



Microbiota, atopia e *Staphylococcus aureo* nella dermatite atopica: chi è nato prima, l'uovo o la gallina?

Giuseppe Baviera¹
Nunzia Maiello²
Elena Galli³

¹ Pediatra Libero Professionista, Roma; ² Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli; ³ U.O. Allergologia Pediatrica, Centro Ricerche, Ospedale San Pietro - Fatebenefratelli, Roma

Parole chiave: dermatite atopica, stafilococco aureo, marcia atopica, sensibilizzazione IgE, immunità innata

Abstract

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronica della cute altamente pruriginosa che colpisce oltre il 2% dei bambini e il 10% degli adulti. Oltre il 90% dei pazienti con DA sono colonizzati dallo *Staphylococcus aureus* rispetto a solo il 5-30% dei soggetti non atopici. Le citochine Th2 hanno un effetto permissivo sulla invasione microbica e vi è una diminuzione di produzione di peptidi antimicrobici (AMPs) da parte di una cute deficitaria nel suo effetto barriera e nella immunità cellulo-mediata; inoltre la colonizzazione di ceppi di *S. aureo* produttori di superantigeni correla con i livelli di IL-4. Oltre il 50-60% dei ceppi di *S. aureo* trovati in pazienti con DA è produttore di tossine e la colonizzazione, l'infezione e la produzione di tossine e superantigeni viene ritenuta, almeno in parte, in causa nella patogenesi della DA. Lo *S. aureo* distrugge meccanicamente l'integrità della cute attraverso l'attività proteasica ed ha inoltre la capacità di internalizzarsi nei cheratinociti in cui attiva la cascata dell'inflammosoma e induce apoptosi. Alcuni pazienti con DA producono specifiche IgE dirette contro i superantigeni stafilococcici in una quantità che correla con la severità della manifestazione cutanea. Anche IL-4 e IL-13 incrementano, attraverso la STAT6, la morte dei cheratinociti indotta dalla α -tossina stafilococcica. I superantigeni stafilococcici enterotossina-B e *toxic-shock-syndrome toxin 1* favoriscono la produzione di IL-31 che è capace di ridurre l'espressione di filaggrina, mediare l'escrezione di citochine pro-infiammatorie, indurre IgE tossino-specifiche, attivare i basofili. L'abilità dello *S. aureo* di colonizzare la cute affetta da DA e di attivare e mantenere un ambiente Th2 permettendo, attraverso la distruzione delle *tight junctions*, l'esposizione agli allergeni e determinando così la sensibilizzazione allergica, ne fa uno, se non l'unico, dei protagonisti della "marcia atopica".

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronica della cute altamente pruriginosa che colpisce oltre il 25% dei bambini e circa il 10% degli adulti ed è associata a una significativa morbidità con un notevole impatto di tipo fisico, psicologico, economico e sulla qualità della vita. Il suo esordio è prevalente nell'infanzia difatti circa il 60% dei pazienti sviluppa la malattia prima dell'età di 1 anno e la sua prevalenza è aumentata notevolmente durante le ultime tre decadi¹. In alcuni pazienti, l'insorgenza precoce della DA è la prima manifestazione clinica di una patologia allergica che si evolve poi nella cosiddetta "marcia atopica" (la successiva comparsa di allergia alimentare, rinite e asma), anche se lavori recenti suggeriscono che solo una piccola percentuale di bambini (circa il 7%) segue un percorso simile a quello della marcia atopica². Inoltre, circa il 20% dei pazienti non presentano evidenze di sensibilizzazione

