

# Ecosistema microbico nella cute sana e nell'eczema

a cura della Commissione Dermatite Atopica ed Orticaria della SIAIP

Giuseppe Baviera<sup>1</sup>, Lucetta Capra<sup>2</sup>, Francesca Cipriani<sup>3</sup>,  
Maria Chiara Leoni<sup>4</sup>, Giorgio Longo<sup>5</sup>, Nunzia Maiello<sup>6</sup>,  
Giampaolo Ricci<sup>3</sup>, Elena Galli<sup>8</sup> (coordinatore)



Parole chiave: dermatite atopica, microbiota cutaneo, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*

## Abstract

In questa review la Commissione ha voluto valutare l'ecosistema microbico presente sulla cute sana sin dalla nascita, la sua composizione in rapporto ai vari siti cutanei, la sua distribuzione nei vari distretti cutanei con i fattori che possono influenzarla e la sua interazione con i sistemi immuni innati. Particolare attenzione è stata posta alla presenza delle *Staphylococcus epidermidis* e alla sua capacità emergente come regolatore dell'omeostasi immunitaria cutanea. Inoltre si è valutato il ruolo e le capacità colonizzanti dello *Staphylococcus aureus* nei bambini con dermatite atopica in rapporto alla predisposizione nei confronti dell'allergia e le potenzialità competitive e inibitorie nei suoi confronti da parte dello *Staphylococcus epidermidis* che possono costituire un futuro potenziale effetto terapeutico.

L'epidermide è un organo che si autorinova continuamente con l'eliminazione nell'ambiente di squame cornee ricche di microbi aderenti ad esse<sup>1</sup> e che tuttavia rappresenta una formidabile barriera fisica che impedisce la penetrazione di microrganismi trattenendo nel contempo umidità e nutrienti all'interno del corpo<sup>2</sup>. Ma la cute non è solo un'interfaccia con l'ambiente esterno, è anche un ecosistema composto di diversi

habitats ricchi di invaginazioni, tasche e nicchie che ospitano una ampia variabilità di virus, batteri, funghi e acari collettivamente denominati col termine di "microbiota cutaneo". In questo articolo ci riferiremo specificamente alla presenza microbica e alla interazione di questi microbi con la pelle sia sana, che affetta da dermatite atopica.

Normalmente circa un miliardo di batteri è presen-

<sup>1</sup> Pediatra di Famiglia, ASL RMC/D6, Roma; <sup>2</sup> U.O. di Pediatria, Dipartimento Riproduzione ed Accrescimento, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara; <sup>3</sup> Allergologia Pediatrica, Dipartimento Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente, Università di Bologna; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Unità di Pediatria Generale e Specialistica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.; <sup>5</sup> Institute for Maternal and Child Health, IRCCS "Burlo Garofalo", Trieste; <sup>6</sup> Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica seconda, Seconda Università di Napoli; <sup>8</sup> U.O. di Immuno-allergologia dell'Età Pediatrica, Centro Ricerche, Ospedale S.Pietro-Fatebenefratelli, Roma

ti per centimetro quadrato di pelle compresi i dotti ghiandolari e i bulbi piliferi<sup>3</sup> e queste comunità microbiche sono intimamente legate al benessere dell'individuo e all'insorgenza di patologie<sup>4-7</sup>.

Nel 2008 il NHI (National Institutes of Health) ha lanciato un "Integrated Human Microbiome Project" per caratterizzare la diversità microbica di cinque siti caratteristici del corpo (cute, naso, cavità orale, intestino e vagina) in 250 volontari sani e questo è finora il più ampio studio realizzato sul microbiota umano<sup>8</sup>. Lo studio è stato realizzato utilizzando le nuove metodiche genomiche per caratterizzare il microbiota ed ha rivelato una estesa diversità microbica rispetto a quella rilevata finora con i comuni approcci colturali permettendo di raggruppare le specie presenti in quattro Phyla: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria. La maggior parte dei microbi sono definiti come *Residenti* e appartengono a gruppi relativamente costanti che si rinnovano e ristabiliscono le nicchie ecologiche preesistenti dopo qualunque perturbazione cutanea. Sono considerati come commensali, e quindi in simbiosi mutualistica, provvedendo al benessere dell'organismo attraverso la produzione di molecole di difesa o di antibiotici naturali. Un altro gruppo di microbi viene considerato come *Transitorio* in quanto non presente in maniera costante sulla pelle ma deriva dall'ambiente circostante, persiste sulla pelle per poche ore o giorni e in condizioni normali non è patogeno nella misura in cui vengono mantenute le adeguate condizioni igieniche o se la flora residente o le risposte immuni innate o la funzione barriera della pelle permangono intatte.

