de los genes que codifican Foxp3+ e IL-10 en las células T reguladoras (Schwarz et al., 2017). Otra de las funciones es que la microbiota produce compuestos orgánicos volátiles como 3-metil-

butanal, 3-metil butanoico, 2-metil butanal, 3-metil-1-butanal y el 2-metilbutanoico, y estos compuestos son quimioatrayentes de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Anopheles gambiae* hacia el hospedero (Zhang et al., 2015; Verhulst et al., 2009). Por último, el microbioma de la piel tiene la función de evitar la colonización de microorganismos patógenos como *S. aureus* (Iwase et al., 2010) y *C. acnes* (Wanke et al., 2011).

ENFERMEDADES DE LA PIEL Y EL MICROBIOMA

La caracterización del microbioma en los sitios específicos de la piel puede proveer señales dentro del balance entre la piel sana y la piel enferma. Ciertos desordenes dermatológicos se manifiestan en los sitios de la piel, además, la exposición de antibióticos, prácticas higiénicas modificadas y cambios de estilo de vida tienen el potencial de alterar el microbioma de la piel y pueden incrementar la incidencia de desórdenes humanos tales como procesos inflamatorios de la piel (Figura 1B).

El microbioma de la piel de los pacientes adultos con dermatitis atópica tiene una biodiversidad reducida debido al incremento masivo en la colonización de *S. aureus*, en donde esta bacteria está involucrada en el inicio de las lesiones. La dominancia de *S. aureus* afecta a las bacterias comensales con un decremento en los géneros de *Cutibacterium*, *Corynebacterium* y *Streptococcus* (Kong et al., 2012).

Para el caso de la dermatitis seborreica, que es otro desorden crónico de la piel, cambios en el microbioma son observados principalmente en las especies de *Malassezia* y *Staphylococcus*, con *Malassezia* asociado con la severidad de la enfermedad. También hay un incremento de *M. restricta* con respecto a *M. globosa* y un incremento de *Staphylococcus* comparado a *Cutibacterium*. Entre otras alteraciones bacterianas está el incremento de *S. epidermidis*, una reducción de *P. nitroreducens* y *C. acnés*, y un incremento de especies no caracterizadas de *Malassezia* (Tao et al., 2021).

Comparado con los individuos sanos, los pacientes con acné tienen una más alta diversidad de poblaciones de *C. acnes* y estos presentan más factores asociados a virulencia y más bajos genes de síntesis metabólica, adicionalmente, *C. acnes* es más abundante que *C. granulosum* indicando ser más importante en esta enfermedad (Barnard et al., 2016).

Con la psoriasis hay varios estudios que muestran una disbiosis diferencial especialmente en los individuos sanos con respecto a las bacterias y hongos, sin embargo, las asociaciones de los microorganismos con la enfermedad son menos claras comparadas con las otras enfermedades de la piel. Los estudios señalan a las especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus* y las especies de *Malassezia* y *Candida albicans* como aquellos de los más relevantes para la psoriasis. En el caso de la psoriasis guttate, un subtipo de psoriasis, se ha relacionado con infecciones bacterianas de los *Streptococcus* del grupo A. En las lesiones psoriásicas se ha reportado una mayor proporción de poblaciones de

Staphylococcus aureus y *Streptococcus pyogenes*, y una reducción en la abundancia de *S. epidermidis* y *C. acnes*, así como también una reducción en la diversidad de *Malassezia* (Weisenseel, 2002).

Con respecto a la enfermedad de rosácea hay un incremento de la densidad de los ácaros *Demodex*, especialmente de *D. folliculorum* y *D. brevis*. *Bacillus oleronius* también está involucrada en la enfermedad ya que es un disparador de las vías de inflamación, por otro lado, hay un incremento de *S. epidermidis*, particularmente dentro de las lesiones y una reducción de *C. acnes* (Holmes, 2013).

Por último, en la enfermedad hidradenitis supurativa, la piel de estos pacientes tiene una abundancia de los géneros de *Porphyromonas* y *Prevotella*, también hay un incremento de *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., *Actinomyces* spp., *Peptoniphilus* spp., *Mobiluncus* spp. y *Campylobacter ureolyticus*, y muy baja en las poblaciones de *Cutibacterium* spp., *Staphylococcus epidermidis* y *S. hominis* (Riverain-Gillet et al., 2020).

EL MICROBIOMA COMO TERAPÉUTICOS

Lisados microbianos de *Lactobacillus* spp. son usados en productos cosméticos, tal es el caso del lisado de *L. rhamnosus* que produce una reconstrucción de la epidermis y en el caso del lisado de *L. salivarius* y *L. plantarum* aceleran la re-epitelización mejorando la barrera de la piel (Brandi et al., 2020). *Lactobacillus plantarum* CJLP55 reduce el eritema y refuerza la barrera de la piel en pacientes con acné (Kim et al., 2021). *Lactobacillus paracasei* NCC2461 proporciona un refuerzo en la barrera de la piel y decremента la sensibilidad de la piel y las condiciones de caspa (Reygagne et al., 2017). La1 desde *L. johnsonii* mantiene de forma funcional a las células de Langerhans después de la exposición a la luz ultravioleta y regula la inflamación de la piel (Gueniche et al., 2022).