Corrispondenza

Giuseppe Baviera
E-mail: baviera.g49@gmail.com

di tipo IgE, il che suggerisce un grado di eterogeneità all'interno della popolazione in esame. La DA è una malattia complessa dal punto di vista immunologico basata su una varietà di tratti genetici che determinano suscettibilità nei confronti di fattori ambientali. È caratterizzata da una ridotta funzione di barriera cutanea, attivazione di cellule T, sia ematiche che intracutanee, e maggiore suscettibilità a infezioni cutanee sia batteriche che virali. In circa il 30% di pazienti con DA sono state identificate mutazioni in filaggrina (FLG) e nelle proteine di barriera cutanea. Esse costituiscono attualmente il fattore di rischio conosciuto più strettamente legato alla DA e sono associate a un esordio precoce, a un decorso clinico più severo e a una maggior prevalenza di sensibilizzazione IgE. I livelli di filaggrina sono determinati dal genotipo ma l'espressione viene anche downregolata dalle citochine Th2 e la proteolisi della FLG è accelerata dopo l'esposizione sia a bassa umidità ambientale che agli irritanti cutanei³. Inoltre i livelli di FLG e dei suoi prodotti di degradazione sono influenzati non solo dal genotipo individuale, ma anche dal grado di infiammazione e dalla presenza di *stressors* esogeni. Una caratterizzazione dettagliata della infiammazione nella DA ha rilevato un milieu citochinico cutaneo bifasico con un iniziale richiamo di cellule Th2 produttori IL-4 seguite da un fenotipo misto nella fase cronica. L'alterazione della barriera cutanea contribuisce inoltre alla polarizzazione di tipo Th2 e la citochina IL-4 riduce ulteriormente la barriera cutanea venendosi a formare così una sorta di circolo vizioso. Inoltre la IL-4 sopprime la produzione di peptidi antimicrobici e la funzione immune cutanea permettendo ai microbi presenti di espandersi e persistere. Oltre il 90% dei pazienti con DA sono colonizzati dallo *Staphylococcus aureus* (*S. aureo*) rispetto a solo il 5-30% dei soggetti sani⁴. Lo *S. aureo* viene di solito ritrovato con una densità di 10^5 CFU/cm² sulle lesioni dermatitiche ma può raggiungere concentrazioni di oltre 10^7 CFU/cm², densità che è 1000 volte più alta rispetto alla cute non lesionata. Oltre ad una maggiore frequenza di colonizzazione, oltre il 50-60% degli *S. aureo* trovati nei pazienti con DA è produttore di tossine. La colonizzazione, l'infezione e la produzione di tossine e superantigeni da parte dello Stafilococco sono ritenuti, almeno in parte, i fattori guida nella patogenesi della DA. In un modello murino di infiammazione cutanea si è riscontrato che la severità della DA correla con la densità della colonizzazione microbica, con la

quantità di *S. aureo* produttori superantigeni e che tali superantigeni aumentano l'infiammazione cutanea allergene-indotta⁵. Alcuni pazienti con DA producono anticorpi IgE diretti contro i superantigeni presenti sulla loro pelle e la presenza di queste IgE correla con la severità della malattia. I superantigeni stafilococcici sono quindi implicati nella patogenesi della DA poiché inducono infiammazione cutanea⁶ e in maniera diretta la proliferazione delle cellule T.

Staphylococcus aureo: l'approfitatore

Lo *S. aureo* è un importante patogeno umano che causa una varietà di infezioni che vanno da infezioni localizzate della cute e dei tessuti molli (SSTIs) a severe fasciti necrotizzanti, a infezioni disseminate con rischio di vita. L'abilità dello *S. aureo* di provocare queste diverse manifestazioni cliniche è attribuita alla produzione di numerose esotossine. Un importante meccanismo per la sua colonizzazione è l'aderenza a componenti superficiali dell'epitelio nasale o dei cheratinociti quali il fibrinogeno, la fibronectina e le citocheratine. Lo *S. aureo* utilizza i componenti della superficie microbica quali le proteine A e B leganti il fibrinogeno, i determinanti di superficie regolati dal ferro e l'acido teicoico per legarsi alla matrice adesiva delle molecole^{7,8}. È da notare che valori di pH tra 7 e 8 che si riscontrano normalmente nella cute lesionata della DA (rispetto ai valori di 4,2-5,6 della cute sana) tendono a facilitare il processo di adesione; inoltre l'espressione della fibronectina è regolata dall'IL-4 la citochina Th2-inducente che è presente in alte concentrazione nei soggetti con DA.