---

### Quando si forma il microbiota cutaneo

Il microbiota cutaneo si inizia a formare al momento della nascita quando il feto passa da un ambiente sterile a quello esterno contaminandosi con i microbi vaginali o fecali materni. In realtà si è dimostrato che al momento della nascita il feto ha già avuto contatti con microbi appartenenti al microbiota materno. Il meconio rappresenta la prima emissione di feci da parte del neonato ed è dovuto al materiale ingerito o secreto dal tratto gastrointestinale durante la vita fetale. Esso è costituito soprattutto da liquido amniotico, cellule epiteliali e muco ingeriti dal feto durante la permanenza nell'ambiente sterile uterino. Ebbene, con recenti approcci colturali e molecolari si sono ritrovati microrganismi nel meconio ancora prima della

rottura delle membrane amniotiche, inoltre nel topo è stato sperimentalmente dimostrato uno scambio microbico transplacentare dalla madre al feto<sup>9-11</sup>. I tipi di microbi riscontrati nel meconio sono influenzati da fattori materni e possono avere conseguenze sulla futura salute del bambino. Per esempio in un lavoro di Gosalbes<sup>12</sup> differenti tipi di microbiota del meconio sono stati definiti in base alla composizione tassonomica e uno dei tipi, dominato da enterobatteri, era associato con una storia di eczema atopico nella madre mentre un secondo tipo, dominato da lattobacilli, era associato con problemi respiratori nel bambino.

Anche il tipo di parto comporta l'acquisizione di un diverso tipo di microbiota cutaneo. Bambini nati da parto vaginale acquisiscono comunità batteriche simili al microbiota vaginale materno mentre quelli nati da parto cesareo mostrano un microbiota più simile a quello presente sulla cute di chi ha assistito al parto o presente nella stessa sala da parto<sup>13</sup>. All'inizio le comunità microbiche sono dominate da Stafilococchi in quanto lo strato corneo infantile è maggiormente idratato rispetto a quello dell'adulto e quindi più somigliante alle zone "umide" di quest'ultimo; successivamente decrescono rapidamente entro la fine del primo anno di vita. Similmente alla cute adulta, la composizione della microflora cutanea sembra essere sito-specifica e costituita prevalentemente da Firmicutes. Con il crescere, le comunità microbiche cutanee diventano sempre più diverse fino a divenire simili a quelle dell'adulto all'età di 12-18 mesi<sup>14</sup>.

---

### Fattori che contribuiscono alla diversità di distribuzione e di composizione del microbiota cutaneo

La distribuzione e la composizione del microbiota cutaneo varia in rapporto alle diverse sedi considerate, tenuto conto del fatto che, in base al tipo di ghiandole prevalenti, il corpo può essere suddiviso in zone umide, secche o grasse. Le zone umide sono quelle in cui prevalgono le ghiandole eccrine che con il loro secreto, composto principalmente da acqua e sali minerali, bagnano continuamente la superficie cutanea e producono tra l'altro un antibiotico naturale, la Dermicidina. Nelle zone grasse prevalgono le ghiandole sebacee connesse principalmente ai follicoli piliferi e secernenti il sebo che favorisce la crescita di anaerobi facoltativi come il *Propionibacterium acnes* il quale, idrolizzando i trigliceridi presenti nel sebo, rilascia

Free Fatty Acids contribuendo così al mantenimento del pH acido cutaneo <sup>15</sup>. I follicoli piliferi e le ghiandole sebacee rappresentano così un ambiente anossico che ospita microorganismi anaerobi e contribuisce al controllo di eventuali patogeni producendo catelicidina LL37 e Defensine (HBD-2). Infine vi sono zone quali il cavo ascellare, la regione genito-animale, il capezzolo, in cui sono presenti le ghiandole apocrine che producono delle secrezioni viscoso e fortemente odorose contenenti ferormoni, che rispondono alla adrenalina e sono legate alla attrattiva sessuale.

