

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttrice Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

Il microbiota cutaneo: equilibrio, disbiosi e nuove
prospettive in ambito cosmetico

Relatore: Sara Perteghella

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Irene Caracciolo

Anno Accademico 2025/2026

Indice

Introduzione.....	1
1 Tessuto cutaneo: funzioni e struttura.....	3
2 Microbiota cutaneo.....	7
2.1 Composizione: batteri, funghi e virus.....	9
2.2 Funzioni fisiologiche del microbiota cutaneo.....	11
2.3 Distribuzione nelle diverse aree cutanee.....	13
2.4 Fattori che alterano il microbiota cutaneo.....	16
3 Disbiosi del microbiota cutaneo.....	22
3.1 Definizione e caratteristiche della disbiosi.....	22
3.2 Cause scatenanti della disbiosi.....	23
3.3 Conseguenze sulla barriera cutanea e aumento della perdita di acqua transepidermica.....	24
4 Microbiota cutaneo e patologie dermatologiche.....	26
4.1 Dermatite atopica.....	26
4.2 Acne Vulgaris.....	29
4.3 Rosacea.....	32
4.4 Psoriasi	34
4.5 Dermatite seborroica.....	37
5 L'asse intestino-cute: una connessione sistemica.....	41
5.1 Definizione dell'asse intestino-e e comunicazione bidirezionale.....	43
5.2 Fattori che influenzano il microbiota intestinale.....	46
5.3 Meccanismi coinvolti nell'asse intestino-cute.....	47
5.4 Il ruolo dei probiotici assunti per via orale nella salute della cute.....	51
6 Strategie di modulazione del microbiota in ambito cosmetico.....	53
6.1 Prebiotici, probiotici e postbiotici nei cosmetici.....	54
6.2 Limiti e sfide formulative.....	60
6.3 Soluzioni tecnologiche ed esempi di applicazioni attuali.....	64
6.4 Altre strategie di modulazione del microbiota cutaneo.....	70
7 Prospettive future della ricerca e applicazioni cosmetiche.....	73
Conclusione.....	75
Bibliografia.....	75

Introduzione

Per lungo tempo la cute è stata considerata soltanto come una barriera fisica con funzione protettiva dell'organismo, ma negli ultimi anni, grazie al progresso delle tecnologie di sequenziamento molecolare, i ricercatori hanno scoperto l'esistenza del microbiota cutaneo. La cute è infatti popolata da una enorme quantità di microrganismi che, in condizioni fisiologiche, hanno un effetto benefico garantendo il mantenimento di uno stato di equilibrio fondamentale per la salute del tessuto cutaneo. I microrganismi residenti competono con i patogeni per i nutrienti, producono sostanze ad attività antimicrobica e danno il loro contributo nella modulazione della risposta immunitaria locale. Tuttavia, a causa di fattori intrinseci ed estrinseci, questo equilibrio può venire meno generando una condizione che viene definita disbiosi, caratterizzata dall'alterazione della funzione di barriera e della capacità di regolare la risposta immunitaria. Questa condizione di disbiosi è pertanto alla base di molte patologie dermatologiche come dermatite atopica, acne, rosacea, psoriasi e dermatite seborroica.

Recentemente, i nuovi studi effettuati hanno inoltre evidenziato l'esistenza di una stretta connessione tra cute e intestino dimostrando che essi non sono sistemi isolati ma, al contrario, sono strettamente influenzati l'uno dall'altro. Grazie a questa scoperta è stato possibile lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative per il trattamento delle patologie dermatologiche causate dalla disbiosi cutanea.

Parallelamente, anche il settore cosmetico ha rivolto il suo interesse al microbiota cutaneo, sviluppando cosmetici che, oltre a migliorare l'aspetto della pelle, sono capaci di migliorarne lo stato di salute favorendo il mantenimento dell'omeostasi cutanea. Per tale ragione, le industrie produttrici di cosmetici stanno attualmente lavorando per sviluppare cosmetici innovativi "microbiome friendly" contenenti probiotici, prebiotici e postbiotici, cercando di superare i limiti e le sfide formulative.

La ricerca sul microbiota cutaneo è in continua evoluzione ed esso rappresenta uno dei principali ambiti di espansione dell'industria cosmetica, offrendo la possibilità

di progettare strategie innovative destinate a ridefinire l'approccio alla cura della pelle.

L'obiettivo della mia tesi è pertanto quello di analizzare il ruolo del microbiota cutaneo nel mantenimento della salute della pelle, i meccanismi che ne permettono l'equilibrio, i fattori che lo influenzano causando la disbiosi e la correlazione tra disbiosi e patologie cutanee. Verranno analizzati i meccanismi alla base dell'asse intestino-cute e le strategie individuate dall'industria cosmetica per modulare la popolazione microbica cutanea, prestando particolare attenzione alle prospettive future che potrebbero portare allo sviluppo di nuove tecnologie per la prevenzione e il trattamento delle alterazioni microbiche cutanee.

1 Tessuto cutaneo: funzioni e struttura

La cute è l'organo più esteso del nostro organismo e svolge una serie di funzioni fondamentali.

In primo luogo difende l'organismo da patogeni esterni potenzialmente pericolosi, da agenti chimici o fisici che possono causare danni, garantisce la termoregolazione attraverso la sudorazione, consente inoltre la percezione sensoriale grazie ai recettori presenti al suo interno permette di percepire vari stimoli quali il caldo, il freddo, il dolore o la pressione. Un'altra importante funzione della pelle consiste nella capacità di eliminare, sempre attraverso il sudore, le sostanze di scarto come urea e sali minerali, allo stesso tempo consente l'assorbimento di sostanze provenienti dall'esterno e questo permette di veicolare farmaci all'interno dell'organismo sfruttando l'assorbimento transdermico di principi attivi contenuti in creme o cerotti transdermici. Infine, svolge la sintesi della vitamina D in seguito all'esposizione della pelle alla luce solare, la quale è essenziale per il corretto funzionamento del sistema immunitario e per il mantenimento delle ossa.

Il tessuto cutaneo svolge le funzioni di barriera multifunzionale: la funzione di barriera meccanica è garantita dall'integrità dello strato cutaneo, la funzione di barriera chimica deriva dalla presenza del film idrolipidico, del pH acido e di numerose sostanze antimicrobiche; infine, la funzione immunologica è assicurata dalle cellule immunitarie residenti che proteggono l'organismo da agenti patogeni esterni.

Analizzando la struttura della cute, essa può essere suddivisa in tre strati: partendo dall'esterno verso l'interno si possono trovare epidermide, derma e ipoderma.

Nella figura 1 si può osservare questa disposizione.

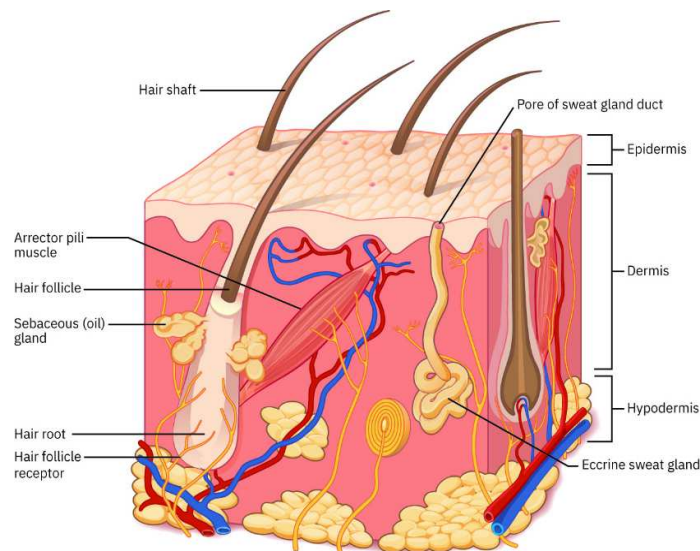


Figura 1. Struttura della cute: epidermide, derma e ipoderma.

Disponibile su:

<https://med.libretexts.org/@api/deki/files/66629/a890bcf364c486c090519e361e8f435288983f41?revision=1>

Lo strato più superficiale dell'epidermide è lo strato corneo, il quale è costituito dai corneociti: cellule cheratinizzate prive di nucleo che derivano dal processo di differenziazione dei cheratinociti. Sono cellule morte che vengono costantemente eliminate e rinnovate. Essi sono immersi in una matrice lipidica composta da ceramidi, colesterolo e acidi grassi. Grazie a questo tipo di organizzazione si riduce la perdita di acqua transepidermica e si impedisce la penetrazione di microrganismi, allergeni e sostanze potenzialmente dannose.

Al di sotto dello strato corneo ci sono poi gli strati granuloso, spinoso e basale, costituiti invece da cellule vive, in particolar modo cheratinociti e melanociti. Una caratteristica fondamentale dell'epidermide consiste nel fatto che essa non è vascolarizzata; pertanto, tutto ciò che arriva all'epidermide deriva dalla vascolarizzazione degli strati sottostanti.

Al di sotto dell'epidermide si trova il derma, un tessuto connettivo ricco di fibre di collagene ed elastina che attribuiscono alla cute proprietà come resistenza meccanica ed elasticità. Il derma contiene al suo interno gli annessi cutanei: ghiandole sudoripare, follicoli piliferi e ghiandole sebacee, in queste nicchie tendono a concentrarsi elevate quantità di microrganismi che costituiscono quello che viene chiamato microbiota cutaneo. In questo strato si trovano anche numerosi

vasi sanguigni e terminazioni nervose. L'ipoderma è lo strato più profondo, è costituito da tessuto adiposo e tessuto connettivo lasso e svolge un ruolo importante come riserva energetica e isolamento termico.

La struttura della cute cambia significativamente nel corso della vita e si rimodella, questo è legato a diversi fattori intrinseci come la genetica o le variazioni ormonali ed estrinseci come lo stile di vita, la dieta, l'esposizione al sole e la cura della pelle; queste alterazioni della struttura cutanea come la ridotta produzione di sebo e sudore o l'assottigliamento dell'epidermide sono accompagnate da una alterazione del microbiota cutaneo (Lee e Kim, s.d.).

La superficie della cute è rivestita dal film idrolipidico, il quale è costituito da un'emulsione molto fine composta prevalentemente da sebo, sudore, acqua e lipidi. La principale funzione del film idrolipidico è quella di difendere la cute proteggendola dagli agenti esterni, di mantenere l'idratazione della pelle limitando la perdita di acqua transepidermica (TEWL) e infine di impedire l'ingresso di possibili agenti patogeni.

All'interno della barriera cutanea lipidi, fattore idratante naturale (NMF), sebo e sudore collaborano per mantenere costante il pH acido fisiologico della pelle e per mantenere l'omeostasi cutanea attraverso la regolazione di diversi processi quali: cheratinizzazione, desquamazione e sintesi lipidica.

La componente lipidica all'interno della cute è quindi fondamentale per proteggere lo strato corneo dalla disidratazione, dai raggi UV, dallo stress ossidativo e dai patogeni.

Il pH fisiologico della cute è generalmente acido, compreso tra 4 e 6; questo ambiente favorisce il mantenimento dell'omeostasi cutanea, supporta la funzione antimicrobica della barriera e contribuisce ai processi di riparazione e rigenerazione della cute. Il pH cutaneo, infatti, influenza l'attività di numerosi enzimi che sono coinvolti nei processi di desquamazione cutanea e di metabolismo lipidico.

L'attività di questi enzimi è strettamente legata al mantenimento del pH acido, pertanto l'alterazione del pH cutaneo può comportare una perdita di funzionalità degli enzimi con conseguente compromissione dell'integrità della barriera epidermica.

Anche il metabolismo lipidico dello strato corneo è influenzato dal pH acido fisiologico che garantisce il corretto funzionamento degli enzimi responsabili di questo processo. I principali enzimi che si occupano del metabolismo lipidico della cute sono, ad esempio, β -glucocerebrosidasi e sfingomielinasi acida, che partecipano alla formazione di ceramidi, componenti fondamentali dei lipidi cutanei.

Un altro componente essenziale all'interno dello strato corneo è il fattore idratante naturale (NMF) il quale consente il mantenimento dell'idratazione cutanea.

È costituito da aminoacidi, acido lattico, urea, citrato, acido urocanico e altri composti derivanti prevalentemente dalla degradazione della filaggrina. L'NMF permette di trattenere acqua all'interno dello strato corneo contribuendo a mantenere la cute idratata ed elastica.

Alterazioni del pH fisiologico, della composizione lipidica o della quantità di NMF possono compromettere la funzione barriera della cute, aumentando la perdita d'acqua transepidermica e favorendo infiammazione, irritazione e squilibri del microambiente cutaneo. Pertanto il mantenimento dell'integrità del film idrolipidico e del pH fisiologico risulta fondamentale anche per la stabilità del microbiota cutaneo, eventuali alterazioni della barriera epidermica possono favorire disbiosi, infiammazione e diverse patologie dermatologiche. (Rajkumar J., 2023)

2 Microbiota cutaneo

La cute costituisce uno strato di barriera con funzione protettiva nei confronti di agenti chimici, fisici e microbici. La componente microbica presente sulla cute costituisce un importante fattore di protezione nei confronti degli agenti esterni.

Sulla superficie cutanea si trovano infatti una grande quantità di microrganismi che sono per la maggior parte batteri e virus e in misura minore funghi e archeobatteri.

Con il termine microbiota si fa riferimento a tutti i microrganismi che popolano la superficie cutanea, mentre il termine microbioma oltre a far riferimento ai microrganismi e alla loro genetica comprende anche l'ambiente in cui essi vivono.

L'organismo umano è infatti disseminato da un'enorme quantità di microrganismi che sono situati in diverse aree corporee come tessuto cutaneo, cavità orale e nasale, tratto gastrointestinale e cuoio capelluto.

Il numero di batteri che popolano la superficie della cute è enorme, addirittura superiore al numero di cellule che costituiscono il nostro organismo, ma essi non sono dannosi e non costituiscono un rischio per la salute del genere umano, sono invece fondamentali per mantenere una pelle sana. Proprio grazie al microbiota cutaneo, la cute mantiene il proprio stato di salute grazie alla protezione da agenti patogeni e alla regolazione della risposta immunitaria (Baglama Š., Trčko K, 2022).

Il microbiota cutaneo, infatti, contribuisce alla protezione del tessuto cutaneo attraverso diversi meccanismi. Alcuni microrganismi commensali producono sostanze antimicrobiche in grado di limitare la crescita di batteri patogeni, mentre altri competono con essi per nutrienti e siti di colonizzazione. Inoltre, alcune specie batteriche partecipano al mantenimento del pH fisiologicamente acido della cute attraverso la produzione di acidi grassi liberi derivati dal metabolismo del sebo. Il microbiota è inoltre coinvolto nella regolazione della risposta immunitaria locale e contribuisce al mantenimento dell'integrità della barriera cutanea.

I fattori che possono influenzare la composizione del microbiota cutaneo sono davvero numerosi, ma molto dipende anche dalla zona che si va a considerare. La cute infatti presenta alcune caratteristiche peculiari quali alti livelli di sali, pH acido e scarsa umidità; tutti questi fattori influenzano in maniera significativa il microbiota cutaneo.

Sulla superficie cutanea esistono diverse nicchie che presentano popolazioni microbiche differenti da zona a zona a seconda delle condizioni di pH, temperatura, umidità o tipologia di lipidi presenti. Contemporaneamente ci sono vari annessi cutanei che presentano un microbiota a sé: ghiandole sebacee, follicoli piliferi, ghiandole eccrine e apocrine avranno tra loro profonde differenze per quanto riguarda la composizione microbica locale.

I vari microrganismi che costituiscono il microbiota cutaneo tendono a localizzarsi soprattutto nelle regioni più umide, come gli spazi interdigitali.

Negli ultimi anni gli studi riguardanti il microbiota cutaneo si sono intensificati, tuttavia sono ancora molte le limitazioni. La cute è infatti un ambiente molto eterogeneo, composto da aree diverse tra loro che ospitano comunità microbiche differenti, per cui non esiste un singolo campione che possa rappresentare tutto il microbiota cutaneo. Inoltre, sulla superficie cutanea la quantità di microrganismi è relativamente bassa e questo rende più complessa la raccolta e l'analisi del materiale. Un ulteriore limite è costituito dalla mancanza di metodi standardizzati utilizzati da tutti: i diversi studi utilizzano tecniche di campionamento e di analisi sempre differenti, rendendo difficile il confronto dei risultati. Sarà per questo motivo necessaria una maggiore standardizzazione dei protocolli al fine di ottenere dati più affidabili e confrontabili tra i diversi studi.