Lo *S. aureo* è di solito considerato come un microrganismo extracellulare ma ormai vi è un'ampia evidenza che può essere internalizzato da una grande varietà di cellule in una modalità dipendente dalla espressione di proteine leganti la fibronectina. Tuttavia sono stati descritti nei cheratinociti umani meccanismi di invasione non dipendenti da questo meccanismo⁹. Una volta internalizzato, lo *S. aureo* intracellulare riesce ad fuggire dall'endosoma e induce l'apoptosi delle cellule epiteliali. La Leucocidina Pantone-Valentine (PLV) è una tossina formante pori composta da due componenti (LukS-PV e LukF-PV) ed ha come cellule target i neutrofili

ed è anche un utile marker per individuare quei ceppi di *S. aureo* con la potenzialità di causare infezioni più severe. La PLV determina severe SSTIs esercitando un effetto tossico sui cheratinociti dell'ospite ed inoltre permette ai batteri di uscire dagli endosomi e moltiplicarsi. Difatti i ceppi di *S. aureo* meticillino-resistenti (CA-MRSA) produttori di PLV vengono fagocitati dai cheratinociti e inglobati all'intero degli endosomi prima che la PLV, rilasciata dagli CA-MRSA, sia capace di distruggere la membrana endosomica e facilitare il passaggio dei batteri nel citoplasma dove hanno la possibilità di replicarsi¹⁰. Questo processo stimola l'induzione della cascata apoptotica seguita dal rilascio di citochine infiammatorie, richiamo di leucociti e ulteriore danno cellulare. Lo *S. aureo* internalizzato dai cheratinociti può anche essere riconosciuto dai recettori NOD e attivare la cascata dell'inflammasoma con coinvolgimento dei Th1 e dei Th17 che incrementano l'infiammazione locale; processo importante nelle forme acute di DA. Recenti ricerche hanno evidenziato che lo *S. aureo* secerne vescicole extracellulari (EVs) e una α -tossina solubile. Le EVs sono strutture vescicolari sferiche del diametro di 20-200 nm contenenti circa 90 proteine, DNA, RNA e tossine. Mostrano una potente immunogenicità e sono correlate alla patogenesi della DA. Soprattutto la α -emolisina è correlata con lo sviluppo e la progressione della DA perché la sua produzione è significativamente più alta da parte dei ceppi di *S. aureo* presente sulla cute dei pazienti con DA severa rispetto a quella prodotta da ceppi presenti sulla cute dei soggetti con DA lieve o moderata¹¹. L' α -emolisina associata alle EVs induce necrosi cellulare in quanto le EVs trasportano la tossina all'interno dei cheratinociti mentre l'emolisina solubile induce la morte dei cheratinociti per via apoptotica. Sempre la α -emolisina associata alle EVs induce nei cheratinociti la produzione di IL-1 β e IL-6, infiltrazione di cellule infiammatorie nel derma (in particolare eosinofili), distruzione della barriera cutanea a causa della morte dei cheratinociti e conseguentemente si determina un incremento di penetrazione di allergeni ad alto peso molecolare. Inoltre la forma associata alle EVs induce infiammazione eosinofila e ispessimento cutaneo mentre la forma solubile induce solo ispessimento cutaneo.

Le tossine stafilococciche sono enzimi che ledono la cute portando a una attivazione e proliferazione dei cheratinociti che producono e rilasciano IL-18. Questa

citochina induce le cellule Th1 a produrre e secernere IFN- γ e IL-13. L'IL-18 sembra anche coinvolta nella patogenesi della DA perché i suoi livelli serici in pazienti con DA correlano significativamente con gli scores delle lesioni cutanee. Inoltre un incremento di produzione di IL-18 da parte delle cellule epidermiche è stato osservato in modelli murini di DA dopo l'applicazione topica sequenziale di derivati di *S. aureo* e la produzione di moduline fenolo-solubili da parte dello *S. aureo* è necessario e sufficiente per stimolare il rilascio di IL-18 da parte dei cheratinociti¹². L'applicazione cutanea di EVs stafilococciche induce una infiammazione cutanea caratterizzata da infiltrazione di mastcellule (MCs) ed eosinofili. Questa risposta infiammatoria è associata ad un incremento di produzione da parte della cute non solo di citochine di tipo Th1/Th17 ma soprattutto di tipo Th2. Fibroblasti, cellule muscolari lisce e MCs hanno tutte la potenzialità di produrre TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*) e la stimolazione *in vitro* dei fibroblasti con le EVs stafilococciche incrementa la secrezione di citochine di tipo Th2 quali la MIP1- α , la IL-6, l'eotassina e la TSLP la quale ha inoltre la capacità di attivare le cellule dendritiche mieloidi per creare un microambiente Th2-permissivo. Queste potenzialità riscontrate *in vitro* dimostrano che l'infiammazione di tipo Th-2 indotta dalle EVs stafilococciche è mediata dalla produzione locale di citochine di tipo Th2 da parte dei fibroblasti del derma e che queste EVs possono essere un nuovo target diagnostico e terapeutico per il controllo della DA. Inoltre il superantigene stafilococcico enterotossina B (SEB) e la toxic shock syndrome toxin 1 promuovono la produzione di IL-31 da parte dei linfociti di pazienti con DA e sappiamo che l'IL-31 riduce l'espressione della FLG, media l'escrezione di citochine proinfiammatorie e induce l'attivazione dei basofili e la produzione di IgE tossino-specifiche¹³.