Tramite l'analisi della sequenza del rRNA 16S ribosomiale presente solo nei batteri ma non nelle cellule eucariotiche, si sono potute stabilire delle classificazioni tassonomiche dei batteri, prima impensabili con i tradizionali metodi colturali. Si è visto così che le conte coloniche di Batteri Aerobi prelevati da aree umide come le ascelle o le pieghe interdigitali dei piedi possono raggiungere  $10^7$  batteri per  $cm^2$ , mentre le aree asciutte come l'avambraccio o il tronco possono ospitare  $10^2$  o meno batteri per  $cm^2$ . Batteri Anaerobi sono presenti sulla cute con conte coloniche di oltre  $10^7$  batteri per  $cm^2$  <sup>16</sup>. Quindi le "nicchie ecologiche" cutanee sono dei forti determinanti della composizione microbica locale piuttosto che le possibili varianti genetiche tra gli individui. Infatti il microbioma della fossa antecubitale, delle narici, della schiena e del tallone sono simili nello stesso sito di un altro individuo piuttosto che in diversi siti dello stesso individuo. L'analisi molecolare del microbiota cutaneo ha inoltre rivelato che la sua variabilità temporale dipende dal sito preso in considerazione e variazioni interpersonali dipendono più dal sito considerato che dall'individuo stesso. In individui sani l'ecosistema presente nelle narici, nella glabella e nel canale auricolare esterno ha una relativa stabilità di composizione se comparato a regioni secche come la regione interna dell'avambraccio o il tallone. In generale, siti controlaterali dello stesso individuo sono più simili l'uno all'altro rispetto ai siti corrispondenti di un altro individuo <sup>17</sup>. Per quanto riguarda le mani, la composizione varia significativamente in base al loro maggiore o minore utilizzo, al tempo intercorso dall'ultima volta che ci si è lavati le mani, al sesso. Esiste una marcata variazione di composizione batterica sia intra che interpersonale e solo il 13% dei filotipi batterici delle palme sono condivisi tra due individui. Le donne hanno una maggiore diversità rispetto agli uomini e le loro palme hanno dimostrato di ospitare una maggiore diversità di specie microbiche rispetto agli uomini <sup>18</sup>.

La composizione del microbiota cutaneo influenza tra l'altro il grado di attrazione nei confronti delle zanzare della malaria (*Anopheles gambiae* s.s.). Il microbiota cutaneo infatti è il principale determinante dell'odore che ciascun individuo emana e si è dimostrato che individui che hanno una significativa abbondanza ma scarsa diversità di microflora cutanea, sono più "attraenti" nei confronti delle zanzare rispetto a chi ha una microflora più varia e meno abbondante e in particolare l'abbondanza di *Staphylococcus* spp. è stata correlata positivamente con un incremento di attrattività <sup>19</sup>.

Uno degli aspetti più recenti sull'utilizzo delle conoscenze relative al microbiota cutaneo riguarda la medicina legale. Tenuto conto del fatto che le comunità batteriche cutanee sono "personalizzate", si possono utilizzare le tracce batteriche lasciate sugli oggetti, per identificare chi ha toccato quegli oggetti semplicemente confrontando le popolazioni batteriche presenti sugli oggetti e sulla pelle del sospettato. Questo metodo è estremamente vantaggioso tenendo anche conto del fatto che le popolazioni batteriche possono essere rilevate anche su oggetti dove le comuni impronte digitali non possono essere rilevate (stoffa, superfici porose) e che si mantengono stabili fino a 2 settimane dopo il contatto a temperatura ambiente <sup>20</sup>.