Al fine di comprendere quali sono i microrganismi presenti nelle diverse regioni cutanee, in passato l'unica metodologia utilizzata consisteva nell'effettuare un tampone locale e poi far crescere le popolazioni microbiche *in vitro* andando ad analizzarle. Tuttavia, in questo modo risultava impossibile fare un'analisi corretta e individuare effettivamente tutti i ceppi batterici presenti perché non tutti erano in grado di crescere in determinate condizioni di laboratorio; in alcuni casi, infatti, la crescita microbica dipende da uno specifico microambiente che non può essere replicato in laboratorio. Con il passare del tempo e lo sviluppo di nuove tecnologie è stato possibile caratterizzare in modo più completo le comunità microbiche che popolano la cute.

Attraverso il sequenziamento del gene 16S rRNA si sono potuti identificare i batteri presenti all'interno di un campione, con il sequenziamento metagenomico shotgun, invece, oltre ai batteri vengono identificati anche funghi, virus e altri microrganismi. Tecniche più avanzate, come la metatrascrittomica e la metabolomica, permettono invece di studiare l'attività metabolica e l'espressione genica delle comunità microbiche.

L'introduzione di queste tecniche innovative ha quindi evidenziato una biodiversità molto più ampia rispetto a quella inizialmente ipotizzata, consentendo di approfondire lo studio del microbioma umano.

Tuttavia, sono ancora molti i limiti tra cui la ridotta quantità di DNA microbico presente nei campioni cutanei, la possibile contaminazione con DNA umano e la difficoltà nell'interpretazione dei dati ottenuti che richiede sistemi bioinformatici estremamente complessi non ancora completamente standardizzati. Questo rende difficile il confronto tra studi diversi ed è per questo una delle principali sfide per quanto concerne lo studio del microbiota cutaneo (Fyhrquist N. et al., 2016).

2.1 Composizione: batteri, funghi e virus

Nonostante la superficie cutanea rappresenti un ambiente poco favorevole alla crescita microbica ci sono alcune specie che, grazie a particolari caratteristiche, sono capaci di prosperare anche su una superficie ostile.

Tra i principali gruppi batterici che colonizzano la cute predominano *Actinobacteria*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*.

In particolar modo lo *Staphylococcus epidermidis*, batterio Gram-positivo appartenente ai Firmicutes è uno dei batteri maggiormente presenti nel microbiota cutaneo. Questo microrganismo viene rilevato soprattutto nelle regioni umide della cute come le pieghe cutanee e le zone di ascelle e inguine, ciò è possibile grazie alla sua capacità di utilizzare i composti salini presenti nel sudore per la sua sopravvivenza. Altra categoria importante è quella dei *Corynebacterium*, appartenenti al phylum Actinobacteria, anch'essi Gram-positivi che popolano le regioni umide della cute come le zone ad elevata presenza di ghiandole, inoltre

sfruttano la componente lipidica della cute per il loro metabolismo e pertanto proliferano soprattutto in zone con una elevata quantità di sebo.

Infine, anche i batteri appartenenti al genere *Cutibacterium* (phylum Actinobacteria) costituiscono una componente fondamentale del microbiota cutaneo. Anaerobi e Gram-positivi sono prevalentemente localizzati nei follicoli piliferi e nelle zone dove vi è un'elevata produzione di sebo essendo in grado di degradare i lipidi utilizzandone i prodotti come fonte di nutrimento (Fyhrquist N. et al., 2016).

Finora si è parlato prevalentemente di batteri, ma occorre ricordare che essi non sono i soli a popolare la superficie cutanea, vi sono anche un gran numero di funghi, virus e acari.

Per quanto riguarda la componente fungina, il genere predominante è *Malassezia*, soprattutto nelle zone ricche di sebo poiché ha una spiccata affinità per la componente lipidica della cute. Le specie più frequentemente riscontrate sono *Malassezia restricta*, *Malassezia globosa* e *Malassezia sympodialis*. In alcune regioni corporee, come i piedi, invece la popolazione fungina appare più eterogenea e meno dominata da *Malassezia*. Sebbene siano state identificate anche altre specie fungine, come quelle appartenenti ai generi *Candida*, *Debaryomyces* e *Cryptococcus*, il loro ruolo nella composizione del microbiota cutaneo è ancora oggetto di studio.

Anche alcuni microrganismi eucariotici fanno parte del microbiota cutaneo. Tra questi vi sono gli acari del genere *Demodex*. *Demodex folliculorum* colonizza prevalentemente i follicoli piliferi, mentre *Demodex brevis* si localizza soprattutto nelle ghiandole sebacee presenti sulla pelle.

Il viroma cutaneo è costituito soprattutto da batteriofagi associati ai generi *Propionibacterium* e *Staphylococcus*. In soggetti sani sono stati inoltre identificati papillomavirus, polyomavirus e poxvirus; tuttavia, sembra che la composizione e la percentuale di virus a DNA che popolano la superficie cutanea siano specifiche per ciascun individuo e non siano legate alla sede anatomica in esame.

Il microbiota cutaneo svolge un'importante funzione protettiva nei confronti dell'ospite. I microrganismi commensali ostacolano infatti la crescita dei patogeni competendo per nutrienti e spazio disponibile e producendo sostanze ad attività antimicrobica. Un ruolo particolarmente importante è svolto da *Staphylococcus epidermidis*, questo microrganismo contribuisce alla difesa della cute grazie alla produzione di molecole antimicrobiche e alla modulazione della risposta immunitaria locale.

L'interazione tra microbiota e sistema immunitario avviene attraverso specifici recettori dell'immunità innata, come i *Toll-like receptors* presenti sui cheratinociti e sulle cellule immunitarie cutanee. L'attivazione di tali meccanismi favorisce il mantenimento dell'integrità della barriera epidermica e il controllo dell'infiammazione locale.

Secondo diversi studi il microbiota cutaneo negli adulti tende ad essere relativamente stabile nel corso del tempo, sono però state rilevate variazioni in zone come avambraccio e glutei che costituiscono quindi un'eccezione.

La composizione di batteri e funghi quindi non varia molto nel corso dell'età adulta, diverso è il discorso per quanto riguarda la componente virale che tende ad avere una maggiore variabilità.

Se si verifica l'alterazione del microbiota cutaneo con perdita delle relative funzioni, questo porta a una condizione definita come disbiosi che provoca una serie di malattie che intaccano la pelle causando infezioni e infiammazione, tra cui dermatite atopica, acne, psoriasi, rosacea e idrosadenite suppurativa.

Tuttavia, non è ancora completamente chiarito se la disbiosi rappresenti la causa primaria di queste patologie o una conseguenza dello stato infiammatorio cutaneo (Balato A. et al., 2019) (MacGibeny, M. A et al., 2025).

2.2 Funzioni fisiologiche del microbiota cutaneo

Il microbiota cutaneo contribuisce attivamente alla protezione della cute partecipando al mantenimento della barriera microbica, chimica, fisica e immunologica. I microrganismi commensali presenti sulla superficie cutanea

svolgono infatti una funzione difensiva nei confronti dei patogeni attraverso diversi meccanismi.

Mantenimento dell'integrità della barriera fisica

Il microbiota svolge un ruolo importante nel mantenimento della barriera fisica cutanea. I metaboliti prodotti dai microrganismi cutanei favoriscono l'integrità dello strato corneo e contribuiscono alla corretta organizzazione della barriera epidermica. Alcuni batteri sono inoltre coinvolti nella produzione di sostanze lipidiche che aiutano a mantenere l'idratazione cutanea e a ridurre la perdita di acqua transepidermica.

Mantenimento dell'equilibrio chimico della pelle

Un ulteriore contributo riguarda la barriera chimica cutanea. Attraverso il metabolismo del sebo, alcuni microrganismi come *Cutibacterium acnes* producono acidi grassi liberi che contribuiscono al mantenimento del pH fisiologicamente acido della superficie cutanea. Questo ambiente rappresenta una condizione favorevole per i microrganismi commensali ma meno adatta alla proliferazione di numerosi patogeni.

Regolazione del sistema immunitario cutaneo

Infine, il microbiota cutaneo interagisce costantemente con il sistema immunitario innato. I microrganismi residenti sono in grado di modulare l'attività delle cellule immunitarie e di stimolare la produzione di peptidi antimicrobici da parte dei cheratinociti, contribuendo così al mantenimento dell'omeostasi cutanea e alla difesa contro gli agenti esterni. Oltre a contribuire alla difesa contro i microrganismi patogeni, il microbiota cutaneo svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del sistema immunitario adattativo. La pelle ospita infatti numerose cellule immunitarie, tra cui linfociti T regolatori e linfociti T effettori, che partecipano rispettivamente al mantenimento della tolleranza immunologica e alla risposta contro gli agenti patogeni.

Fin dalle prime fasi della vita, il microbiota cutaneo contribuisce alla maturazione del sistema immunitario. Questo permette al tessuto cutaneo di tollerare i microrganismi commensali senza sviluppare processi infiammatori, favorendo il mantenimento dell'equilibrio cutaneo. Il microbiota cutaneo e il sistema immunitario instaurano quindi una relazione bidirezionale: da un lato i microrganismi residenti contribuiscono alla maturazione e alla modulazione delle risposte immunitarie, dall'altro il sistema immunitario controlla la composizione delle comunità microbiche presenti sulla cute, favorendo il mantenimento di un equilibrio stabile.

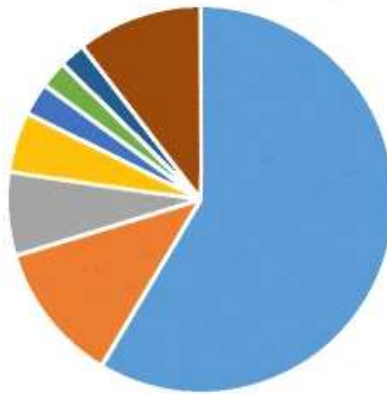
Alterazioni di queste interazioni possono compromettere la tolleranza immunologica e favorire lo sviluppo di processi infiammatori, contribuendo alla comparsa di condizioni patologiche cutanee associate a disbiosi del microbiota cutaneo (MacGibeny, M. A et al., 2025).

2.3 Distribuzione nelle diverse aree cutanee

Essendo la cute l'organo più esteso del corpo umano il microbiota cutaneo avrà una biodiversità nettamente maggiore a seconda della zona rispetto al microbiota intestinale o genitale. La cute, infatti, presenta pieghe, invaginazioni e annessi cutanei di vario tipo, tra cui follicoli piliferi, ghiandole sebacee e ghiandole sudoripare eccrine e apocrine, che costituiscono microambienti particolari dove si sviluppano specifici microrganismi. Pertanto, si può affermare che il microbiota cutaneo non è distribuito in modo omogeneo sulla superficie corporea. I fattori che influenzano maggiormente il microbiota sono: temperatura, umidità, pH, ambiente esterno, presenza di follicoli piliferi o ghiandole sebacee e sudoripare.

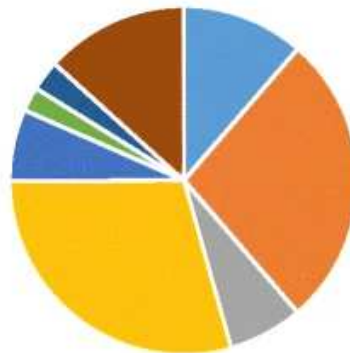
La distribuzione del microbiota cutaneo risulta strettamente correlata alla regione corporea presa in analisi e dipende soprattutto dalle caratteristiche locali della superficie corporea. Le diverse regioni cutanee possono essere suddivise in tre principali categorie: aree sebacee, aree umide e aree secche, come illustrato nella figura 2.

Sebaceous microenvironment (chest, neckline)



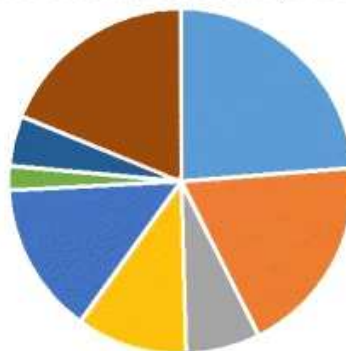
■ *Propionibacteria* spp. ■ *Corynebacterium* spp. ■ *Lactococcus* spp. ■ *Staphylococcus* spp.
■ *Prevotella* spp. ■ *Enhydrobacter* spp. ■ *Streptococcus* spp. ■ Other taxa

Moist microenvironment (armpit)



■ *Propionibacterium* spp. ■ *Corynebacterium* spp. ■ *Lactococcus* spp.
■ *Staphylococcus* spp. ■ *Prevotella* spp. ■ *Enhydrobacter* spp.
■ *Streptococcus* spp. ■ Other taxa

Dry microenvironment (lower back)



■ *Propionibacterium* spp. ■ *Corynebacterium* spp. ■ *Lactococcus* spp.
■ *Staphylococcus* spp. ■ *Prevotella* spp. ■ *Enhydrobacter* spp.
■ *Streptococcus* spp. ■ Other taxa

Figura 2. Abbondanze relative medie dei sette generi più comuni del microbioma cutaneo in diversi microambienti della pelle umana. Fonte: Fyhrquist et al., 2016.

Aree sebacee

Le aree sebacee comprendono soprattutto il viso, il cuoio capelluto, il torace e il dorso, qui viene prodotta un'elevata quantità di sebo che favorisce lo sviluppo e la predominanza di microrganismi lipofili. Tra i microrganismi maggiormente presenti vi sono la specie *Cutibacterium acnes* e i lieviti appartenenti al genere *Malassezia*. Inoltre, come mostrato nella figura 2, nelle aree sebacee il genere *Propionibacterium* risulta quello maggiormente rappresentato, seguito da *Corynebacterium* e *Lactococcus*, mentre gli altri generi presentano un'abbondanza relativa inferiore.

Aree umide

Le aree umide comprendono invece ascelle, ombelico, pieghe inguinali, piega interglutea, piega interna del gomito e zona posteriore del ginocchio. Queste zone sono caratterizzate da un elevato grado di umidità e tendenzialmente presentano una temperatura maggiore rispetto ad altre zone. Come evidenziato nella figura 2, nelle aree umide *Staphylococcus* e *Corynebacterium* risultano tra i generi maggiormente rappresentati, insieme a *Propionibacterium*, mentre sono presenti in quantità inferiori *Prevotella*, *Lactococcus*, *Enhydrobacter* e *Streptococcus*. Queste specie batteriche sono caratterizzate da un'elevata capacità di colonizzare microambienti caldi e umidi, dove si accumula il sudore.

Aree secche

Le aree secche comprendono regioni come avambracci, mani, gambe e glutei e presentano condizioni meno favorevoli alla crescita microbica. Nonostante la minore densità di microrganismi, queste regioni mostrano generalmente la maggiore biodiversità, come illustrato nella figura 2, nelle aree secche si osserva una distribuzione più eterogenea dei diversi generi microbici, tra cui *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*, oltre ad altri taxa. La maggiore biodiversità riscontrata in queste zone dipende soprattutto dalla maggiore esposizione agli agenti ambientali.

Oltre a variare nelle diverse sedi corporee, il microbiota cutaneo può subire modificazioni anche nel tempo, tuttavia la stabilità del microbiota nel corso della vita dipende sempre dalla regione corporea, ci saranno alcune zone dove esso si

mantiene tendenzialmente stabile negli anni e altre zone dove ci saranno invece variazioni più significative.

Alcune aree poco esposte all'ambiente esterno, come il condotto uditivo esterno, le narici e le pieghe inguinali, tendono a conservare una composizione microbica relativamente costante, al contrario, nelle regioni più esposte si osservano variazioni più frequenti delle popolazioni microbiche.

Quindi, è possibile affermare che il sito anatomico è uno dei fattori che maggiormente influenza la composizione del microbiota cutaneo. Le comunità microbiche presenti in una specifica regione corporea tendono infatti ad essere più simili tra stesse zone di individui diversi che tra differenti aree cutanee dello stesso soggetto. Ciò suggerisce che le condizioni ambientali locali, come umidità, temperatura, pH e disponibilità di nutrienti, esercitino un'influenza decisiva nella selezione e nel mantenimento delle popolazioni microbiche residenti (Grice & Segre, 2011).

2.4 Fattori che alterano il microbiota cutaneo

La distribuzione del microbiota cutaneo non dipende esclusivamente dal sito anatomico, ma può essere modificata da numerosi fattori intrinseci ed estrinseci, tra cui età, sesso, stato del sistema immunitario, abitudini igieniche, uso di cosmetici e trattamenti farmacologici.