Meccanismi di difesa cutanei e ambiente Th2

La cute è in diretto contatto con l'ambiente esterno ed è quindi continuamente esposta ad una ampia varietà di microrganismi. La sua superficie non è piatta ma la presenza di circa cinque milioni di appendici e nicchie come i follicoli piliferi e i dotti ghiandolari, ne incrementano di ben 10 volte la superficie che oggi viene ricalco-

lata in ben 25 mq¹⁴. Già al momento della nascita la colonizzazione batterica dei follicoli piliferi in via di sviluppo è fondamentale per la migrazione e lo stanziamento di cellule Treg nella cute creando così un ambiente "tollerogeno"¹⁵. La presenza di microrganismi commensali sulla superficie cutanea che occupano nicchie ecologiche adeguate alla loro crescita in combinazione con la bassa temperatura superficiale e il basso pH, crea un ambiente che non favorisce la crescita di batteri patogeni. Per far fronte a questa ampia esposizione microbica, l'epidermide produce un ampio arsenale di proteine antimicrobiche (AMPs) (Box 1) che uccidono direttamente o inibiscono la crescita di microrganismi patogeni. Le più abbondanti AMPs prodotte dai cheratinociti sono le β -defensine (HBD-1, HBD-2 e HBD-3), la catelicidina LL-37 e la AMP ribonucleasi 7. La componente acquosa e lipidica della superficie cutanea si combina quindi con gli AMPs prodotti dai cheratinociti per incrementare le funzioni protettive e di barriera della cute. Questo strato acquoso/lipidico esplica una funzio-

ne che è simile a quella del muco intestinale intrappolando gli AMPs a livello della superficie cutanea¹⁶. Le cellule residenti di derivazione midollare presenti nel derma, quali i MCs e le cellule di Langerhans, provvedono ad un ulteriore incremento degli AMPs dopo un insulto cutaneo o negli stadi precoci di una infezione. Diversi AMPs sono coinvolti in questa opera di difesa: HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4, catelicidina, dermicidina, ribonucleasi 7, psoriasina, lattoferrina, lisozima, elafina, secretory leukocyte protease inhibitor, α -melanocyte-stimulating hormone, catestatina e calprotectina. L'inibizione dell'espressione degli AMPs nella DA sembra essere parzialmente dovuta alla eccessiva produzione delle citochine di tipo Th2, IL-4 e IL-13, che a loro volta inducono l'espressione di SOCS1 e SOCS3 attraverso STAT6. Inoltre le citochine Th2 inibiscono la produzione dei corpi lamellari, organelli critici per la formazione della barriera epidermica, che si formano durante la differenziazione dei cheratinociti. I corpi lamellari sono inoltre implicati nel trasporto della sfingomielinasi acida, un enzima che scinde la sfingomielina, recettore dell' α -tossina stafilococcica. La diminuzione dei corpi lamellari può quindi comportare una riduzione della sfingomielinasi acida superficiale così come un ridotto livello di ceramidi. L' α -tossina stafilococcica è una delle più importanti e distruttive tossine citolitiche formante pori e richiede che l'ospite esprima sulla sua superficie la sfingomielina. L' α -tossina riconosce specificamente il gruppo fosfolina della sfingomielina e dopo il legame con esso, eptamerizza e risulta irreversibilmente inserita nella membrana cellulare. Un ambiente citochinico Th2 rende le cellule più responsive a una morte cellulare indotta dall' α -tossina quindi un incremento della morte cellulare nella DA correla con una aumentata esposizione ad un ambiente citochinico di tipo Th2. La capacità della sfingomielinasi o della fosfolina esogena di annullare la tossicità dell' α -tossina non solo conferma il meccanismo ma pone le basi razionali per future potenzialità terapeutiche. Anche la FLG gioca un ruolo importante nel proteggere le cellule mediando la secrezione della sfingomielinasi. La sfingomielinasi è l'enzima principale responsabile della produzione dei ceramidi e sono stati riscontrati livelli diminuiti di questo enzima nella cute atopica. Inoltre la sfingomielinasi è un enzima che riduce il numero dei siti leganti α -tossina sulla superficie dei cheratinociti e la deficienza di FLG implica una deficitaria attività sfingomielinasica e un incremento della citotossicità α -tossina mediata dei cheratinociti. An-