Por otro lado, lisados de *Vitreoscilla filiformis* mejora la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica (Gueniche et al., 2022). Extractos de *Streptococcus thermophilus* incrementa la producción de ceramida la cual mejora la hidratación de la piel y los extractos de *Bifidobacterium longum* decremantan la sensibilidad de la piel (Liu et al., 2022). Extractos de *Enterococcus faecalis* SL-5 reducen a la bacteria *C. acnes* en las lesiones (Kang et al., 2009). LactoSporin, obtenido desde *Bacillus coagulans*, es un agente antibacteriano para el tratamiento del acné con una buena seguridad y efecto terapéutico (Majeed et al., 2020).

CONCLUSIÓN

A pesar de que existen varios trabajos sobre el microbioma de la piel, aún existen muchas interrogantes por contestar. Si bien algunos microorganismos pertenecientes del microbioma han sido estudiados, como es el caso de *S. epidermidis*, falta asociar los otros componentes del microbioma y los beneficios que aportan hacia la piel. El trabajo es

complejo y la múltiple interacción entre los constituyentes del microbioma de la piel podrían resolver muchas de las inquietudes o incógnitas que existen. Además, los productos generados de cada uno o en conjunto de los microorganismos de la piel pueden ayudar para el tratamiento de las diferentes enfermedades el cual es una proyección de investigación dermatológica.

REFERENCIAS

- Barnard E, Shi B, Kang D, et al. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep.* 2016;6(1):39491.
- Brandi J, Cheri S, Manfredi M, et al. Exploring the wound healing, anti-inflammatory, anti-pathogenic and proteomic effects of lactic acid bacteria on keratinocytes. *Sci Rep.* 2020;10:11572.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–55.
- Chu DM, Ma J, Prince AL, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23:314–326.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326:1694–1697.
- Daou H, Paradiso M, Hennessy K, et al. Rosacea and the microbiome: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2021;11(1):1–12.
- Giusti F, Martella A, Bertoni L, et al. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:93–96.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324:1190–1192.
- Gueniche A, Valois A, Kerob D, et al. A combination of *Vitreoscilla filiformis* extract and Vichy volcanic mineralizing water strengthens the skin defenses and skin barrier. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:16–25.
- Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1025–32.
- Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010;465:346–9.
- Kang BS, Seo JG, Lee GS, et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J Microbiol.* 2009;47:101–109.
- Kim MJ, Kim KP, Choi E, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* CJLP55 on clinical improvement, skin condition and urine bacterial extracellular vesicles in patients with acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients.* 2021;13:1368.
- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850–9.

Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med.* 2009;15:1377-82.

Liu C, Tseng YP, Chan LP, et al. The potential of *Streptococcus thermophiles* (TCI633) in the anti-aging. *J Cosm Dermatol.* 2022;21:2635–2647.

Majeed M, Majeed S, Nagabhushanam K, et al. Novel topical application of a postbiotic, LactoSporin®, in mild to moderate acne: a randomized, comparative clinical study to evaluate its efficacy, tolerability and safety. *Cosmetics.* 2020;7:70.

Matejuk A. Skin Immunity. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis.* 2018;66(1):45–54.

Nakatsuji T, Chen TH, Butcher AM, et al. A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci Adv.* 2018;4:eaa04502.

Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1811.

Park J, Schwardt NH, Jo JH, et al. Shifts in the skin bacterial and fungal communities of healthy children transitioning through puberty. *J Invest Dermatol.* 2022;142:212–219.

Reygagne P, Bastien P, Couavoux MP, et al. The positive benefit of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff. *Benef. Microbes.* 2017;8:671–680.

Riverain-Gillet E, Guet-Revillet H, Jais JP, et al. The surface microbiome of clinically unaffected skinfolds in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional culture-based and 16S rRNA gene amplicon sequencing study in 60 patients. *J Invest Dermatol.* 2020;140(9):18471855.e6.

Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus propionibacterium to the proposed novel genera acidipropionibacterium gen. nov., cutibacterium gen. nov. and pseudopropionibacterium gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016; 66(11):4422–32.

Schwarz A, Bruhs A, Schwarz T. The short-chain fatty acid sodium butyrate functions as a regulator of the skin immune system. *J Invest Dermatol.* 2017;137:855-64.

Tao R, Li R, Wang R. Skin microbiome alterations in seborrheic dermatitis and dandruff: A systematic review. *Exp Dermatol.* 2021;30(10):1546–53.

Verhulst NO, Beijlvelde H, Knols BG, et al. Cultured skin microbiota attracts malaria mosquitoes. *Malar J.* 2009;8:302.

Wang Z, Choi JE, Wu CC, et al. Skin commensal bacteria *Staphylococcus epidermidis* promote survival of melanocytes bearing UVB-induced DNA damage, while bacteria *Propionibacterium acnes* inhibit survival of melanocytes by increasing apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018;34:405-14.

Wanke I, Steffen H, Christ C, et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol.* 2011;131:382-90.

Weisenseel P. Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *J Med Genet.* 2002;39(10):767–8.

Zhang X, Crippen TL, Coates CJ, et al. Effect of quorum sensing by *Staphylococcus epidermidis* on the attraction response of female adult yellow fever mosquitoes, *Aedes aegypti aegypti* (Linnaeus) (Diptera: Culicidae), to a blood-feeding source. *PLoS One.* 2015;10:e0143950.