Fattori intrinseci

Età

La cute del feto già durante il parto vaginale entra in contatto con il microbiota della madre e inizia la colonizzazione da parte di microrganismi di origine vaginale e perineale, tra cui i *Lactobacillus* che andranno a costituire il microbiota cutaneo che si modulerà per tutto il resto della vita e che avrà una diversa composizione a seconda della zona corporea in analisi, nel caso del parto cesareo invece il neonato acquisirà prevalentemente batteri cutanei come *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Cutibacterium*. Il microbiota cutaneo, quindi nei primi giorni di vita del neonato

dipende dalle modalità di parto, ma già dopo alcune settimane esso si rimodella e diviene principalmente determinato dalla sede corporea.

Il processo di maturazione e sviluppo del microbiota che continua nei primi anni di vita del bambino è fondamentale per prevenire malattie infiammatorie della pelle che tendono a manifestarsi frequentemente nei neonati come la dermatite atopica o le infezioni da pannolino, per questo motivo è importante la trasmissione microbica da parte della madre già dai primi istanti di vita.

I bambini tendono a presentare un minor numero di batteri lipofili rispetto agli adulti in quanto producono una minor quantità di sebo, ma non ci sono differenze significative legate al sesso.

Durante l'adolescenza si verifica un'ulteriore modulazione, aumenta in maniera significativa la produzione di sebo e questo è legato all'elevatissima presenza di batteri chiamati *Cutibacterium acnes*, emerge inoltre la prevalenza degli *Actinobacteria* più lipofili a discapito dei *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*, tali alterazioni possono causare degli squilibri che portano alla comparsa dell'acne, una condizione cutanea tipica della pubertà.

L'età adulta è caratterizzata da una certa stabilità del microbiota cutaneo, mentre l'invecchiamento comporta una riduzione della sudorazione, della produzione di sebo e della funzione immunitaria che genera un nuovo rimodellamento del microbiota cutaneo in età avanzata. Pertanto, le variazioni fisiologiche legate all'età modificano il microambiente cutaneo influenzando la composizione del microbiota (Luna P. C., 2020).

Sesso

Anche il sesso può influenzare il microbiota cutaneo, questo è legato soprattutto a fattori ormonali. Gli ormoni androgeni determinano una maggiore produzione di sebo con conseguente maggiore sviluppo di microrganismi lipofili, mentre invece gli estrogeni concorrono al funzionamento della barriera cutanea e all'omeostasi cutanea. Talvolta le differenze osservate potrebbero però essere legate all'uso di cosmetici e all'igiene personale.

Genetica dell'ospite

Anche la componente genetica del soggetto può contribuire indirettamente alla modulazione dell'ecosistema microbico cutaneo determinando una significativa variabilità interindividuale. La composizione del microbiota cutaneo è quindi influenzata anche dai fattori genetici dell'ospite.

Le caratteristiche genetiche individuali possono infatti modulare diversi processi biologici, tra cui la risposta immunitaria innata e adattativa, la funzione di barriera della pelle e i meccanismi di cheratinizzazione, contribuendo a determinare le condizioni favorevoli alla colonizzazione di specifiche comunità microbiche.

L'importanza della componente genetica è stata evidenziata da studi condotti su gemelli, nei quali è stata osservata una maggiore somiglianza del microbiota cutaneo tra individui geneticamente correlati rispetto a soggetti non imparentati. Tuttavia, tale somiglianza potrebbe essere influenzata anche dalla condivisione dello stesso ambiente e di abitudini comuni, fattori che contribuiscono significativamente alla composizione delle comunità microbiche cutanee.

In particolare, sono stati individuati geni coinvolti nei processi di riconoscimento dei patogeni, nella regolazione della risposta immunitaria, nella percezione degli stimoli ambientali e nei meccanismi di proliferazione e differenziazione cellulare. Questi risultati suggeriscono che la genetica dell'ospite rappresenti uno dei fattori in grado di contribuire alla variabilità del microbiota cutaneo tra gli individui (Grice & Segre, 2011) (MacGibeny, M. A et al., 2025).

Immunità

Anche il sistema immunitario esercita un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio microbico. Alterazioni immunitarie possono modificare la composizione del microbiota cutaneo, favorendo la colonizzazione da parte di microrganismi normalmente poco rappresentati nella cute sana (MacGibeny, M. A et al., 2025).

Fattori estrinseci

Cosmetici

Al giorno d'oggi i cosmetici, soprattutto quelli ad azione idratante e detergente, sono ampiamente utilizzati nella popolazione e vengono applicati quotidianamente con l'obiettivo di prevenire la secchezza cutanea e mantenere una cute sana ed elastica.

Studi recenti hanno messo in evidenza come tali prodotti cosmetici siano in grado di modulare significativamente l'ecosistema cutaneo agendo sul pH fisiologico, sul film idrolipidico e sulla perdita transepidermica di acqua (TEWL) influenzando indirettamente il microbiota.

Gli effetti variano a seconda del tipo di cosmetico: ad esempio, i prodotti idratanti agiscono ripristinando la barriera cutanea e riducendo la perdita di acqua transepidermica (TEWL), mentre i prodotti detergenti, soprattutto se contengono tensioattivi, sono più aggressivi sul film idrolipidico causando alterazioni significative dell'ecosistema cutaneo.

In seguito a periodi di utilizzo costante di prodotti cosmetici è stata osservata una maggiore varietà di microrganismi sulla superficie cutanea. Questo cambiamento non sembra essere strettamente connesso alle condizioni iniziali della cute, ma piuttosto legato a una riorganizzazione generale dell'ecosistema microbico dovuta all'impiego di detergenti, creme e lozioni.

Tuttavia, sebbene i cosmetici possano essere responsabili in parte del rimodellamento del microbiota cutaneo, è emerso che le differenze tra individui restano comunque più influenti rispetto agli effetti dei cosmetici stessi. Le differenze interindividuali fanno sì che il microbiota si modelli in modo diverso in ogni individuo, anche in seguito all'applicazione degli stessi cosmetici. Tra i microrganismi più sensibili a questi cambiamenti rientrano quelli lipofili del genere *Cutibacterium*, che normalmente si sviluppano nelle zone ricche di sebo.

Quando la routine cosmetica porta a una modifica dell'ambiente superficiale della pelle, soprattutto in termini di idratazione e contenuto lipidico, si può osservare una riduzione della loro presenza.

Oggi le formulazioni più recenti sono caratterizzate da una maggiore attenzione al mantenimento dell'omeostasi cutanea senza andare ad alterarne eccessivamente il microbiota; si parla in questo caso dei cosmetici “microbiome friendly” che sono generalmente caratterizzati da pH fisiologico, tensioattivi scarsamente aggressivi e possono contenere prebiotici, probiotici e postbiotici (Moskovicz V., 2020).

Ambiente

Un altro fattore importante che influenza significativamente il microbiota cutaneo è l'ambiente esterno; in uno studio condotto da Van Mierlo et al. si è valutata l'influenza del clima alpino e del clima marittimo moderato sui pazienti affetti da dermatite atopica ed è emerso che il clima alpino, a differenza di quello marittimo moderato, portava a un netto miglioramento della condizione patologica con una drastica riduzione della presenza di *Staphylococcus aureus*, microrganismo frequentemente associato alla gravità della patologia. Questo studio ha quindi permesso di comprendere che i fattori ambientali e climatici possono contribuire al miglioramento dell'equilibrio microbico cutaneo (Van Mierlo et al., 2019).

Anche i raggi UV possono giocare un ruolo rilevante in questo senso, infatti essi determinano delle modificazioni del microambiente cutaneo alterandone la barriera e determinando stress ossidativo con conseguente modulazione della risposta immunitaria locale. I raggi UV possono stimolare la produzione di peptidi antimicrobici che sono delle molecole appartenenti al sistema immunitario innato e che aiutano nella difesa dai microrganismi patogeni. È però necessario tenere a mente che un eccesso di raggi UV può essere responsabile di fotoinvecchiamento e di danno cutaneo, aumenta anche l'infiammazione provocando alterazioni qualitative e quantitative della flora batterica presente sulla cute. Inoltre, secondo studi recenti è stata individuata una relazione bidirezionale secondo cui i raggi UV influenzano il microbiota e, allo stesso tempo, il microbiota può influenzare la risposta cutanea ai raggi UV modulando i processi immunitari e infiammatori provocati dall'esposizione solare.

Pertanto, una corretta protezione solare risulta fondamentale non solo per prevenire il danno cellulare e il fotoinvecchiamento ma anche per il mantenimento dell'omeostasi cutanea (Moskovicz V., 2020).

Anche l'inquinamento atmosferico può influenzare negativamente il microbiota, le particelle inquinanti presenti nell'atmosfera come il particolato PM2.5 e PM10, possono interagire con la cute causando processi infiammatori e stress ossidativo, compromettendo la barriera cutanea e la flora microbica residente.

Agenti antimicrobici

Gli antibiotici e antimicrobici che vengono usati per contrastare le infezioni batteriche e altre patologie dermatologiche possono a loro volta alterare il microbiota cutaneo in quanto agiscono sui batteri in maniera non selettiva e quindi possono causare disbiosi.

Diversi studi hanno mostrato che la terapia antibiotica può ridurre la varietà delle specie microbiche presenti sulla cute e favorire alterazioni persistenti della composizione batterica. Inoltre, poiché gli antibiotici modificano anche il microbiota intestinale, i loro effetti possono estendersi indirettamente alla cute attraverso i meccanismi dell'asse intestino-pelle.

Per esempio, nel caso del trattamento dell'acne, l'uso prolungato di antibiotici topici o sistemici può influenzare l'omeostasi cutanea, pertanto, recentemente si sta cercando di trovare terapie più mirate che siano in grado di agire sui patogeni senza però alterare l'equilibrio microbico cutaneo (Moskovicz V., 2020).

3 Disbiosi del microbiota cutaneo

Il microbiota cutaneo deve mantenere il proprio equilibrio affinché possa svolgere al meglio le proprie funzioni, tuttavia, sono molti i fattori intrinseci ed estrinseci che possono alterarlo, compromettendone il funzionamento e provocando lo sviluppo di varie patologie.

3.1 Definizione e caratteristiche della disbiosi

In condizioni di equilibrio si ha la massima stabilità del microbiota cutaneo che è caratterizzata da una barriera epidermica efficiente e integra.

Questo stato è il risultato di una stretta interazione tra i microrganismi residenti, le cellule della cute e il sistema immunitario locale, che insieme favoriscono la normale maturazione dell'epidermide e la produzione di molecole con attività antimicrobica. Inoltre, la presenza di una comunità microbica bilanciata limita la crescita dei microrganismi potenzialmente patogeni attraverso meccanismi di competizione.

Il microbiota cutaneo non è l'unico: nell'organismo umano vi sono anche un microbiota intestinale, polmonare, orale e genitale; tuttavia, quello cutaneo si conferma essere quello soggetto a una maggiore variabilità a causa di fattori intrinseci ed estrinseci.

Dagli studi effettuati emerge quanto esso sia dinamico, capace di mantenere il proprio equilibrio in situazioni fisiologiche e in grado di ristabilire le condizioni di eubiosi anche dopo perturbazioni transitorie.

Nonostante ciò, in seguito a esposizioni ripetute o prolungate a fattori di stress, può essere compromessa la capacità di recupero, determinando una condizione di disbiosi difficile da ripristinare. Quando questo equilibrio viene alterato, si ha la perdita di stabilità del microbiota cutaneo e spesso compaiono specie predominanti.

Questa condizione di alterato equilibrio microbiologico prende il nome di disbiosi ed è associata a un'alterazione della funzione di barriera cutanea a cui si accompagna una minore capacità di riparazione tissutale, maggiore infiammazione ed elevata suscettibilità alle infezioni. In questa situazione, infatti, il microbiota cutaneo, non essendo in equilibrio, non è in grado di impedire la colonizzazione da

parte di microrganismi patogeni attraverso la competizione per i siti di adesione e per i nutrienti, e questo aumenta le probabilità che si sviluppino infezioni.

La disbiosi è quindi senza dubbio connessa con lo sviluppo di diverse patologie cutanee, però dagli studi effettuati non è ancora stato possibile comprendere se la disbiosi agisca come causa o come conseguenza della patologia cutanea (Borrego-Ruiz A., & Borrego J. J., 2024).

3.2 Cause scatenanti della disbiosi

La disbiosi del microbiota cutaneo si verifica quando viene alterato il delicato equilibrio tra i microrganismi residenti e l'ospite. In condizioni fisiologiche, le diverse comunità microbiche presenti sulla superficie cutanea convivono contribuendo al mantenimento dell'omeostasi cutanea e alla protezione nei confronti di agenti patogeni esterni. Tuttavia, numerosi fattori intrinseci ed estrinseci possono intaccare questo delicato equilibrio, causando alterazioni della composizione e della funzionalità del microbiota cutaneo.

Le cause della disbiosi sono molteplici e comprendono sia fattori intrinseci che estrinseci. Tra i fattori intrinseci rientrano le variazioni ormonali, l'età, la predisposizione genetica e le alterazioni del sistema immunitario che compromettono i meccanismi di regolazione immunitaria e possono favorire i processi infiammatori.

Tra i fattori estrinseci invece si trovano le abitudini igieniche, l'impiego di prodotti cosmetici, soprattutto l'uso di detergenti aggressivi, che possono rimuovere componenti del film idrolipidico e alterare la flora microbica esistente. Altro fattore importante da considerare è l'uso prolungato di antibiotici topici o sistemici che possono ridurre in modo non selettivo le popolazioni microbiche commensali, favorendo il fenomeno della disbiosi. L'inquinamento atmosferico e l'esposizione ai raggi UV promuovono lo stress ossidativo causando alterazioni della barriera cutanea. Infine, diversi aspetti legati allo stile di vita possono causare disbiosi, come alimentazione, stress e qualità del sonno.

Questi fattori possono contribuire ad alterare alcune caratteristiche della cute, come ad esempio il pH cutaneo, la produzione di sebo o la disponibilità di sostanze

nutritive. Questo comporterà uno squilibrio della popolazione microbica portando all'eccessiva proliferazione di alcune specie che avranno la meglio sulle altre che tendono a ridursi o scomparire.

Conseguenza diretta di questo fenomeno è la netta riduzione della biodiversità microbica caratteristica primaria della condizione di disbiosi.

In condizioni di disbiosi, i meccanismi che normalmente limitano la crescita di microrganismi opportunisti possono risultare meno efficaci, favorendo l'insorgenza di processi infiammatori e alterazioni della funzionalità cutanea. Pertanto, la disbiosi non rappresenta semplicemente una variazione nella composizione del microbiota, ma una condizione in grado di influenzare in modo significativo la salute della pelle.

3.3 Conseguenze sulla barriera cutanea e aumento della perdita di acqua transepidermica

Le conseguenze di tale squilibrio si riflettono in particolare sull'integrità della barriera cutanea, che può diventare più vulnerabile agli agenti esterni e meno efficace nel mantenere il corretto livello di idratazione. Questo aspetto è strettamente correlato all'aumento della perdita di acqua transepidermica e ai processi infiammatori che caratterizzano numerose patologie dermatologiche. Questo processo è strettamente connesso all'attivazione di risposte immunitarie innate e adattative, che, se protratte nel tempo, possono favorire la comparsa e il mantenimento di stati infiammatori cronici.

La disbiosi cutanea, infatti, non si limita a una semplice variazione quantitativa o qualitativa dei microrganismi presenti, ma si associa spesso a modificazioni funzionali della barriera cutanea.

La barriera cutanea è localizzata principalmente nello strato corneo ed è costituita da corneociti immersi in una matrice lipidica. Questa struttura regola la perdita di acqua e protegge dall'ingresso di sostanze irritanti, allergeni e microrganismi patogeni. Una delle principali conseguenze della compromissione della barriera è l'aumento della perdita di acqua transepidermica (TEWL, *Transepidermal Water*

Loss), parametro utilizzato per valutare l'integrità della cute. Se la TEWL assume valori elevati, significa che la pelle ha una scarsa capacità di trattenere l'acqua; pertanto, la pelle appare secca, desquamata e infiammata.

L'incremento della perdita di acqua conseguente all'aumento del valore di TEWL comporta una riduzione del contenuto idrico dello strato corneo e la compromissione di numerosi processi enzimatici responsabili della maturazione e della desquamazione fisiologica della pelle. I corneociti tendono quindi ad accumularsi sulla superficie cutanea, causando ruvidità, screpolature e desquamazione. Inoltre, una barriera alterata favorisce la penetrazione di allergeni, sostanze irritanti e microrganismi patogeni, provocando ulteriore infiammazione e deterioramento della funzione barriera. La perdita dell'integrità della barriera cutanea costituisce quindi una delle principali conseguenze della disbiosi.

Oltre alla compromissione della barriera cutanea e all'aumento della perdita di acqua transepidermica, la disbiosi può determinare un'alterazione della risposta immunitaria locale e la perdita della capacità del microbiota di contrastare la proliferazione di microrganismi patogeni.