Box 1. Peptidi Antimicrobici Naturali (AMPs) cutanei.

Epidermide	<i>S. epidermidis</i>	Epidermina Epilancina K7 Pep5 PSMs
	Costitutive	hBD1 RNasi7
	Downregolate nella DA	Catelicidina hBD3 hBD2
	Upregolate in infiammazione e infezione	Calprotectina hBD2 hBD3 S100A8/9 Psoriasina
Derma	Immunociti	Catelicidina α -defensine Lattoferrina Granulolisina Elafina Perforina Elastasi
	Ghiandole sebacee	Istone H4 Lisozima Catelicidina β -defensine 1-4
	Ghiandole sudoripare	Dermicidina Catelicidina β -defensine

che IL-4 e IL-13 possono inibire l'espressione di FLG pertanto si può immaginare un feedback positivo in cui le citochine Th2 non solo determinano un ambiente permissivo per lo sviluppo dello *S. aureo* ma esaltano anche gli effetti dei suoi derivati. Tra questi la δ -tossina è un potente induttore della degranolazione delle MCs e promuove l'infiammazione locale con il rilascio di mediatori proinfiammatori dall'attivazione stessa delle MCs. In aggiunta, le IgE incrementano la degranolazione delle MCs indotta dalla δ -tossina in assenza di antigene e ceppi di *S. aureo* isolati da soggetti con DA producono alti livelli di δ -tossina. I superantigeni stafilococchi possono aggravare la DA agendo come un nuovo gruppo di allergeni visto che IgE specifiche verso le enterotossine stafilococciche A e B (SEA e SEB) possono essere riscontrate nei sieri del 57% dei soggetti con DA molti dei quali sono stati identificati come portatori di ceppi produttori di tossine di *S. aureo*. La presenza di anticorpi IgE verso la SEB è associata in soggetti adulti con lesioni cutanee più severe quantificate attraverso lo SCORAD. Pertanto le esotossine stafilococciche, in particolare la SEB, possono accentuare le lesioni cutanee della DA non solo quali superantigeni ma anche agendo come un nuovo gruppo di allergeni¹⁷. Nel sangue di pazienti con asma e rinite allergica sono stati osservati livelli significativamente alti di eosinofili e IgE nei confronti di allergeni ambientali e in essi si riscontrano anche livelli di IgE totali più elevate in quei soggetti con livelli sierici di IgE specifici nei confronti dei superantigeni stafilococchi. Inoltre l'infiammazione eosinofila e la produzione di IgE nei confronti degli allergeni ambientali è maggiore in pazienti con una risposta IgE verso più di due superantigeni stafilococchi. Questi dati suggeriscono che le IgE specifiche verso i superantigeni stafilococchi possano essere un fattore di rischio per lo sviluppo dell'infiammazione eosinofila e lo sviluppo di una risposta IgE-mediata nei confronti degli allergeni ambientali. È stato dimostrato infatti che la sensibilizzazione nei confronti delle enterotossine stafilococciche è significativamente associata con la polisensibilizzazione nei confronti di antigeni alimentari e inalanti mentre non vi è alcuna sensibilizzazione nei confronti di soggetti portatori di *S. aureo* non produttore tossine¹⁸. Ceppi di *S. aureo* prelevati da pazienti con DA steroido-resistente hanno dimostrato la capacità di produrre un gran numero di differenti tipi di superantigeni per organismo. Ciascun superantigene è capace di attivare solo un subset di cellule T esprimenti particolari regioni V β