---

### **Ruolo dello *Staphylococcus epidermidis***

La struttura pluristratificata della pelle riflette la complessità della sua funzione non solo di barriera protettiva, ma nel mantenere la temperatura corporea, nell'acquisire informazioni sensoriali dall'ambiente circostante e soprattutto per il ruolo attivo che riveste nel sistema immunitario innato grazie alla secrezione attiva di peptidi antimicrobici (AMPs) quali la catelicidina LL37 o le beta-defensine. Ma il nostro sistema immunitario innato cutaneo non è solo di origine umana. I nostri microbi residenti producono i loro propri peptidi antimicrobici (AMPs) che incrementano la normale produzione di AMPs da parte dei cheratinociti mantenendo così l'omeostasi infiammatoria cutanea e sopprimendo l'eccessivo rilascio di citochine proinfiammatorie dopo una minima lesione cutanea <sup>21</sup>. Le Moduline Fenosolubili  $\gamma$  e  $\delta$  prodotte dallo *S. epidermidis* hanno una forma sterica ad  $\alpha$ -elica e una interazione con i lipidi di membrana simile a quella dell'LL-37 ed esercitano la loro azione antimicrobica selettivamente nei confronti di patogeni quali lo *Staphylococcus au-*

*reus* ma non nei confronti dello *S. epidermidis* stesso che inibendo così la sopravvivenza di patogeni cutanei, mantiene il normale ecosistema microbico<sup>22</sup>.

Lo *Staphylococcus epidermidis*. è un cocco Gram + che rappresenta più del 90% della flora aerobica cutanea residente e recenti studi suggeriscono che esso rappresenti anche un organismo mutualistico al pari della flora batterica residente nell'intestino, sebbene da commensale possa trasformarsi in patogeno opportunisto nell'ospite compromesso<sup>23</sup>. Alcuni ceppi di *S. epidermidis* producono antibiotici naturali, i lantibiotici, conosciuti anche come batteriocine, tra i quali sono comprese l'epidermina, l'epilancina K7, l'epilancina 15X, il Pep5 e la stafilococcina 1580<sup>24-26</sup>. Inoltre lo *S. epidermidis* secreta delle piccole molecole (<10KE) che incrementano l'espressione di defensine da parte dei cheratinociti attraverso la via del TLR2. Quindi lo Stafilococco agisce come una barriera nei confronti della colonizzazione di specie potenzialmente patogene o contro la crescita incontrollata di patogeni opportunisti. Al pari del microbiota intestinale, in topi Germ-free, esso è capace di indurre una "istruzione" delle cellule T cutanee e modularne l'espressione citochinica in senso protettivo e in maniera indipendente dal microbiota intestinale<sup>27 28</sup>.

Particolare importanza riveste il rapporto tra *S. epidermidis* e *S. aureus* in cui si possono distinguere due tipi di *S. epidermidis*: uno che inibisce la formazione del biofilm dello *S. aureus* e uno che non la inibisce<sup>29 30</sup>. La presenza del tipo inibitorio nelle cavità nasali può essere un fattore determinante per l'assenza di colonizzazione nella stessa regione da parte dello *S. aureus*<sup>31</sup>. Il fattore inibente è stato identificato nella *S. epidermidis* serine protease (Esp)<sup>32 33</sup>. Studi epidemiologici hanno dimostrato che la presenza di un subset di *S. epidermidis* secernente Esp nelle cavità nasali di volontari umani, correla con l'assenza di *S. aureus* e l'applicazione di Esp purificata inibisce la formazione di biofilm di *S. aureus* e distrugge quelli eventualmente già presenti. Sulla superficie cutanea la presenza di Esp esalta le capacità inibitorie e di killing della Human Beta Defensin-2 (hBD2) nei confronti dei biofilm dello *S. aureus*<sup>34</sup>.

### Stafilococco aureo e dermatite atopica

La dermatite atopica è una patologia cutanea in crescita che dal 5% di alcuni anni fa, ora colpisce il 15-20% della popolazione all'interno della quale il

20-40% ha una mutazione genetica innata della filaggrina che determina un incremento della permeabilità cutanea, incremento del pH cutaneo, maggior rischio di sensibilizzazione allergica e minore capacità di difesa nei confronti dei microbi residenti.