La stretta connessione tra alterazioni microbiche, infiammazione locale e aumento della TEWL contribuisce alla comparsa e al mantenimento di numerose patologie dermatologiche, evidenziando l'importanza del microbiota nel preservare la salute della cute (Verdier-Sévrain S. & Bonté F., 2007); (Borrego-Ruiz A., & Borrego J., 2024).

4 Microbiota cutaneo e patologie dermatologiche

L'alterazione dell'equilibrio microbico cutaneo genera la condizione di disbiosi, questa condizione è alla base di una serie di patologie cutanee principalmente di natura infiammatoria.

Negli ultimi anni è aumentato significativamente il numero di studi volti ad individuare la composizione del microbiota cutaneo grazie a tecniche di sequenziamento sempre più innovative e questo ha permesso di comprendere meglio i meccanismi alla base di queste patologie cutanee.

4.1 Dermatite atopica

La dermatite atopica è una malattia infiammatoria della cute che colpisce circa il 20% dei bambini e il 10% degli adulti nei Paesi sviluppati. Si alternano fasi in cui l'infiammazione è controllata e fasi in cui si verifica la riacutizzazione con sintomi molto evidenti: la cute appare arrossata, secca, pruriginosa, soggetta a desquamazione, come illustrato nella figura 3.



Figura 3. Rappresentazione delle manifestazioni cliniche della dermatite atopica.

Fonte: DermNet NZ,

<https://dermnetnz.org/assets/Uploads/SCORAD/atopic-oozy-2.jpg>

Attraverso gli studi effettuati sulla cute di soggetti affetti da questa patologia è stata rilevata l'alterazione del microbiota cutaneo sia in corrispondenza delle lesioni che sulla cute apparentemente sana dei soggetti. È emerso inoltre che i pazienti che

presentavano questa patologia manifestavano una riduzione della biodiversità microbica cutanea con una netta prevalenza di *Staphylococcus aureus* a discapito delle altre specie microbiche presenti originariamente quali: *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Micrococcus* e *Streptococcus*.

I batteri appartenenti alla categoria dello *Staphylococcus aureus* sono dei Gram positivi, opportunisti che producono un'elevata quantità di biofilm al fine di aumentare la capacità di questi batteri di colonizzare la cute, eludendo la risposta immunitaria e riducendo in modo significativo tutti gli altri ceppi batterici. Nelle fasi acute aumenta la colonizzazione da *Staphylococcus aureus* e generalmente una maggiore presenza di questo batterio è correlata ad una maggiore severità della malattia. Durante il miglioramento clinico si registra nuovamente l'aumento della biodiversità microbica, il microbiota è quindi estremamente dinamico.

Altro microrganismo coinvolto nella patogenesi della dermatite atopica è il fungo *Malassezia*, che è la specie fungina maggiormente presente sulla superficie cutanea dei mammiferi; in condizioni fisiologiche questo fungo è un commensale che si presenta in due specie diverse che sono *Malassezia furfur* e *Malassezia sympodialis*, ma in condizioni patologiche si rileva l'eccessiva proliferazione di questo fungo tra le cause scatenanti della dermatite atopica.

La dermatite atopica è una patologia multifattoriale dove oltre ai fattori ambientali e immunologici anche la genetica svolge un ruolo importante, il principale fattore di rischio genetico è la mutazione del gene della filaggrina, proteina essenziale per l'integrità della barriera cutanea, questa mutazione ne provoca l'alterazione e determina l'innalzamento del valore di pH a causa di una ridotta produzione di acido urocanico e acido pirrolidoncarbossilico. L'aumento di pH provoca la maggiore espressione di proteine che contribuiscono all'evasione immunitaria favorendo la colonizzazione da parte di *Staphylococcus aureus* che poi, attraverso i propri fattori di virulenza, provoca un'ulteriore alterazione della barriera cutanea.

Inoltre, la patologia presenta una risposta immunitaria prevalentemente di tipo Th2, questo incrementa ulteriormente l'infiammazione e la perdita di integrità della barriera con modificazioni del microbiota residente e disbiosi. Nella figura 4 vengono messe a confronto la cute sana con quella affetta da dermatite atopica:

nella cute sana, il microbiota cutaneo contribuisce al mantenimento dell'omeostasi della barriera e dell'equilibrio immunitario grazie anche a molecole antimicrobiche. Nella dermatite atopica invece, caratterizzata dall'eccessiva proliferazione di *Staphylococcus aureus* e dalla riduzione della produzione di peptidi antimicrobici (catelicidine e defensine) viene compromessa l'integrità della barriera cutanea portando all'aumento del pH e della perdita d'acqua transepidermica (TEWL). Si verifica l'aumento della produzione di citochine Th2 tra cui IL-4, IL-5 e IL-13 che provocano il mantenimento dell'infiammazione e la distruzione della barriera cutanea.

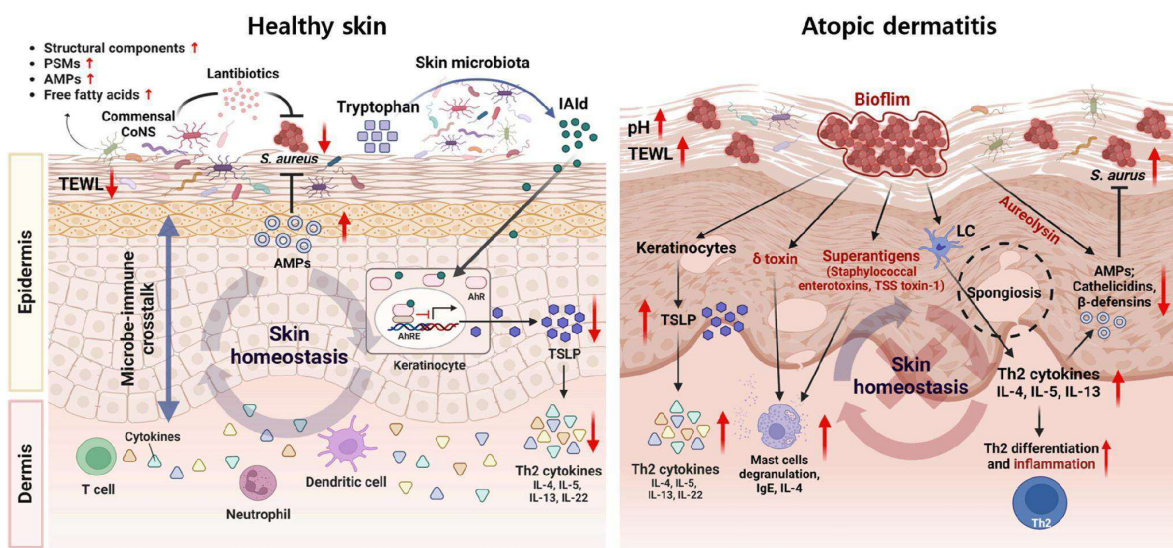


Figura 4. Confronto tra cute sana e cute affetta da dermatite atopica.

Fonte: Kim et al., 2023.

Per il trattamento delle riacutizzazioni si impiegano corticosteroidi topici, i quali contribuiscono alla riduzione dello *Staphylococcus aureus* e aumentano la biodiversità microbica, mentre per le fasi meno gravi si usano creme e unguenti che esercitano un'azione emolliente; occorre invece evitare l'uso di antibiotici per ridurre il rischio che si sviluppino ceppi resistenti. I raggi UVB possono essere utili per aumentare la diversità microbica a livello della cute, si possono inoltre usare terapie sistemiche a base di dupilumab, un anticorpo monoclonale umano che agisce a livello della subunità α del recettore dell'IL-4 migliorando la sintomatologia dei pazienti, tuttavia in seguito alla sospensione si ha una perdita dell'effetto benefico.

Recentemente, la ricerca ha posto la sua attenzione sullo sviluppo di terapie mirate per la dermatite atopica che agiscano a livello della comunità microbica cutanea, tra le strategie attualmente in studio c'è l'uso di batteri commensali benefici e tecniche specifiche impiegate con lo scopo di modulare selettivamente le comunità microbiche presenti sulla cute per recuperare l'equilibrio dell'ecosistema cutaneo e ripristinare la barriera cutanea.

La dermatite atopica rappresenta quindi un esempio di interazione bidirezionale tra alterazione della barriera cutanea, risposta immunitaria e disbiosi microbica (Koh L. F. et al., 2022) (Edslev S. M. et al., 2020).

4.2 Acne Vulgaris

L'acne vulgaris è una delle patologie dermatologiche più diffuse durante l'adolescenza, ma in alcuni casi più rari può colpire anche individui adulti, nelle ragazze le lesioni, infiammatorie e non, si manifestano soprattutto sul viso, mentre nei ragazzi sono spesso più profonde e coinvolgono zone come schiena e petto.

È caratterizzata dalla comparsa di eruzioni cutanee, papule, pustole e comedoni, che vengono mostrati nella figura 5 sottostante.



Figura 5. Acne vulgaris con lesioni infiammatorie del volto.

Fonte: DermNet NZ, <https://dermnetnz.org/assets/Uploads/SCORAD/atopic-oozy-2.jpg>

Questa condizione può avere un impatto significativo anche dal punto di vista psicologico causando nei soggetti isolamento sociale, problemi relazionali e

depressione; spesso le cicatrici dell'acne rimangono visibili a lungo anche dopo la terapia compromettendo la qualità di vita di chi ne ha sofferto.

L'eziopatogenesi dell'acne è multifattoriale e i fattori alla base di questa patologia sono: la componente genetica, l'alimentazione, lo stile di vita, disturbi ormonali e l'eccessiva proliferazione batterica.

Un ulteriore meccanismo coinvolto nella patogenesi dell'acne è l'ipercheratinizzazione del follicolo pilosebaceo che favorisce l'ostruzione del poro e la formazione dei comedoni.

Così come nella dermatite atopica, anche nel caso dell'acne il microbiota cutaneo gioca un ruolo fondamentale: la disbiosi della comunità batterica cutanea è tra le cause principali dello sviluppo della patologia.

In questo caso il batterio maggiormente coinvolto nella patogenesi è il *Cutibacterium acnes*, il quale popola soprattutto le aree molto ricche di sebo, tra cui viso, torace, schiena, arti superiori e cuoio capelluto. Pur non essendo ancora perfettamente chiari i meccanismi attraverso cui questo batterio sia alla base della patologia, è stato osservato che esso è ricco di lipasi che agiscono a livello del sebo idrolizzando digliceridi e trigliceridi in esso contenuti e producendo acidi grassi liberi. Questi ultimi causano un abbassamento del pH cutaneo, la riduzione della proliferazione microbica di *Streptococcus* e *Staphylococcus aureus*, ma soprattutto un effetto pro-infiammatorio cutaneo. Non è tanto l'eccessiva proliferazione di *Cutibacterium acnes* a causare la patologia, ma più lo squilibrio tra i vari ceppi di questa specie batterica, dalla disbiosi del microbiota cutaneo scaturisce l'attivazione dell'immunità innata e l'effetto proinfiammatorio caratteristico della malattia. L'acne, quindi, potrebbe essere scatenata dalla perdita della diversità batterica del *Cutibacterium acnes* e in particolare dalla predominanza del filotipo IA1 nel caso dell'acne del viso.

L'obiettivo della terapia in questi casi è quello di ripristinare la diversità del microbiota modulando la risposta immunitaria innata e bloccando l'infiammazione caratteristica dell'acne. Il trattamento dell'acne inizia in primo luogo con trattamenti e farmaci topici, si usano prodotti ad azione locale come acido azelaico, antibiotici topici, cheratolitici, perossido di benzoile e analoghi dei retinoidi. Nel caso di

pazienti con una condizione più grave che non risponde alle terapie locali si passa alla somministrazione per via orale di antibiotici ad azione sistemica come tetracicline, eritromicina o cotrimossazolo che hanno l'effetto di inibire la proliferazione di *Cutibacterium acnes* ed esercitano anche un'azione antinfiammatoria.

L'uso prolungato di antibiotici può tuttavia favorire lo sviluppo di ceppi batterici resistenti e alterare ulteriormente l'equilibrio del microbiota cutaneo. Alcuni studi recenti hanno dimostrato che l'applicazione topica di probiotici può ridurre papule e pustole nei soggetti acneici rappresentando una possibile alternativa all'uso prolungato di antibiotici.

Solo nei casi più gravi, in seguito al fallimento delle terapie citate, si passa alla somministrazione di isotretinoina per via orale; essa modula la risposta infiammatoria e riduce la produzione di sebo bloccando quindi la formazione di nuove eruzioni cutanee e consentendo la remissione anche dei casi più gravi. Tuttavia, non è un farmaco privo di effetti collaterali, può infatti comportare una serie di gravi problematiche e deve essere prescritto solo in caso di reale necessità da parte di un medico competente che valuti caso per caso se la terapia sia adatta al soggetto. Tra gli effetti collaterali causati da questa terapia ci sono: artralgie, rigidità, tendinite, anomalie dei lipidi sierici, alopecia, fotosensibilità, secchezza delle mucose e della pelle, anomalie dei test di funzionalità epatica, pancreatite, depressione, anemia e leucopenia. La terapia deve essere accompagnata da esami periodici per valutare diversi parametri come colesterolo e trigliceridi sierici e soprattutto una particolare attenzione deve essere posta nelle donne in età fertile in quanto l'isotretinoina presenta una stretta connessione con aborti spontanei e gravi malformazioni del feto. Prima di iniziare la terapia la donna in età fertile dovrà effettuare un test di gravidanza per certificare di non essere incinta e tale test dovrà essere ripetuto mensilmente durante tutta la terapia proprio a causa della forte teratogenicità di questo farmaco.

L'acne è quindi una patologia multifattoriale dove, oltre alla componente genetica e agli squilibri ormonali, un ruolo fondamentale è svolto dal microbiota cutaneo, per questo motivo uno degli obiettivi terapeutici è il ripristino dell'equilibrio cutaneo.

Molto utili in questo senso sono i probiotici che possono essere applicati a livello topico attraverso i cosmetici aiutando a ripristinare il microbiota alterato, oppure possono essere assunti per via orale agendo dall'interno per trattare l'acne attraverso la modulazione nel microbiota intestinale (Drenò B. et al., 2020) (Chilicka K. et al., 2022).

4.3 Rosacea

La rosacea è una malattia infiammatoria cronica della pelle che insorge soprattutto nelle donne di età superiore ai 30 anni e con una carnagione molto chiara. Le principali manifestazioni di questa patologia includono pelle arrossata, eritemi e pustole, come si osserva nella figura 6.



Figura 6. Rosacea papulo-pustolosa con eritema facciale.

Fonte: DermNet NZ, <https://dermnetnz.org/assets/collection/Rosacea/rosacea-0004.jpg>

La patologia è ancora oggetto di studio, ma anche in questo caso il microbiota cutaneo sembra svolgere un ruolo importante.

L'eziopatogenesi è multifattoriale e tra i principali fattori di rischio ci sono: la predisposizione genetica allo sviluppo della patologia, ma anche alcuni aspetti relativi allo stile di vita come, ad esempio, un eccessivo consumo di alcol o un'elevata esposizione ai raggi UV. L'insorgenza della rosacea è associata ad alterazioni dell'immunità innata e adattativa, crescente infiammazione e squilibrio della flora batterica cutanea. Nei soggetti affetti da rosacea inoltre sono stati rilevati

livelli più elevati di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che contribuiscono allo stress ossidativo e al mantenimento dello stato infiammatorio.

I microrganismi che possono essere considerati come possibili protagonisti della patogenesi della rosacea sono: *Demodex folliculorum*, *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis* e *Cutibacterium acnes*. *Demodex folliculorum* è un acaro presente fisiologicamente nell'unità pilosebacea, ma è rilevato in quantità significativamente maggiori nei pazienti affetti da rosacea rispetto ai soggetti sani. L'aumento della quantità di *Demodex folliculorum* è associato alla maggiore attivazione dell'immunità innata attraverso i Toll-like receptor 2 (TLR-2) e alla produzione di citochine proinfiammatorie come IL-8 e TNF- α . Questi mediatori favoriscono vasodilatazione, angiogenesi e infiammazione cronica contribuendo alla comparsa delle tipiche teleangectasie della rosacea.

Anche il batterio *Bacillus oleronius* sembra essere coinvolto nella patogenesi della malattia: esso produce proteine antigeniche che stimolano la risposta immunitaria e aumentano la produzione di citochine proinfiammatorie aggravando la situazione.

Altro batterio coinvolto è lo *Staphylococcus epidermidis*, batterio normalmente presente sulla cute, ma nei soggetti affetti da rosacea l'aumento della temperatura e dell'afflusso di sangue al volto potrebbe alterarne il comportamento provocando la produzione di proteine che contribuiscono all'infiammazione locale.