del recettore. L'effetto finale dei ceppi di *S. aureo* che producono un gran numero e tipi di superantigeni è che vengono reclutate una grande quantità di cellule T che producono citochine proinfiammatorie e di indurre un ampio spettro di cellule T che non rispondono agli effetti immunosoppressivi dei corticosteroidi. Questo processo può così contribuire alla steroidoresistenza di alcuni pazienti con DA¹⁹. Lo *S. aureo* produce diverse molecole che possono stimolare le cellule indipendentemente dalle IgE, quali il peptidoglicano e le lipoproteine. Il sistema immunitario innato riconosce le lipoproteine batteriche attraverso il TLR-2 che forma un eterodimero sia con il TLR-6 che con il TLR-1 per il riconoscimento specifico rispettivamente delle lipoproteine/lipopeptidi diacilati o triacilati. I ligandi degli eterodimeri TLR-2/TLR-6 derivati dallo *S. aureo* possono indurre l'espressione di TSLP, la principale molecola per lo switch verso le risposte Th2, nei cheratinociti inducendo la sensibilizzazione verso antigeni ambientali o verso allergeni *S. aureo*-derivati con una recrudescenza della DA. Inoltre la TSLP induce le NkTc a secernere IL-4, IL-13 e IFN- γ quando co-coltivate con le cellule dendritiche. Quindi la TSLP rappresenta un fattore critico che collega le risposte innate nell'interfaccia corpo-ambiente con le risposte immuno-allergiche di tipo Th2.

Un nuovo protagonista si sta affacciando alla ribalta dei meccanismi di difesa cutanei; si tratta delle cellule linfoidi innate (ILC)^{20,21}. Dei tre tipi finora scoperti, le ILC di tipo 2 rappresentano il 25-40% delle ILC presenti sulla cute sana. Le ILC2 sono una fonte innata di citochine di tipo 2 come IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 e possono indurre eosinofilia e mastocitosi. Possono essere attivate da citochine quali IL-25, IL-33 e TSLP²² (Fig. 1). Nei soggetti con dermatite atopica è stata riscontrata una elevata presenza di ILC2 e la loro attivazione cronica, quale si può avere dalle tossine prodotte dallo *S. aureo*, può contribuire in larga parte alla espressione di citochine proinfiammatorie associate a un incremento di risposte di tipo Th2 agli allergeni ambientali.

Conclusioni

Da quanto detto finora si può comprendere come lo *S. aureo* non sia solo un colonizzatore di una cute alterata che ne permette la permanenza grazie a fattori genetici o immunologici locali, ma è anche capace

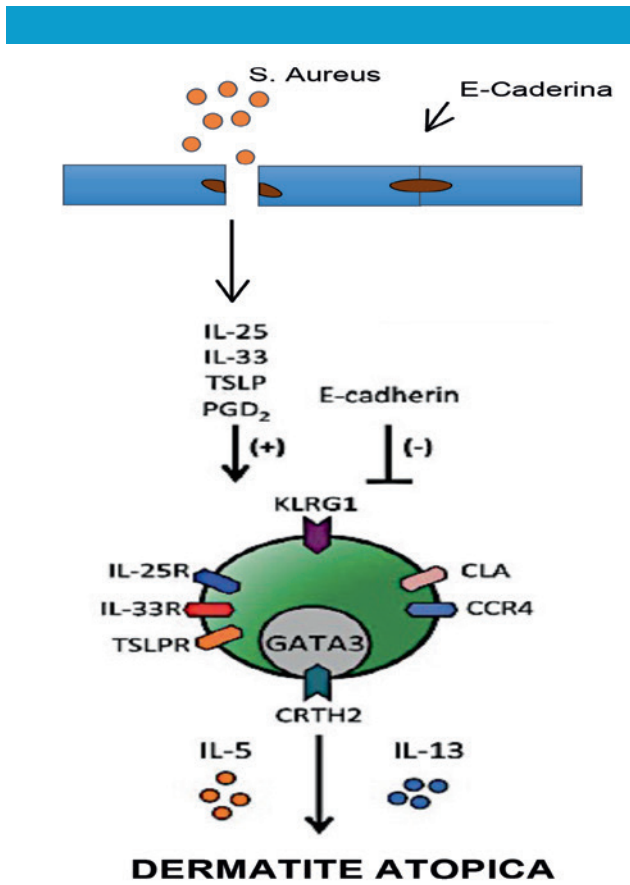


Figura 1. Rapporti tra *S. aureo* e ILC-2 cutanee.