Caratterizzato da colonie circolari giallo-oro e da β-emolisi in agar sangue, lo *S. aureus* coagulasi positivo è il principale colonizzatore della cute atopica. Sebbene sia classificato comunemente come un patogeno transitorio, può essere meglio considerato un normale componente della microflora nasale. La porzione anteriore delle narici è infatti il reservoir principale dello *S. aureus* e tra la popolazione si stima che il 20% sia colonizzato in modo persistente, il 60% sia un portatore intermittente e il 20% non sia mai colonizzato<sup>35 36</sup>. Sebbene la biologia della colonizzazione nasale da parte dello *S. aureus* sia ancora in buona parte sconosciuta, tuttavia alcuni fattori batterici sono stati considerati importanti, al pari di fattori legati all'ospite stesso e al suo stato immunitario. Tra questi, recentemente è stato preso in considerazione il polimorfismo genetico del recettore per i glucocorticoidi. Dei 4 polimorfismi funzionali conosciuti per il gene GR, la presenza in omozigosi dell'aplotipo 3 conferisce un 68% di basso rischio di persistenza di *S. aureus* nel naso, mentre la combinazione dell'aplotipo 5 e 1 è significativamente associato con l'80% di incremento del rischio di essere un portatore nasale<sup>37</sup>.

Ma perché la cute atopica è così invasa dallo *S. aureus* tanto da raggiungere valori di colonizzazione elevata in oltre il 90% dei soggetti con DA? Nella cute normale i microrganismi vengono riconosciuti dai recettori del sistema immune innato quali i TLR presenti sulla superficie dei cheratinociti e i cheratinociti stessi producono molecole antimicrobiche quali le HBD-2, HBD3 e NO. Inoltre l'IL-8 prodotta, induce la migrazione dei neutrofili dal pool midollare alla cute infiammata. In un ambiente Th2 quale quello presente sulla cute nella dermatite atopica, l'IL-4 e l'IL-13 costitutivamente prodotte inducono la fosforilazione di STAT6 che inibisce l'INF-γ e il TNF-α portando a una inibizione nella produzione di HBD-2 e HBD-3, a una diminuzione nella produzione di IL-8 con conseguente deficiente richiamo di neutrofili nella cute. Tutto questo crea quindi un ambiente favorevole alla crescita microbica dello *S. aureo* che diviene il microbo preminente e caratterizzante la cute del soggetto con DA<sup>38</sup>. Un'altra caratteristica della dermatite atopica è la cronicità e la ricorrenza dei periodi di infiammazione cutanea con momenti di remissione spontanea. Ebbe-

ne, vi è una stretta associazione tra il peggioramento della malattia e una diminuzione della diversità batterica cutanea. È stato determinato che i periodi di infiammazione sono caratterizzati da una minore diversità batterica in assenza di trattamento, mentre un trattamento intermittente o attivo è associato con una più alta diversità batterica. La presenza e l'importanza dello *S. aureus* sono caratterizzate dal fatto che la sua presenza è maggiore durante i periodi di infiammazione piuttosto che nei periodi di remissione sia spontanea che dopo trattamento cortisonico e correla con la gravità della malattia <sup>39</sup>.

La nostra conoscenza sulla microflora batterica cutanea, i fattori che determinano quali microrganismi colonizzeranno la cute, il loro rapporto con il sistema immunitario innato e adattativo, le possibilità di utilizzo come agenti terapeutici, sono tutte ipotesi che si aprono alla ricerca futura per cui sono necessari ulteriori studi per svelare le ancora misteriose interazioni di un popoloso mondo infinitamente piccolo <sup>40</sup>.