Al contrario, è stata evidenziata una riduzione di *Cutibacterium acnes* nella cute dei pazienti affetti da rosacea. Questo batterio idrolizza digliceridi e trigliceridi presenti nel sebo producendo acidi grassi liberi che acidificano l'ambiente cutaneo garantendo la protezione della pelle. Quindi la diminuzione di *Cutibacterium acnes* potrebbe favorire la disbiosi e alterare ulteriormente l'ecosistema cutaneo.

Nella rosacea è stata inoltre osservata un'aumentata espressione della catelicidina: peptide antimicrobico prodotto da cellule epiteliali e leucociti, che causa vasodilatazione, richiamo di cellule infiammatorie e deposizione di matrice extracellulare contribuendo al mantenimento dell'infiammazione.

È stata infine individuata una stretta correlazione tra rosacea e disturbi gastrointestinali, suggerendo il coinvolgimento dell'asse intestino-pelle nella patogenesi della malattia.

Per quanto riguarda il trattamento di questa patologia spesso si consiglia innanzitutto di prestare attenzione ai fattori scatenanti: evitare l'esposizione al sole o comunque applicare sempre la protezione solare, non eccedere con l'alcol ed evitare il consumo di cibi piccanti.

Talvolta si accompagnano queste accortezze ad una terapia farmacologica: le forme più lievi possono essere trattate con farmaci topici vasocostrittori come la brimonidina, in grado di ridurre temporaneamente il rossore cutaneo.

Tra i trattamenti topici più utilizzati ci sono inoltre acido azelaico, metronidazolo e ivermectina, che esercitano un'azione antinfiammatoria e antimicrobica.

Nei pazienti che non rispondono alle terapie topiche, vengono impiegati antibiotici sistemici appartenenti alla classe delle tetracicline, come la doxiciclina. Solo nei casi più gravi e resistenti ai trattamenti convenzionali può essere utilizzata isotretinoina orale a basso dosaggio.

Negli ultimi anni è emerso che anche l'impiego di probiotici può adiuvarne il trattamento della rosacea, questo in funzione della stretta connessione tra intestino e cute. I probiotici, infatti, possono contribuire a ridurre l'infiammazione e migliorare il quadro clinico modulando la risposta immunitaria.

Infine, possono essere impiegati anche trattamenti laser e terapie a luce pulsata, particolarmente utili per ridurre eritema persistente e teleangectasie, tuttavia l'efficacia a lungo termine di queste tecniche deve ancora essere dimostrata.

La rosacea è quindi una patologia complessa e multifattoriale dove disbiosi microbica, alterazioni immunitarie e fattori ambientali si combinano tra loro provocando l'infiammazione cutanea caratteristica della malattia (Daou H. et al., 2020).

4.4 Psoriasi

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della pelle in cui la disbiosi del microbiota cutaneo è strettamente correlata all'insorgenza della patologia.

L'esordio della malattia vede la comparsa di papule e placche eritematose ricoperte da squame argenteo, osservabili nella figura 7, tali placche compaiono soprattutto a

livello di avambracci, tibie, cuoio capelluto, regione perianale, periombelicale e retroauricolare.



Figura 7. Placche psoriasiche con desquamazione argentea.

Fonte: DermNet NZ, <https://dermnetnz.org/assets/Uploads/scaly/ps3.jpg>

Le placche pruriginose possono estendersi su un'ampia superficie cutanea provocando prurito, dolore e sanguinamenti; la malattia porta con sé anche un forte disagio sociale in coloro che ne sono affetti, compromettendo significativamente la qualità della vita.

La psoriasi è una patologia multifattoriale: tra i principali fattori scatenanti ci sono traumi cutanei anche lievi, come graffi, tatuaggi, piercing, scottature solari ed esposizione a sostanze irritanti chimiche. Un altro fattore correlato all'insorgenza della malattia risiede nell'assunzione di alcuni farmaci sistemici tra cui: beta-bloccanti, litio, antimalarici e FANS, i quali possono favorire la comparsa o la riacutizzazione della malattia. Infine, anche le alterazioni del sistema immunitario, come l'infezione da HIV, possono aumentare il rischio di sviluppare la patologia.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno evidenziato che, nei pazienti affetti da psoriasi, è presente una condizione di disbiosi del microbiota cutaneo. In particolare, è stata osservata una riduzione della diversità batterica accompagnata da variazioni nell'abbondanza di alcuni microrganismi. Queste alterazioni possono contribuire al mantenimento dello stato infiammatorio caratteristico della malattia

attraverso l'attivazione del sistema immunitario e la produzione di citochine proinfiammatorie.

Anche il microbiota intestinale sembra essere coinvolto nella patogenesi della psoriasi, suggerendo un possibile ruolo dell'asse intestino-pelle nello sviluppo e nella progressione della patologia.

Un ruolo centrale nella patogenesi della psoriasi è attribuito all'asse interleuchina-23/Th17. Le cellule Th17 sono un sottogruppo di linfociti T coinvolti nella risposta infiammatoria e la loro attivazione dipende dall'interleuchina-23 prodotta dalle cellule mieloidi. Una volta attivate, queste cellule producono citochine proinfiammatorie come IL-17A, IL-17F e IL-22, che favoriscono la proliferazione dei cheratinociti e contribuiscono alla formazione delle placche squamose. Non sono solo i linfociti T a produrre IL-17, ma anche altre cellule immunitarie come neutrofili, mastociti e macrofagi.

La conseguenza diretta di questo meccanismo è quindi una condizione di forte infiammazione che si può estendere anche alle cellule endoteliali causando un incremento dell'angiogenesi e l'elevato reclutamento di leucociti nella cute. Pertanto, si può quindi osservare come la psoriasi non sia una patologia soltanto a carico della cute, ma sia invece una malattia infiammatoria sistemica caratterizzata da una complessa interazione tra sistema immunitario, cellule cutanee e mediatori dell'infiammazione.

Considerando il fattore dello squilibrio microbico cutaneo, sono stati identificati alcuni microrganismi potenzialmente coinvolti tra cui *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* che possono contribuire all'innescò e al mantenimento della psoriasi. In particolare, gli antigeni dello Streptococco di gruppo A sono connessi allo sviluppo della malattia in soggetti geneticamente predisposti.

Le lesioni cutanee sono spesso caratterizzate da intenso prurito e, nel momento in cui il soggetto si gratta, si possono creare delle lesioni attraverso le quali possono penetrare batteri e altri microrganismi. L'ingresso di questi ultimi negli strati più profondi della cute e, nei casi più gravi, nel torrente sanguigno può portare all'attivazione del sistema immunitario e allo sviluppo di uno stato di forte infiammazione. In particolare, è stata osservata nei pazienti affetti da psoriasi una

riduzione di alcuni gruppi batterici come Actinobacteria, Proteobacteria e Cutibacterium, inclusa la specie *Cutibacterium acnes*, e un aumento relativo di Firmicutes e di alcuni generi come *Staphylococcus*.

Attualmente non è ancora chiaro se le alterazioni del microbiota cutaneo rappresentino una causa primaria o una conseguenza della psoriasi legata allo stato infiammatorio. Si ritiene che ci sia un'interazione bidirezionale, in cui la disbiosi contribuisce all'alterazione della risposta immunitaria e, allo stesso tempo, l'infiammazione cronica altera l'equilibrio del microbiota cutaneo. Tuttavia, i risultati presenti in letteratura non sono sempre concordanti e questo rende necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo del microbiota nella psoriasi.

Il trattamento della psoriasi varia in base alla gravità della malattia e comprende terapie topiche, sistemiche e biologiche. Nelle forme lievi si utilizzano soprattutto corticosteroidi e analoghi della vitamina D, mentre nei casi più estesi può essere impiegata la fototerapia con UVB a banda stretta o PUVA questi trattamenti risultano efficaci, ma il loro impiego è limitato dalla necessità di esposizioni ripetute e dai possibili effetti avversi a lungo termine.

Nelle forme moderate e severe si ricorre a terapie sistemiche a base di metotrexato o ciclosporina e, nei casi più gravi, ai farmaci biologici. Questi ultimi agiscono sui principali mediatori dell'infiammazione, in particolare TNF- α e l'asse interleuchina-23/Th17.

L'obiettivo è quello di ottenere, attraverso la modulazione della risposta immunitaria, un maggior equilibrio del microbiota cutaneo, contribuendo quindi alla riduzione dell'infiammazione tipica della psoriasi.

La psoriasi rappresenta quindi una patologia multifattoriale in cui disbiosi microbica, predisposizione genetica e disregolazione immunitaria contribuiscono al mantenimento dell'infiammazione cronica (Arya P. et al., 2023) (Celoria V. et al., 2023) (Boehncke W.H. et al., 2015).

4.5 Dermatite seborroica

Altra patologia connessa all'alterazione del microbiota cutaneo è la dermatite seborroica, malattia infiammatoria cronica della pelle. Numerose evidenze

suggeriscono infatti che una condizione di disbiosi, caratterizzata in particolare da una proliferazione eccessiva di lieviti appartenenti al genere *Malassezia*, possa contribuire allo sviluppo e al mantenimento del processo infiammatorio tipico della malattia. La dermatite seborroica è una patologia infiammatoria cronica molto diffusa che interessa prevalentemente le aree della cute dove c'è un'elevata produzione di sebo. Un'incidenza maggiore è stata riscontrata nei soggetti immunocompromessi e, in particolare, nei pazienti affetti da AIDS.

Le manifestazioni cliniche più comuni sono costituite da eritema e desquamazione con squame dall'aspetto untuoso, osservabili nella figura 8 sottostante. La desquamazione colpisce soprattutto cuoio capelluto, sopracciglia e regioni auricolari e si può manifestare anche in forma molto lieve con forfora presente solo a livello del cuoio capelluto.



Figura 8. Dermatite seborroica del volto con eritema e desquamazione.

Fonte: DermNet NZ,

<https://dermnetnz.org/assets/collection/Seborrhoeic-dermatitis/seborrhoeic-dermatitis-0002.jpg>

L'eziopatogenesi della dermatite seborroica non è ancora del tutto chiara, sono molti i fattori riconducibili allo sviluppo della malattia tra cui la predisposizione genetica, l'eccessiva secrezione sebacea, la disbiosi del microbiota cutaneo e la risposta immunitaria alterata.

Tra le alterazioni microbiologiche maggiormente osservate nella dermatite seborroica vi è l'aumento della proliferazione di specie appartenenti al genere *Malassezia*. Questi lieviti fanno normalmente parte del microbiota cutaneo residente, ma in particolari condizioni possono aumentare di numero e contribuire all'instaurarsi della risposta infiammatoria. Questo fungo ha un'elevatissima affinità per la componente lipidica della cute; pertanto, quando la secrezione sebacea è troppo elevata può proliferare eccessivamente contribuendo all'instaurazione del processo infiammatorio. Dagli studi effettuati è emerso che l'effetto di questo fungo è quello di produrre degli enzimi lipolitici che degradano i trigliceridi presenti nel sebo. La conseguente liberazione di acidi grassi può favorire irritazione cutanea, aumento della desquamazione e attivazione di meccanismi infiammatori.

Tale fenomeno spiega perché la dermatite seborroica venga diagnosticata con maggiore frequenza durante l'adolescenza, periodo caratterizzato dall'incremento dell'attività delle ghiandole sebacee.

Per questo motivo il trattamento di questa condizione patologica avviene prevalentemente attraverso l'impiego di antifungini che hanno l'effetto di regolare la proliferazione di questo fungo.

Un altro aspetto che emerge dagli studi effettuati su pazienti affetti da dermatite atopica è un'elevata proliferazione di batteri appartenenti al genere dello *Staphylococcus*. Questi microrganismi sembrano contribuire allo sviluppo e alla persistenza della patologia attraverso il danneggiamento della barriera cutanea e l'amplificazione della risposta infiammatoria locale.

A *Cutibacterium* invece è stato associato un possibile effetto benefico nei pazienti affetti dalla patologia, attraverso il contributo al mantenimento dell'integrità della barriera cutanea e della corretta idratazione dello strato corneo.

Nel complesso, la dermatite seborroica è oggi considerata una patologia multifattoriale nella quale l'alterazione dell'equilibrio del microbiota cutaneo riveste un ruolo centrale. La proliferazione eccessiva di *Malassezia*, associata a fattori come l'aumentata secrezione sebacea e la suscettibilità immunitaria individuale, favoriscono l'insorgenza e il mantenimento delle manifestazioni cliniche della malattia.

Saranno tuttavia necessari ulteriori studi per comprendere a fondo il collegamento tra le alterazioni del microbiota cutaneo e la patogenesi della dermatite seborroica (Tao R. et al., 2021).

5 L'asse intestino-cute: una connessione sistemica

La componente più abbondante del microbiota umano è localizzata a livello intestinale, mentre quantità minori si trovano in altre superfici corporee, tra cui il cavo orale, le vie respiratorie, la vagina e la cute.

Il tratto gastrointestinale è tra gli ecosistemi microbici più complessi che si possano trovare nell'organismo umano; al suo interno si trovano moltissimi tipi di batteri, funghi, archei e virus. La localizzazione di questi microrganismi all'interno del tratto gastrointestinale non è uniforme. Il primo tratto costituito da stomaco e intestino tenue è infatti caratterizzato da valori di pH molto bassi e l'ambiente acido rende difficile la sopravvivenza delle specie microbiche che sono pertanto presenti in quantità ridotte; al contrario, a livello del colon vi è un'elevata presenza di microrganismi. L'intestino umano può ospitare centinaia di specie differenti, la cui composizione varia da individuo a individuo in funzione di fattori genetici, ambientali e alimentari. La composizione microbica dell'intestino presenta quindi caratteristiche differenti rispetto a quella della cute. Come illustrato nella Figura 9, il microbiota cutaneo e quello intestinale sono caratterizzati da una diversa distribuzione microbica. Nella cute, i batteri predominanti sono quelli appartenenti al phylum *Actinobacteria*, seguito da *Firmicutes* e *Proteobacteria*, mentre nell'intestino i più numerosi sono *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. La Figura 9 mostra inoltre come la composizione del microbiota cutaneo vari a seconda della regione considerata: nelle aree sebacee, come la glabella, sono maggiormente presenti *Propionibacteria* e *Staphylococci*, mentre nelle aree umide predominano *Corynebacteria* e *Staphylococci*. Nelle aree secche infine sono maggiormente rappresentati batteri appartenenti a *Proteobacteria* e *Flavobacteriales*.

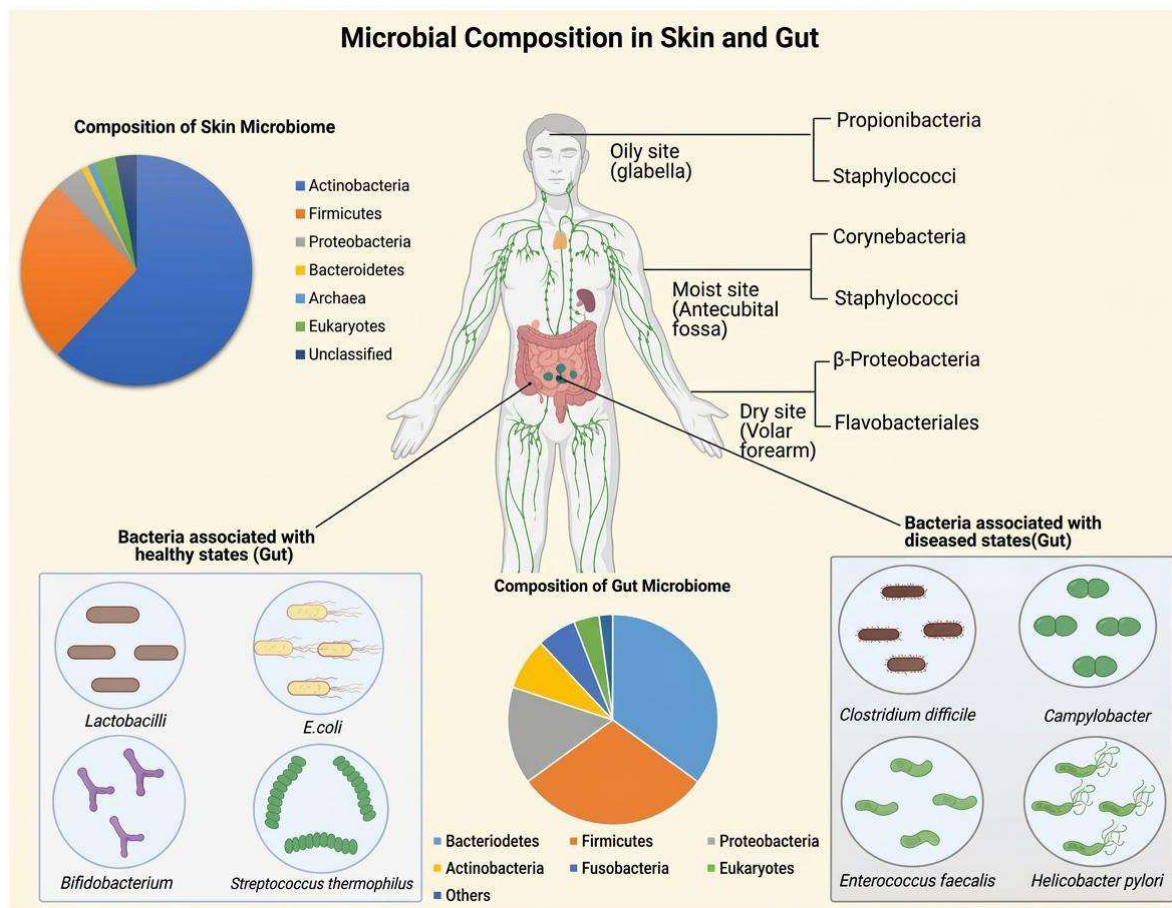


Figura 9. Differenze tra la composizione microbica intestinale e cutaneo

Fonte: Mahmud et al., 2022.