di indurre e mantenere un ambiente favorevole alla sua sopravvivenza grazie alla interazione con il si-

stema immune cutaneo mantenendo ad esempio un basso livello di AMPs e creando un ecosistema quasi libero da batteri che potrebbero interferire con la sua crescita come lo *S. epidermidis*²³. Si è visto infatti che una precoce colonizzazione cutanea a 2 mesi di vita con stafilococchi commensali quali l'*epidermidis*, potrebbe modulare l'immunità cutanea e portare ad un minor rischio di DA a 1 anno²⁴. Inoltre, la sua capacità di formare biofilm specialmente a livello dei dotti eccrini per la presenza locale di acqua e sali, rende l'eradicazione dello *S. aureo* dalla cute estremamente difficile. Tuttavia questa è una condizione necessaria per spezzare il circolo vizioso infezione-infiammazione-persistenza e migliorare l'ambiente Th2 che può condurre alla sensibilizzazione allergica. Considerando la scarsa azione della terapia antibiotica sistemica, vista la presenza di ceppi MRSA, bisogna ricorrere a nuove strategie terapeutiche, in aggiunta alla costante applicazione di creme barriera, capaci di mantenere il più possibile una ridotta carica batterica cutanea quali l'utilizzo di antibiotici topici o l'uso regolare di bagni di candeggina. Questi ultimi hanno la capacità di inibire reversibilmente nei cheratinociti umani, l'espressione di CCL2 e della superossidodismutasi 2, due geni NFκB dipendenti. Il problema è che nonostante tutto, la cute viene rapidamente ricolonizzata dallo *S. aureo*, l' approfittatore, che innesca di nuovo i meccanismi immunologici di tipo Th2 così che diventa ad oggi ancora difficile stabilire chi, nel determinismo di una espressività allergica, sia nato prima: l'ambiente cutaneo atopico o lo *S. aureo*? (Fig. 2).

Bibliografia

- Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:359-66.
- Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med* 2014;11:e1001748.
- Angelova-Fischer I, Dapic I, Hoek AK, et al. Skin barrier integrity and natural moisturising factor levels after cumulative dermal exposure to alkaline agents in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2014;94:640-4.
- Park HY, Kim CR, Huh IS, et al. *Staphylococcus aureo* colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis *Ann Dermatol* 2013;25:410-6.
- Savinko T, Lauerma A, Lehtimäki S, et al. Topical superantigen exposure induces epidermal accumulation of CD8+ T cells, a mixed Th1/Th2-type dermatitis and vigorous production of IgE antibodies in the murine model of atopic dermatitis. *J Immunol* 2005;175:8320-6.
- Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. *Staphylococcus aureo* δ-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 2013;503:397-401.
- Burian M, Rautenberg M, Kohler T, et al. Temporal expression of adhesion factors and activity of global regulators during establishment of *Staphylococcus aureo* nasal colonization. *J Infect Dis* 2010;201:1414-21.
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, et al. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureo* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:269-74.
- Kintarak S, Whawell SA, Speight PM, et al. Internalization of *Staphylococcus aureo* by human keratinocytes. *Infect Immun* 2004;72:5668-75.