## Bibliografia

- 1 Elias PM. *Stratum corneum defensive functions: an integrated view*. J Invest Dermatol 2005;125:183-200.
- 2 Madison KC. *Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis*. J Invest Dermatol 2003;121:231-41.
- 3 Grice EA, Kong HH, Renaud G, et al. *A diversity profile of the human skin microbiota*. Genome Res 2008;18:1043-50.
- 4 Leyden JJ, McGinley KJ, Nordstrom KM, et al. *Skin microflora*. J Invest Dermatol 1987;88:65s-72s.
- 5 Chiller K. *Skin microflora and bacterial infections of the skin*. J Invest Dermatol Symp Proc 2001;6:170-4.
- 6 Fredricks DN. *Microbial ecology of human skin in health and disease*. J Invest Dermatol Symp Proc 2001;6:167-9.
- 7 Kong HH. *Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes*. Trends Mol Med 2011;17:320.
- 8 Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. *The NIH human microbiome project*. Genome Res 2009;19:2317-23.
- 9 DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. *Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation*. PLoS ONE 2008;3:e3056.
- 10 Jiménez E, Fernandez L, Marín ML, et al. *Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section*. Curr Microbiol 2005;51:270-4.
- 11 Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. *Is meconium from healthy newborns actually sterile?* Res Microbiol 2008;159:187-93.
- 12 Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, et al. *Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants*. Clin Exp Allergy 2013;43:198-211.
- 13 Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:11971-5.
- 14 Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, et al. *Diversity of the human skin microbiome early in life*. J Invest Dermatol 2011;131:2026-32.
- 15 Marples RR, Downing DT, Kligman AM. *Control of free fatty acids in human surface lipids by Corynebacterium acnes*. J Invest Dermatol 1971;56:127-31.
- 16 Leyden JJ, McGinley KJ, Nordstrom KM, et al. *Skin microflora*. J. Invest Dermatol 1987;88:65s
- 17 Grice E. *The skin microbiome*. Nat Rev Microbiol 2011;9:244.
- 18 Fierer N, Hamady M, Lauber CL, et al. *The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria*. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:17994-9.
- 19 Verhulst NO. *Composition of human skin microbiota affects attractiveness to malaria mosquitoes*. Plos One 2011;6(12):e28991.
- 20 Fierer N, Lauber CL, Zhou N et al. *Forensic identification using skin bacterial communities*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:6477-81.
- 21 Braff MH. *Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides*. J Invest Dermatol 2005;125:9-13.
- 22 Gallo RL. *Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin*. J Invest Dermatol 2011;131:1974-80.
- 23 Otto M. *Staphylococcus epidermidis – the 'accidental' pathogen*. Nat Rev Microbiol 2009;7:555-67.
- 24 Bierbaum G, Gotz F, Peschel A, et al. *The biosynthesis of the lantibiotics epidermin, gallidermin, Pep5 and epilancin K7*. Antonie Van Leeuwenhoek 1996;69:119-27.
- 25 Ekkelenkamp MB, Hanssen M, Danny Hsu ST, et al. *Isolation and structural characterization of*

- epilancin 15X, a novel lantibiotic from a clinical strain of Staphylococcus epidermidis*. FEBS Lett 2005;579:1917-22.
- 26 Sahl HG. *Staphylococcin 1580 is identical to the lantibiotic epidermin: implications for the nature of bacteriocins from Gram-positive bacteria*. Appl Environ Microbiol 1994;60:752-5.
- 27 Belkaid Y. *A natural model of Leishmania major infection reveals a prolonged "silent" phase of parasite amplification in the skin before the onset of lesion formation and immunity*. J Immunol 2000;165:969-77.
- 28 Naik S. *Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals*. Science 2012;337:1115.
- 29 Cogen AL. *Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from staphylococcus epidermidis, a normal resident of the skin*. JID 2010;130:192-200.
- 30 Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. *Staphylococcus epidermidis functions as a component of the skin innate immune system by inhibiting the pathogen Group A Streptococcus*. J Invest Dermatol 2007;127:S131.
- 31 Iwase T. *Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization*. Nature 2010;465:346.
- 32 Moon JL, Banbula A, Oleksy A, et al. *Isolation and characterization of a highly specific serine endopeptidase from an oral strain of Staphylococcus epidermidis*. Biol Chem 2001;382:1095-9.
- 33 Dubin G, Chmiel D, Mak P, et al. *Molecular cloning and biochemical characterisation of proteases from Staphylococcus epidermidis*. Biol Chem 2001;382:1575-82.
- 34 Lehrer RI. *Primate defensins*. Nature Rev Microbiol 2004;2:727-38.
- 35 Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. *What determines nasal carriage of Staphylococcus aureus?* Trends Microbiol 2001;9:605-10.
- 36 von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. *Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteraemia*. Study Group. N Engl J Med 2001;344:11-6.
- 37 van den Akker. *Staphylococcus aureus nasal carriage is associated with glucocorticoid receptor gene polymorphisms*. JID 2006;194:814.
- 38 Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al. *Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes*. J Immunol 2003;171:3262-9.
- 39 Kong HH. *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis*. Genome Res 2012;22:850-9.
- 40 Costello EK. *The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome*. Science 2012;336:1255.