Il microbiota intestinale è quindi costituito da trilioni di comunità microbiche e svolge sin dalla nascita tre funzioni principali: consente il corretto metabolismo delle sostanze ingerite attraverso l'alimentazione, protegge l'organismo da microrganismi patogeni e infine consente l'eliminazione di tossine e sostanze di scarto. Garantisce inoltre l'integrità della barriera intestinale, la quale ha una superficie molto estesa che, pur costituendo una barriera efficace, è costantemente esposta a microrganismi, antigeni alimentari e sostanze provenienti dall'ambiente esterno.

Proprio per questo motivo, l'organismo presenta numerosi meccanismi di difesa, sia fisici sia immunologici, che collaborano nel preservare l'equilibrio dell'ambiente intestinale.

I microrganismi residenti contribuiscono a proteggere la mucosa favorendo il corretto rinnovamento dell'epitelio; inoltre stimolano la produzione di

immunoglobuline A (IgA), anticorpi che svolgono un'importante funzione di difesa contro agenti potenzialmente dannosi. Un ulteriore meccanismo protettivo è rappresentato dal fatto che i microrganismi commensali occupano i siti di adesione e competono per le risorse disponibili, limitando la proliferazione di specie patogene. In questo modo il microbiota intestinale contribuisce a preservare l'omeostasi dell'ecosistema intestinale e a ridurre il rischio di alterazioni che potrebbero avere ripercussioni anche su altri distretti dell'organismo, compresa la pelle. (Mahmud et al., 2022.)

5.1 Definizione dell'asse intestino-e e comunicazione bidirezionale

Negli ultimi anni si è sviluppata sempre di più la teoria secondo cui esista una stretta correlazione tra il microbiota intestinale e quello cutaneo e che quindi eventuali alterazioni del primo possano essere responsabili di varie patologie cutanee. Al contrario, il mantenimento di un microbiota intestinale equilibrato sembra contribuire alla conservazione dell'omeostasi cutanea.

Inoltre, il microbiota intestinale contribuisce all'allostasi cutanea; questo termine indica la capacità di ripristinare l'omeostasi dopo uno stress attraverso processi di adattamento a stimoli interni o esterni. A differenza dell'omeostasi, che descrive il mantenimento di condizioni fisiologiche stabili, l'allostasi si riferisce ai meccanismi attraverso i quali l'organismo risponde a situazioni di stress, infiammazione o danno tissutale per recuperare il proprio equilibrio. In questo senso, il microbiota intestinale, attraverso la modulazione delle risposte immunitarie e infiammatorie, favorisce il ripristino della barriera cutanea, alterata dall'esposizione a fattori ambientali o da processi infiammatori (Salem I. et al., 2018).

Come viene mostrato nella Figura 10 sottostante omeostasi, disomeostasi e allostasi sono quindi tre condizioni differenti che si possono verificare a seconda dello stato di salute dell'intestino e questo avrà conseguenze dirette sulla cute.

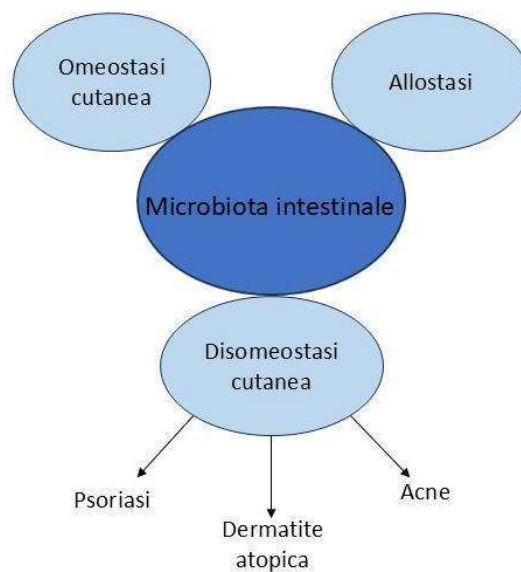


Figura 10. Schema dell'asse intestino-cute: il microbioma intestinale influenza l'omeostasi e l'allostasi cutanea; la sua alterazione è associata a psoriasi, dermatite atopica e acne.

Adattato e tradotto da Salem I. et al., 2018.

Tuttavia, i meccanismi alla base di questa stretta interazione non sono ancora perfettamente chiariti e sono pertanto necessari ulteriori studi al fine di comprenderli appieno.

A livello intestinale, il microbiota interagisce costantemente con le cellule immunitarie presenti nella mucosa, contribuendo al mantenimento dell'equilibrio tra tolleranza immunologica e risposta difensiva nei confronti di agenti patogeni.

In condizioni fisiologiche, il microbiota contribuisce al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale attraverso la produzione di vitamine e acidi grassi a catena corta, tra cui il butirrato, che favoriscono la funzionalità dell'epitelio intestinale e limitano la permeabilità della mucosa. La barriera intestinale è un importante sistema di difesa del nostro organismo perché limita il passaggio di microrganismi e sostanze potenzialmente dannose nel circolo sanguigno. Essa è costituita da epitelio, strato di muco e dalle cellule immunitarie associate alla mucosa. Se avviene l'alterazione di tale barriera, può aumentare la permeabilità intestinale, favorendo il passaggio di microrganismi patogeni e mediatori dell'infiammazione che possono causare una risposta sistemica. Queste sostanze possono raggiungere la pelle e contribuire all'attivazione di processi infiammatori locali, alterando l'equilibrio del

microbiota cutaneo e favorendo la comparsa di manifestazioni dermatologiche. Il microbiota intestinale partecipa inoltre alla maturazione e alla regolazione di numerose cellule immunitarie, influenzando la produzione di citochine, peptidi antimicrobici e immunoglobuline. Attraverso questi meccanismi contribuisce al mantenimento dell'omeostasi sia intestinale sia cutanea.

Il corretto equilibrio del microbiota intestinale è quindi fondamentale per la salute del soggetto; quando questo equilibrio viene compromesso, aumenta la suscettibilità dell'ospite a processi infiammatori e alterazioni immunitarie che possono ripercuotersi su diversi distretti dell'organismo. Le conseguenze della disbiosi intestinale, infatti, non sono limitate al tratto gastrointestinale, ma si estendono anche a livello cutaneo, giocando un ruolo di rilievo in patologie dermatologiche come acne, dermatite atopica, psoriasi e rosacea.

Diversi studi hanno inoltre osservato una maggiore frequenza di alterazioni del microbiota intestinale in soggetti affetti da malattie infiammatorie cutanee, suggerendo l'esistenza di una stretta connessione tra salute intestinale e salute della cute.

Tale interazione bidirezionale coinvolge meccanismi metabolici, immunologici e neuroendocrini molto complessi. Sebbene i meccanismi coinvolti non siano ancora completamente chiariti, queste osservazioni rafforzano l'ipotesi dell'esistenza di un asse intestino-cute e sottolineano il potenziale ruolo del microbiota intestinale nella prevenzione e nel trattamento delle patologie dermatologiche.

I microrganismi intestinali producono infatti numerose molecole bioattive capaci di influenzare la risposta immunitaria dell'organismo e contribuire al mantenimento dell'omeostasi cutanea. In particolare, alcune specie commensali partecipano alla regolazione del differenziamento e dell'attività delle cellule T, favorendo il corretto funzionamento del sistema immunitario e contribuendo indirettamente alla salute della cute (Mahmud et al., 2022).

5.2 Fattori che influenzano il microbiota intestinale

La composizione del microbiota intestinale è influenzata da molteplici fattori, tra cui alimentazione, ambiente, caratteristiche fisiologiche dell'ospite e attività metabolica dei microrganismi stessi.

La dieta è il primo fattore che esercita un ruolo di primaria importanza per la regolazione del microbiota intestinale e quindi, indirettamente, della salute cutanea. Eventuali squilibri alimentari prolungati possono determinare profonde modifiche della composizione microbica intestinale portando all'alterazione della produzione di metaboliti e mediatori immunitari. In particolar modo, un'alimentazione molto ricca di acidi grassi trans e grassi saturi è stata individuata tra le cause di riduzione della diversità microbica e di un aumento della produzione di molecole pro-infiammatorie con il conseguente instaurarsi di uno stato di infiammazione sistemica generale le cui ripercussioni saranno visibili anche a livello cutaneo. Al contrario, una dieta equilibrata, con un giusto apporto di fibre, sembra contribuire allo sviluppo di un microbiota intestinale e cutaneo ricco, diversificato e stabile nel tempo garantendo uno stato di salute generale. Il consumo di fibre non digeribili è fondamentale in quanto dal loro metabolismo da parte della flora intestinale derivano sostanze come acidi grassi a catena corta (SCFA) come butirrato, propionato e acetato, i quali svolgono un ruolo nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e nella regolazione della risposta immunitaria. Inoltre, questi metaboliti riducono l'infiammazione sistemica e influenzano indirettamente l'omeostasi cutanea migliorando lo stato di salute generale della pelle.

L'alimentazione risulta determinante in questo senso soprattutto nelle prime fasi della vita durante le quali si sviluppa il microbiota intestinale del neonato. L'allattamento al seno, in particolare, favorisce la proliferazione di batteri commensali benefici per l'organismo e una buona diversità microbica, mentre l'alimentazione artificiale, in alcuni casi, è stata collegata a microrganismi potenzialmente patogeni e infiammazione. Fin dalla nascita, pertanto, queste differenze nell'alimentazione possono influenzare il funzionamento del sistema immunitario e la predisposizione a condizioni infiammatorie cutanee nel corso della vita. In generale, si può affermare che il microbiota intestinale adulto è più stabile e

meno influenzato da fattori esterni come l'alimentazione rispetto ai neonati che devono ancora trovare il corretto equilibrio microbico.

La dieta non è l'unico fattore da considerare, anche i farmaci, e in particolar modo gli antibiotici, svolgono un ruolo determinante. Essi sono fondamentali per il trattamento delle infezioni batteriche, tuttavia, possono causare alterazioni significative del microbiota intestinale, riducendone la diversità e favorendo fenomeni di disbiosi con conseguenze dirette sulla cute a causa dell'alterazione dei meccanismi immunitari e della comparsa di stati infiammatori. Inoltre, l'uso prolungato di antibiotici può favorire la selezione di microrganismi opportunisti, con potenziali effetti negativi sull'equilibrio complessivo dell'ecosistema microbico. Per questo motivo l'uso di prebiotici e probiotici è oggi considerato uno dei metodi più efficaci per ripristinare la flora microbica intestinale. I prebiotici sono costituiti da substrati non digeribili che favoriscono la crescita selettiva di microrganismi benefici, mentre i probiotici constano di ceppi batterici vivi capaci di modulare positivamente il microbiota cutaneo riducendo l'infiammazione sistemica. Complessivamente, si può affermare che il microbiota cutaneo è influenzato da una grande quantità di fattori, tra i quali alimentazione e farmaci svolgono un ruolo centrale.

Questo evidenzia sempre di più il fatto che la cute non è un organo isolato, ma un sistema dinamico che dialoga continuamente con l'ambiente interno all'organismo tramite mediatori metabolici e immunologici i quali possono mantenerne stabile o alterarne l'equilibrio.

5.3 Meccanismi coinvolti nell'asse intestino-cute

L'asse intestino-cute è quindi caratterizzato da una comunicazione bidirezionale dove la composizione del microbiota intestinale influenza lo stato di salute della cute e viceversa, attraverso meccanismi di tipo immunologico, metabolico e neuroendocrino.

A sostegno della teoria dell'asse intestino-cute ci sono evidenze che testimoniano l'associazione tra malattie gastrointestinali croniche, come morbo di Crohn, colite

ulcerosa e celiachia, e manifestazioni cutanee infiammatorie. In questi casi, infatti, la gravità delle lesioni cutanee e il livello di infiammazione sono direttamente proporzionali al grado di alterazione del microbiota intestinale.

Meccanismi immunologici

In condizioni fisiologiche il microbiota contribuisce al mantenimento della tolleranza immunitaria e alla regolazione delle risposte infiammatorie. Quando la composizione microbica viene alterata, l'aumento dell'attività di cellule pro-infiammatorie e la riduzione delle cellule regolatorie possono favorire l'instaurarsi di uno stato infiammatorio persistente che non rimane confinato all'intestino, ma può interessare anche altri organi, compresa la cute. L'alterazione del rapporto tra cellule T regolatrici ed effettrici è causa di infiammazione e sviluppo di patologie autoimmuni.

I batteri filamentosi segmentati, ad esempio, favoriscono la differenziazione delle cellule T helper di tipo 17 (Th17) e di tipo 1 (Th1), due popolazioni cellulari coinvolte nelle risposte infiammatorie dell'organismo. L'eccessiva attivazione di queste cellule è stata associata allo sviluppo della psoriasi. Al contrario, batteri appartenenti al genere *Bifidobacterium* stimolano la proliferazione delle cellule T regolatorie (Treg), che svolgono una funzione opposta. Le Treg infatti contribuiscono a limitare le risposte immunitarie eccessive, riducendo l'infiammazione e favorendo il mantenimento della tolleranza immunologica verso antigeni innocui e componenti dell'organismo stesso. L'equilibrio tra cellule Th17, ad azione pro-infiammatoria, e cellule Treg, ad attività immunoregolatrice, è fondamentale per mantenere l'omeostasi intestinale (Sinha S. et al., 2021).

Meccanismi di barriera e permeabilità intestinale

Un ulteriore meccanismo coinvolto nell'asse intestino-cute riguarda l'integrità della barriera intestinale. In condizioni fisiologiche di salute, infatti, l'epitelio intestinale risulta integro e capace di regolare la permeabilità epiteliale in modo selettivo impedendo il passaggio nel circolo sanguigno di microrganismi, tossine e sostanze potenzialmente pericolose. La disbiosi può compromettere questa funzione

protettiva provocando la perdita della capacità dell'epitelio intestinale di filtrare selettivamente distinguendo tra ciò che può passare al circolo sanguigno e ciò che invece deve essere bloccato per evitare danni all'organismo. Con l'aumento della permeabilità intestinale, componenti batteriche, endotossine e mediatori pro-infiammatori possono raggiungere la circolazione sistemica e contribuire all'attivazione di processi infiammatori a distanza, inclusi quelli che interessano la pelle (Sinha S. et al., 2021).

Meccanismi metabolici

Un altro meccanismo che è alla base dell'asse intestino-cute e che recentemente è stato oggetto di diversi studi riguarda i metaboliti del microbiota intestinale.

I microrganismi che vivono nell'intestino, infatti, si occupano di metabolizzare gli alimenti che vengono introdotti attraverso l'alimentazione e, in particolar modo, dalle fibre indigeribili si ottengono vari metaboliti come acetato, propionato e butirato i quali contribuiscono al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e possiedono proprietà immunomodulanti e antinfiammatorie. Se si verificano alterazioni a livello del microbiota intestinale, la produzione di questi metaboliti viene compromessa e questo causa infiammazione sistemica e cutanea.

Tuttavia, il quantitativo di metaboliti che entra nel flusso sanguigno è influenzato da diversi fattori come la quantità di fibre indigeribili che è stata assunta dal soggetto, l'entità della fermentazione microbica e il livello di assorbimento a livello del colon. Pertanto, sono in corso studi volti a comprendere se la quantità di metaboliti che raggiunge il circolo sanguigno sia effettivamente sufficiente a influenzare lo stato di salute della pelle.

Alcuni metaboliti derivanti dall'attività microbica possono raggiungere la pelle attraverso il circolo sanguigno e influenzare processi come la differenziazione dei cheratinociti, la sintesi dei lipidi epidermici e la capacità di svolgere la funzione di barriera (Sinha S. et al., 2021).