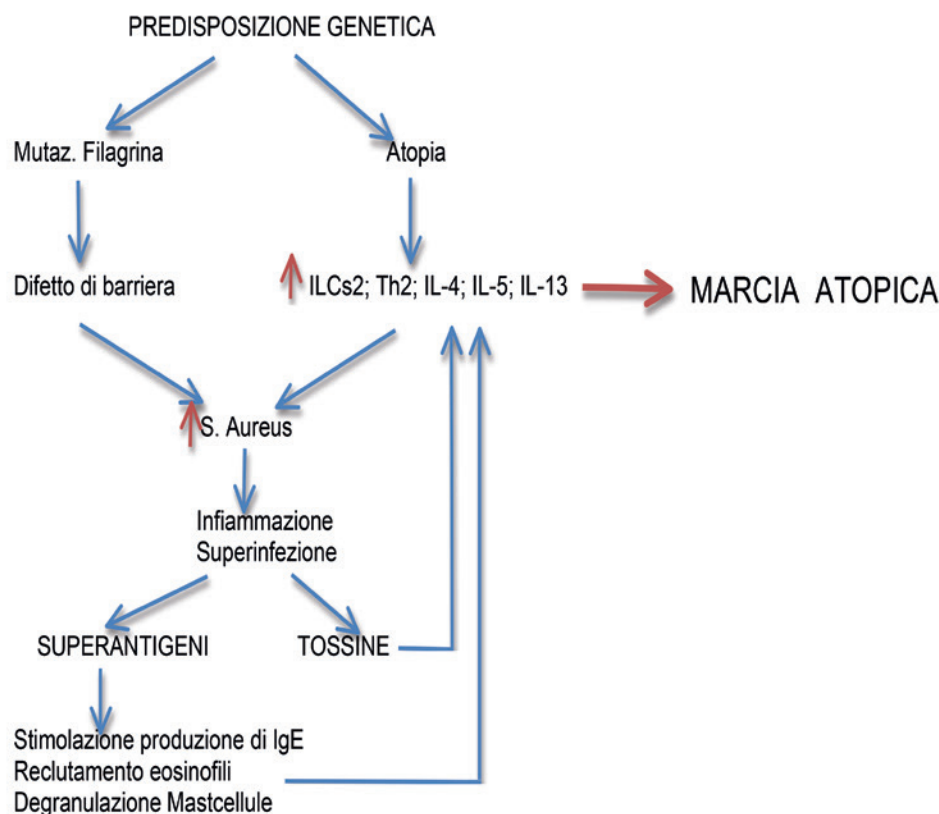


Figura 2. Stafilococco aureo, genetica, ambiente e attivazione della “marcia atopica”.

- ¹⁰ Chi CY, Lin CC, Liao IC, et al. Pantone-Valentine leukocidin facilitates the escape of *Staphylococcus aureus* from human keratinocyte endosomes and induces apoptosis. *J Infect Dis* 2014;209:224-35.
- ¹¹ Hong SW, Choi EB, Min TK, et al. An important role of α -hemolysin in extracellular vesicles on the development of atopic dermatitis induced by *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2014;9:e100499.
- ¹² Syed AK, Reed TJ, Clark KL, et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulins stimulate the release of proinflammatory cytokines from keratinocytes and are required for induction of skin inflammation. *Infect Immun* 2015;83:3428-37.
- ¹³ Kasraie S. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy* 2010;65:712-21.
- ¹⁴ Gallo RL. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *J Invest Dermatol* 2017;137:1213-4.
- ¹⁵ Scharschmidt TC. Commensal microbes and hair follicle morphogenesis coordinately drive Treg migration into neonatal skin. *Cell Host Microbe* 2017;21:1-11.
- ¹⁶ Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol* 2012;12:503-16.
- ¹⁷ Breuer K. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000;55:551-5.
- ¹⁸ Sørensen M. *Staphylococcus aureus* enterotoxin-sensitization is associated with allergic poly-sensitization and allergic multimorbidity in adolescents. *Allergy* 2017 Apr 5. doi: 10.1111/all.13175. [Epub ahead of print].
- ¹⁹ Schlievert PM. Superantigen Profile of *Staphylococcus aureus* Isolates from Patients with Steroid-Resistant Atopic Dermatitis. *Clin Infect Dis* 2008;46:1562-7.
- ²⁰ Bonefeld CM, Geisler C. The role of innate lymphoid cells in healthy and inflamed skin. *Immunol Lett* 2016;179:25-8.
- ²¹ Yang J. Establishment and function of tissue-resident innate lymphoid cells in the skin. *Protein Cell* 2017;8:489-500.
- ²² Imai Y. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:13921-6.
- ²³ Baviera G, Leoni MC, Capra L, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int* 2014;2014:436921.
- ²⁴ Kennedy EA. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *JACI* 2017;139:166-72.