Meccanismi neuroendocrini

Oltre ai meccanismi immunologici e metabolici, nell'ambito dell'asse intestino-pelle sono coinvolti anche meccanismi neuroendocrini.

I microrganismi intestinali sono infatti in grado di produrre o regolare la sintesi di diverse molecole biologicamente attive, tra cui serotonina, acetilcolina e noradrenalina.

Questi mediatori possono influenzare il sistema nervoso, la risposta immunitaria e numerose funzioni cutanee. Dagli studi effettuati è emerso che l'alterazione della produzione di serotonina è connessa con l'intensificazione del prurito, condizione spesso presente in soggetti affetti da patologie dermatologiche come la dermatite atopica.

Ci sono poi alcuni neurotrasmettitori che sono responsabili della regolazione della secrezione sebacea e in caso di alterazioni possono contribuire allo sviluppo dell'acne.

Questi meccanismi mostrano quindi chiaramente l'esistenza di una comunicazione bidirezionale dove non è solo l'intestino a modificare lo stato di salute della cute, ma anche il contrario. Infatti, anche le alterazioni della barriera cutanea, come quelle osservate nel caso della dermatite atopica, possono favorire fenomeni di sensibilizzazione allergica che influenzano anche le risposte immunitarie intestinali.

La comunicazione tra intestino e tessuto cutaneo è quindi il risultato di una fitta rete di connessioni che coinvolgono il sistema immunitario, il metabolismo microbico, l'integrità delle barriere epiteliali e la regolazione neuroendocrina.

Negli ultimi anni gli studi sul microbiota si sono intensificati e hanno portato allo sviluppo e all'ideazione di nuove strategie per modularlo, intervenendo a diversi livelli come ad esempio attraverso l'alimentazione, l'impiego di prebiotici e probiotici e uno stile di vita sano. Grazie a questi accorgimenti, che sono sicuri e ben tollerati dal soggetto, è possibile alleviare diverse patologie cutanee.

Tuttavia, molti degli studi che valutano gli effetti di queste strategie sono mirati solamente a valutare il miglioramento dei sintomi clinici delle malattie

dermatologiche e non considerano gli effetti di queste strategie nei confronti del microbiota intestinale e cutaneo.

Pertanto in futuro sarebbero necessari ulteriori studi più approfonditi al fine di consentire lo sviluppo di trattamenti più personalizzati e mirati.

Particolare interesse è inoltre rivolto alle nuove formulazioni topiche contenenti microrganismi benefici o sostanze capaci di favorire selettivamente la crescita della flora cutanea. Questi approcci potrebbero affiancare le strategie di modulazione del microbiota intestinale, contribuendo al mantenimento dell'omeostasi della pelle (Sinha S. et al., 2021).

5.4 Il ruolo dei probiotici assunti per via orale nella salute della cute

L'idea che lo stato di salute cutaneo dipenda non solo dalle caratteristiche della cute, ma anche dall'equilibrio di altri distretti dell'organismo, tra cui l'intestino, porta a un crescente interesse verso gli integratori alimentari contenenti sostanze bioattive utilizzate come supporto complementare ai tradizionali trattamenti cosmetici. Le sostanze maggiormente utilizzate per la produzione di questi integratori alimentari a base di probiotici sono collagene, acido ialuronico, vitamine, antiossidanti e soprattutto probiotici, ai quali negli ultimi anni si sono affiancati anche prebiotici e postbiotici. L'obiettivo principale di queste formulazioni è quello di garantire il mantenimento di un equilibrio generale dell'organismo e, indirettamente, migliorare lo stato di salute della cute. In caso di squilibrio intestinale, una delle strategie maggiormente utilizzate per ristabilire l'equilibrio consiste nell'impiego di diversi ceppi di probiotici appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* capaci di modulare la risposta immunitaria dell'ospite, favorendo la produzione di citochine antinfiammatorie e contribuendo al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. Attraverso questi meccanismi è possibile ottenere effetti indiretti anche a livello cutaneo, con una riduzione dello stato infiammatorio e un miglioramento delle condizioni del tessuto cutaneo.

Gli studi effettuati hanno prodotto diverse evidenze che mostrano come alcuni ceppi di probiotici possano contribuire al controllo dell'acne, favorendo una riduzione della produzione di sebo e delle lesioni acneiche. Altri studi hanno riportato risultati

promettenti anche nel trattamento della dermatite atopica; è stato infatti dimostrato che l'assunzione di probiotici durante la gravidanza e nei primi mesi di vita può ridurre il rischio di sviluppare la malattia. L'efficacia dipende tuttavia dal ceppo utilizzato, dalla dose assunta e dalla durata del trattamento, richiedendo ulteriori studi.

Oltre ai probiotici, stanno suscitando crescente interesse anche i prebiotici, i postbiotici e i simbiotici, cioè associazioni di probiotici e prebiotici. Questi componenti, assunti per via orale, hanno mostrato effetti benefici sulla cute migliorandone idratazione, elasticità e funzione di barriera. Infine, alcuni metaboliti prodotti dai batteri intestinali possiedono attività antiossidante e antinfiammatoria e potrebbero quindi essere utilizzati per contrastare l'invecchiamento cutaneo. L'impiego di integratori da assumere per via orale a base di probiotici non deve essere considerato un'alternativa ai cosmetici topici, ma una strategia complementare. L'associazione di un intestino sano e di formulazioni cosmetiche che rispettino il microbiota cutaneo costituisce un approccio sempre più promettente per favorire il benessere del tessuto cutaneo attraverso una visione completa dell'organismo (Han J.H., & Kim H.S., 2024).

6 Strategie di modulazione del microbiota in ambito cosmetico

Negli ultimi anni è cambiato molto il concetto di cura della pelle; infatti, in passato ci si focalizzava più sulla formulazione di prodotti che agissero in modo superficiale migliorando il modo in cui la cute appariva, ma senza andare ad agire alla radice dei problemi, oggi invece, l'attenzione è maggiormente concentrata a sostenere le funzioni fisiologiche agendo già alla base, cioè a livello del microbiota cutaneo con l'obiettivo di migliorare la salute generale della pelle.

Sono moltissimi i prodotti che oggi vengono impiegati per la cura della pelle, ognuno di essi con la propria funzione: ci sono sostanze idratanti ed emollienti che hanno l'obiettivo di mantenere una buona idratazione; ci sono prodotti contenenti agenti antiossidanti che servono a contrastare lo stress ossidativo che è la causa principale di invecchiamento cutaneo. Esistono poi i detergenti a base di tensioattivi che servono a rimuovere le impurità e il sebo in eccesso, essi dovranno rispettare il film idrolipidico cutaneo senza andare a danneggiarlo o alterarlo. Vi sono sostanze ad azione umettante con l'obiettivo di favorire il richiamo di acqua sulla superficie cutanea. Sono molto usati anche i prodotti contenenti agenti ad azione purificante ed esfoliante, utilizzati per uniformare il colorito e migliorare l'aspetto complessivo della pelle.

Negli ultimi anni, grazie all'incremento dell'interesse alla cura della cute e ai recenti studi scientifici in questo ambito, il mondo della cosmetica ha rivolto la propria attenzione al microbiota cutaneo, studiando l'effetto che i cosmetici hanno sulla popolazione microbica locale. Sono in corso studi con l'obiettivo di formulare cosmetici capaci di modulare il microbiota cutaneo e che, allo stesso tempo, rispettino la biodiversità caratteristica di ogni soggetto, garantendo il mantenimento dell'equilibrio microbico.

Le aziende produttrici di cosmetici hanno concentrato i loro studi su prodotti contenenti probiotici, prebiotici e postbiotici e lavorano attivamente per superare i limiti e le sfide formulative legate alla loro stabilità, efficacia e conservazione. L'integrazione di queste sostanze all'interno dei prodotti è stata associata a miglioramenti nella funzione di barriera, con una riduzione della perdita d'acqua transepidermica e un incremento dell'idratazione cutanea. Inoltre, alcuni studi

indicano effetti positivi anche sui processi infiammatori e sui meccanismi di riparazione tissutale, suggerendo che questi composti possano avere un ruolo concreto nel supporto della rigenerazione cutanea.

Ci sono cosmetici che contengono sostanze quali lipidi, proteine o carboidrati che sono in grado di influenzare la composizione e la biodiversità del microbiota cutaneo a seconda della concentrazione, della durata dell'esposizione e della biodiversità individuale del soggetto.

I lipidi contenuti nelle formulazioni idratanti, ad esempio, possono costituire nutrimento per alcuni batteri come il *Cutibacterium acnes*, che è responsabile dell'insorgenza dell'acne. I conservanti contenuti nei cosmetici sono fondamentali per il mantenimento della sicurezza microbiologica del prodotto, ma allo stesso tempo possono influenzare il microbiota cutaneo bloccando la crescita di batteri benefici come *Staphylococcus epidermidis* e causando disbiosi.

Proprio per questa ragione negli ultimi anni si sono intensificati gli studi delle aziende per trovare dei cosmetici che possano essere definiti “microbiome friendly”, che siano cioè rispettosi del microbiota cutaneo dell'individuo e non vadano ad alterarne l'equilibrio (Han & Kim, 2024).

6.1 Prebiotici, probiotici e postbiotici nei cosmetici

I cosmetici “microbiome friendly”, sono quindi progettati per rispettare e preservare l'equilibrio naturale del microbiota cutaneo e in molti casi contengono al loro interno probiotici, prebiotici e postbiotici, i quali presentano sostanziali differenze. Come viene illustrato nella Figura 11 i probiotici apportano microrganismi vivi, i prebiotici sono sostanze che favoriscono selettivamente la crescita dei microrganismi già presenti, mentre i postbiotici sfruttano microrganismi inattivati e i loro metaboliti. Diversi studi hanno rivelato che la modulazione del microbiota cutaneo attraverso l'uso di probiotici può contribuire al ripristino dell'equilibrio microbico della pelle. Tale effetto è inoltre associato alla riduzione dei processi infiammatori, a una migliore regolazione delle risposte immunitarie e al rafforzamento della funzione di barriera epidermica. Risultati simili sono stati raggiunti anche attraverso l'impiego di postbiotici, costituiti da batteri inattivati,

componenti cellulari o metaboliti microbici che mantengono le proprie funzionalità pur non contenendo cellule vive, e prebiotici, che costituiscono una fonte di nutrimento per i probiotici.

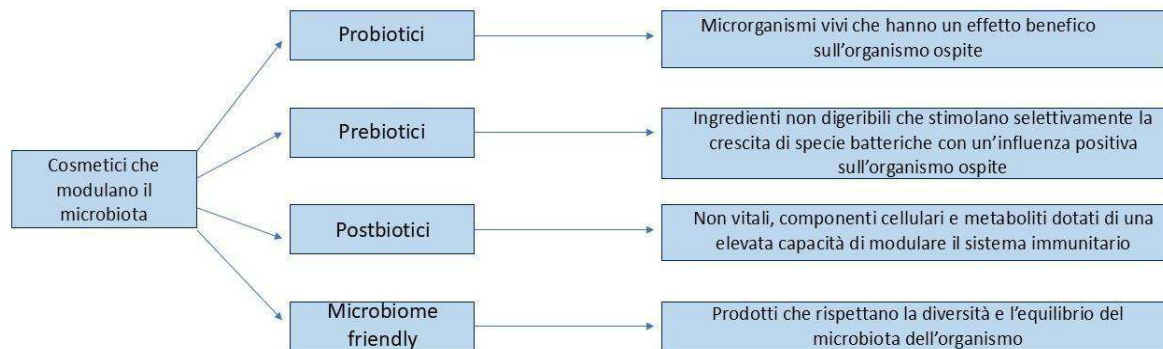


Figura 11. Diverse tipologie di cosmetici con impatto sul microbiota. Tradotto e adattato da Han J.H., & Kim H.S. (2024).

Tuttavia, l'idea di impiegare alcune tipologie di batteri per mantenere e garantire un buono stato di salute della pelle non è un'idea recente. Già all'inizio del XX secolo, infatti, si iniziò a pensare che l'impiego di specifici microrganismi potesse contribuire al trattamento di alcune patologie dermatologiche come ad esempio l'acne o la dermatite seborroica.

Oggi, grazie ai progressi compiuti dalla scienza nello studio del microbiota cutaneo, questo concetto è stato ripreso e la ricerca dell'industria cosmetica è più attiva che mai.

Cosmetici a base di probiotici

I cosmetici a base di probiotici contengono microrganismi vivi, selezionati per la loro capacità di mantenere l'omeostasi cutanea. Queste formulazioni devono soddisfare tre requisiti fondamentali: i microrganismi devono arrivare vivi al momento dell'utilizzo, devono essere presenti in quantità sufficiente per poter determinare un effetto e la presenza di ciascuna specie batterica all'interno del prodotto deve essere giustificata da un'apposita documentazione che ne dimostri benefici tangibili.

Particolare attenzione deve essere riservata anche alla scelta delle modalità di utilizzo, dosaggio e durata del trattamento che deve essere sempre supportata da evidenze scientifiche che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza.

L'impiego di cosmetici a base di probiotici ha reso necessaria la valutazione di aspetti regolatori. Ad oggi non c'è una normativa specifica che regolamenti i cosmetici contenenti probiotici; perciò, tali prodotti devono necessariamente rientrare sotto le disposizioni stabilite per i cosmetici tradizionali.

Un aspetto a cui prestare attenzione è la tutela del consumatore; come per i cosmetici tradizionali, seguendo il Regolamento 1223 del 2009, verrà istituita la figura di "persona responsabile", responsabile di garantire la conformità del prodotto alla normativa e di segnalare eventuali effetti indesiderati gravi. Inoltre, prima di poter immettere in commercio un cosmetico è obbligatorio effettuare una valutazione della sicurezza che includa anche aspetti microbiologici. Per quanto riguarda i cosmetici che contengono probiotici, è importante dire che, per poter definire un microrganismo come probiotico, è necessario che il ceppo sia accuratamente identificato e caratterizzato e che i benefici dichiarati siano supportati da evidenze scientifiche presenti in letteratura. Di conseguenza, la semplice presenza di derivati batterici in una formulazione non è sufficiente per considerare il prodotto un cosmetico probiotico (Theodorou I. et al., 2024).

Cosmetici a base di prebiotici

I prebiotici sono sostanze indigeribili capaci di favorire selettivamente la crescita di determinate specie batteriche, esercitando un effetto positivo nei confronti dei microrganismi commensali che popolano la superficie cutanea. L'uso di prebiotici nei cosmetici mira quindi a mantenere e sostenere l'equilibrio microbiologico cutaneo senza però affrontare i problemi derivanti dall'impiego di microrganismi viventi. I prebiotici all'interno dei cosmetici inoltre favoriscono indirettamente la corretta idratazione della pelle e contribuiscono a ridurre la perdita di acqua attraverso l'epidermide. Questi composti, essendo generalmente stabili, sono facili da inserire nei prodotti in particolar modo all'interno di creme, gel ed emulsioni senza necessitare di particolari accorgimenti (Rezaei F., & Rollin, J. A., 2026). Dal

punto di vista formulativo, rappresentano infatti una soluzione particolarmente interessante poiché sono costituiti da molecole ben caratterizzate, generalmente stabili e con un profilo di sicurezza consolidato. Tuttavia, la loro efficacia dipende fortemente dalla composizione iniziale del microbiota dell'individuo. La variabilità interindividuale rende infatti difficile prevedere la risposta al trattamento e in alcuni casi può succedere che alcuni ingredienti favoriscano anche la proliferazione di microrganismi diversi da quelli desiderati (Callewaert C. & al., 2021).

Tra i composti maggiormente utilizzati figurano inulina, frutto-oligosaccaridi, galatto-oligosaccaridi, alfa-glucano, oligosaccaridi, xilitolo ed estratti vegetali. L'applicazione di formulazioni a base di avena colloidale, per esempio, può influenzare il microbiota cutaneo stimolando la crescita di *Staphylococcus epidermidis*, con effetto benefico sulla pelle. Un altro effetto dell'avena colloidale consiste nell'aumentare la produzione di acido lattico, che garantisce una buona idratazione. Inoltre, tali ingredienti sembrano possedere proprietà antiossidanti e antinfiammatorie che possono contribuire al mantenimento della salute della cute. Sono stati inoltre effettuati studi che hanno dimostrato che alcune combinazioni di sostanze prebiotiche possono favorire i microrganismi commensali in modo selettivo e, al contempo, bloccare la proliferazione di specie patogene come lo *Staphylococcus aureus*. In questo modo è possibile rispettare la biodiversità del microbiota e promuovere il mantenimento dell'omeostasi cutanea (Theodorou I. et al., 2024).

Cosmetici a base di postbiotici

Infine, nella categoria dei cosmetici “microbiome friendly”, ci sono i cosmetici a base di postbiotici che sono molto utilizzati per via della loro elevata stabilità e alla facilità di integrazione nelle formulazioni cosmetiche. A differenza dei probiotici, dove i microrganismi devono rimanere vitali fino al momento dell'applicazione, i cosmetici a base di postbiotici non contengono cellule vive e quindi risultano meno sensibili alle condizioni di produzione, conservazione e uso del prodotto. Con il termine postbiotici si indicano preparazioni ottenute da microrganismi inattivati oppure dai loro componenti cellulari e metaboliti bioattivi. Tra le sostanze più

frequentemente impiegate in cosmetica si trovano lisati batterici, fermentati, frammenti cellulari, enzimi, peptidi e altri composti derivati dall'attività metabolica dei microrganismi; i generi batterici maggiormente utilizzati per la produzione di postbiotici sono *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Una categoria di postbiotici molto utilizzata è quella costituita dai lisati batterici, essi vengono impiegati per le loro proprietà idratanti e lenitive e per questo motivo sono presenti soprattutto nei prodotti destinati a pelli sensibili e irritabili. Sono costituiti da sostanze quali peptidi, enzimi, acidi organici e frammenti cellulari, in grado di interagire con la superficie cutanea e di influenzare alcuni meccanismi coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi cutanea. Grazie alle loro proprietà, questi composti possono contribuire a migliorare l'aspetto della cute, aumentare il grado di idratazione cutanea e agevolare il rinnovamento cellulare. Garantiscono il rafforzamento della barriera cutanea grazie al miglioramento della coesione cellulare e al supporto fornito alle strutture che sono responsabili di proteggere l'epidermide. Tuttavia, nonostante il largo impiego dei lisati batterici nelle formulazioni cosmetiche, essi non sono in grado di colonizzare la superficie cutanea, né di instaurare interazioni dinamiche con il microbiota residente (Rezaei F., & Rollin, J. A. 2026).

Inoltre, durante il processo di produzione, l'eliminazione dei batteri vitali può comportare la perdita di molecole attive tra cui peptidi e vari metaboliti. Questo può rendere meno efficaci questi prodotti riducendo il loro effetto nei confronti del microbiota cutaneo. Pertanto, è stata messa in discussione la classificazione di questi lisati nella categoria dei postbiotici, evidenziando come la perdita di molecole attive comporti una riduzione dell'efficacia del prodotto.

Gli studi effettuati hanno dimostrato che i postbiotici contenuti all'interno dei prodotti cosmetici sono dotati di numerose proprietà benefiche, hanno infatti effetti lenitivi e antinfiammatori, sono pertanto utili soprattutto in condizioni di irritazione e di alterazione della barriera cutanea. Inoltre, alcuni postbiotici svolgono un ruolo attivo nella modulazione delle risposte immunitarie locali e nel mantenimento dell'omeostasi dell'ecosistema microbico presente sulla superficie cutanea.

I postbiotici aiutano la cute a contrastare l'ossidazione causata dai raggi ultravioletti o dall'inquinamento atmosferico, infine danno il loro contributo nei processi di riparazione tissutale e di rigenerazione epidermica, risultando quindi molto utili nella formulazione di prodotti per pelli sensibili, irritate e sottoposta a trattamenti dermatologici.

Nella produzione di questi cosmetici le industrie attuano, mediante processi tecnologici come la sonicazione, il trattamento termico e l'irradiazione ultravioletta, l'inattivazione delle specie microbiche, preservando però le loro proprietà funzionali.

I postbiotici, infatti, sono una valida alternativa ai probiotici vivi poiché consentono di ottenere benefici simili senza le problematiche legate alla sopravvivenza dei microrganismi all'interno del prodotto. Pertanto, sono sempre più utilizzati dalle aziende cosmetiche per la formulazione di prodotti capaci di garantire il mantenimento dell'equilibrio del microbiota cutaneo e di contribuire attivamente al mantenimento della salute della cute.

Spesso la terminologia utilizzata per classificare questi prodotti non è corretta, si usa infatti genericamente il termine “probiotico” anche per prodotti a base di estratti fermentati o lisati batterici che in realtà non sono costituiti da cellule vive. L'uso improprio di questi termini può confondere il consumatore rendendogli difficile comprendere la reale natura del prodotto che sta acquistando e i meccanismi attraverso cui si manifesta l'effetto sulla cute. Distinguere tra le diverse categorie è invece fondamentale per capire come agisce il prodotto; probiotici, prebiotici e postbiotici infatti non agiscono con le stesse modalità e presentano ciascuno i propri vantaggi e limitazioni. Quindi è necessario implementare la chiarezza nella classificazione di queste sostanze così che il consumatore possa scegliere consapevolmente che cosa acquistare e al tempo stesso si possa fare una valutazione dell'efficacia più accurata (Rezaei F., & Rollin, J. A. 2026).

6.2 Limiti e sfide formulative

Nonostante l'ampia diffusione di cosmetici contenenti probiotici vivi definiti “microbiome friendly”, è necessario sottolineare che, in ambito formulativo, le difficoltà da superare per produrre questa tipologia di cosmetici sono davvero molte. Proprio a causa di queste criticità, spesso le industrie cosmetiche preferiscono evitare l'uso di microrganismi vivi all'interno dei cosmetici e decidono di sostituirli con delle alternative non vitali come i postbiotici e i prebiotici. Queste sostanze non possono essere classificate come probiotici e permettono di risolvere molti limiti formulativi senza però perdere la loro capacità di esercitare effetti benefici sulla pelle.

Tra le problematiche da affrontare nello sviluppo e nella produzione di cosmetici “microbiome friendly” a base di probiotici si trova innanzi tutto la necessità di mantenere vitali i microrganismi durante tutte le fasi di produzione, conservazione e utilizzo del prodotto cosmetico. I batteri probiotici, infatti, sono estremamente sensibili alle variazioni delle condizioni ambientali come cambiamenti dei valori di pH, temperatura o umidità, condizioni che facilmente si verificano all'interno delle formulazioni cosmetiche. Per questo motivo i cosmetici tradizionali non costituiscono un ambiente favorevole alla sopravvivenza di probiotici vivi: acqua, tensioattivi, emulsionanti, conservanti e altri ingredienti indispensabili per garantire la stabilità e la sicurezza del prodotto possono compromettere la vitalità dei microrganismi. Frequentemente anche i ceppi che sono stati sottoposti a liofilizzazione, una volta che vengono reidratati, a causa della crescente umidità possono morire.

Quindi, dal momento che i batteri probiotici possono andare incontro a morte al variare di questi parametri perdendo quindi la loro capacità di influenzare positivamente il microbiota cutaneo, è importante che le aziende cosmetiche trovino soluzioni e strategie valide per preservarli e fare in modo che essi arrivino vitali al momento dell'applicazione del prodotto esplicando quindi la loro funzione. In questo senso il confezionamento riveste un ruolo fondamentale; per preservare la vitalità batterica sono spesso necessari sistemi innovativi capaci di ridurre l'esposizione all'ossigeno, alla luce e all'umidità. A complicare ulteriormente le cose

si aggiungono le richieste dei consumatori dei cosmetici che vorrebbero prodotti con una lunga durata di conservazione, che possano essere mantenuti a temperatura ambiente e che non alterino il loro aspetto o la loro consistenza. Negli ultimi anni sono state sviluppate diverse tecnologie che mantengono i microrganismi separati dalla formulazione fino al momento dell'utilizzo, consentendone l'attivazione solo durante l'applicazione del prodotto.

Una seconda problematica riguarda il fatto che, per essere ritenuti sicuri per il consumatore, i cosmetici devono rispettare delle norme molto rigide per garantire la sicurezza microbiologica. Soprattutto i prodotti che contengono acqua e che quindi sono più soggetti alla proliferazione microbica devono, per legge, contenere al loro interno una certa quantità di conservanti. Vengono effettuati anche dei test specifici chiamati challenge test per valutarne l'efficacia durante tutte le fasi di vita del prodotto e per verificare che la proliferazione microbica sia effettivamente bloccata dall'azione dei conservanti.

Tuttavia, molto spesso questi conservanti sono incompatibili con la sopravvivenza dei probiotici all'interno dei cosmetici perché non sono capaci di distinguere tra batteri “buoni” e “cattivi” e quindi ne provocano la morte con conseguente perdita di efficacia del cosmetico. Preservare contemporaneamente la sicurezza del cosmetico e la vitalità dei ceppi probiotici costituisce un obiettivo ancora difficile da raggiungere. L'obiettivo è quello di trovare dei conservanti che non danneggino i probiotici, ma l'industria non è ancora riuscita a raggiungerlo.

Un'altra criticità è la scarsa stabilità di queste formulazioni. Per risolvere questo problema l'industria cosmetica è ricorsa a diverse strategie che concernono l'uso di tecnologie come la liofilizzazione e la microincapsulazione al fine di garantire la stabilità dei preparati.

La liofilizzazione è una tecnologia che prevede di conservare i microrganismi in forma disidratata, poi al momento dell'uso, il liofilizzato verrà reidratato e applicato sulla zona interessata; la microincapsulazione invece è una tecnica che permette di racchiudere i batteri all'interno di strutture protettive che aumentano la stabilità del

preparato. Entrambe le metodiche, però, presentano limiti concreti nel settore cosmetico perché possono influenzare la vitalità dei ceppi batterici e la loro capacità di attivarsi dopo essere stati applicati sulla cute. In alcuni casi si sceglie di mantenere i probiotici disidratati per poterli conservare più a lungo in forma non metabolicamente attiva; tuttavia, una volta che vengono reidratati con acqua, questi iniziano immediatamente a consumare le proprie riserve energetiche e perdono rapidamente vitalità. In alternativa è possibile, nelle formulazioni più avanzate, mantenerli in uno stato di quiescenza durante la conservazione, consentendone la reidratazione soltanto immediatamente prima dell'applicazione sulla pelle.

Un ruolo determinante è quello svolto dal confezionamento. Dopo l'apertura della confezione, infatti, il prodotto entra in contatto con l'aria esterna, l'umidità e vari batteri provenienti dall'esterno. Tutti questi fattori possono compromettere la vitalità dei probiotici; molto spesso essi non sopravvivono dopo il contatto con l'ossigeno. Per risolvere questa problematica le aziende produttrici di cosmetici hanno cercato di studiare sistemi innovativi, come packaging airless, contenitori multicamera o formulazioni che permettono l'attivazione del probiotico solo al momento dell'applicazione. Sebbene efficaci, queste soluzioni richiedono processi produttivi più complessi e comportano un aumento dei costi di produzione.

Ulteriori difficoltà derivano dagli aspetti normativi e di sicurezza. Le legislazioni vigenti impongono infatti numerosi limiti per quanto riguarda la presenza di microrganismi all'interno dei prodotti cosmetici con l'obiettivo di evitare possibili rischi di contaminazione. Nonostante queste regolamentazioni siano fondamentali per tutelare il consumatore, rendono più complessa l'immissione sul mercato di cosmetici contenenti batteri vivi. Per questa ragione, negli ultimi anni la ricerca si è orientata maggiormente verso lo sviluppo di cosmetici a base di prebiotici e postbiotici che sono più semplici da formulare e non presentano limiti formulativi così importanti.

Infine, è molto importante che tutti i componenti della formulazione siano compatibili con i probiotici. Durante le fasi produttive occorre pertanto valutare ogni singolo ingrediente, come tensioattivi, emulsionanti e conservanti, per verificare che ci sia compatibilità con i probiotici e che essi non vengano in alcun modo alterati o danneggiati da altri componenti.

Nella progettazione di cosmetici contenenti probiotici bisogna prestare attenzione a tutti questi aspetti e conciliare la sicurezza microbiologica con l'efficacia del prodotto e la stabilità della formulazione. Sono quindi moltissime le sfide che ancora oggi la ricerca prova a superare nell'ambito della cosmetica "microbiome friendly".

Il crescente interesse verso probiotici, prebiotici e postbiotici riflette il cambiamento di prospettiva che si sta verificando nel settore cosmetico. Non ci si concentra più su prodotti soltanto destinati a correggere inestetismi o sintomi, ma su formulazioni create con lo scopo di interagire con l'ecosistema microbico della pelle e contribuire al mantenimento di uno stato di salute a 360° da cui deriva inevitabilmente anche un miglioramento estetico. Tuttavia, ci sono ancora moltissime limitazioni e sfide da superare e, per questa ragione, sono necessari ulteriori studi e approfondimenti per produrre cosmetici a base di probiotici innovativi ed efficaci. Le prospettive future della ricerca, infatti, puntano a sviluppare formulazioni sempre più personalizzate, basate sulle caratteristiche individuali del microbiota cutaneo. In futuro si potrebbe arrivare, grazie ai progressi fatti nell'analisi e nello studio del microbiota cutaneo, alla progettazione di trattamenti su misura specifici per un determinato soggetto, aprendo la strada a una dermocosmesi sempre più personalizzata (Rezaei F., & Rollin, J. A., 2026).

6.3 Soluzioni tecnologiche ed esempi di applicazioni attuali

Sebbene buona parte dei prodotti immessi in commercio vengano definiti come probiotici pur non contenendo al loro interno microrganismi vitali, ci sono comunque industrie cosmetiche che, nonostante le molteplici sfide, decidono comunque di produrre cosmetici a base di probiotici. Per riuscire a immettere in commercio formulazioni efficaci devono quindi adottare delle strategie che gli permettano di superare le problematiche che derivano dall'uso di batteri vivi. Si possono citare alcuni esempi:

Mother Dirt/AOBiome: formulazione con probiotici vivi privi di conservanti

Uno dei primi casi dove è stato possibile osservare l'uso di microrganismi vivi in ambito cosmetico è costituito da AO+ Mist, precedentemente commercializzato con il nome Mother Dirt AO+ Restorative Mist e sviluppato da AOBiome, società statunitense; si tratta di uno spray cosmetico topico il cui prezzo riportato sul sito ufficiale è di 69 dollari per 100 mL. Si tratta quindi di un prezzo molto elevato rispetto ai comuni prodotti cosmetici privi di microrganismi vivi, ciò è dovuto alle difficoltà associate al mantenimento della vitalità batterica (AOBiome, 2026).

Questa formulazione è infatti a base del batterio *Nitrosomonas eutropha*, che fa parte della categoria dei batteri ossidanti dell'ammoniaca. Questa specie batterica non è presente sulla cute di individui che vivono nel mondo occidentale; il pensiero comune è che si sia andata perdendo con il miglioramento delle condizioni di igiene, essendo principalmente localizzata nel suolo e nei depuratori (Callewaert C. et al., 2021).

Questo microrganismo sfrutta come fonte di energia l'ammoniaca presente sulla superficie cutanea, producendo metaboliti come nitriti e ossido nitrico, sostanze a cui sono state attribuite proprietà benefiche nel mantenimento dell'equilibrio del microbiota e nella modulazione della risposta infiammatoria cutanea. Tuttavia, essendo questo un prodotto cosmetico a base di batteri vivi, inevitabilmente presenta diverse limitazioni, prima fra tutte la necessità di mantenere la vitalità.

Per evitare la perdita di vitalità del microrganismo è stato necessario eliminare i conservanti antimicrobici e ridurre al minimo il numero degli eccipienti, ottenendo una formulazione estremamente semplice.

Questa decisione permette di preservare il batterio, ma allo stesso tempo comporta alcuni limiti, come la necessità di conservare il prodotto a basse temperature e la scarsa durata di utilizzo una volta che il prodotto è stato aperto, entrambi i fattori che per il consumatore possono costituire un problema, scoraggiando l'acquisto. Spesso, infatti, si preferisce acquistare prodotti che abbiano una lunga durata senza subire alterazioni e che siano facili da conservare, senza richiedere particolari accorgimenti. Questo caso evidenzia quindi come spesso la necessità di garantire la sopravvivenza dei microrganismi possa compromettere la sicurezza microbiologica e la stabilità del prodotto.

Proprio per questa ragione, nonostante i risultati promettenti che sono stati ottenuti, le formulazioni prive di conservanti hanno ancora una diffusione molto limitata, il che rende necessari ulteriori progressi tecnologici (Rezaei F., & Rollin, J. A., 2026).

SkinDuo: formula priva di conservanti e con ingredienti naturali

Altra formulazione cosmetica topica molto innovativa che è stata prodotta negli ultimi anni è il siero cosmetico topico SkinDuo, sviluppato da The BioArte Ltd., azienda con sede a Malta localizzata presso il Malta Life Science Park (The BioArte, 2026), essendo quindi sviluppato e prodotto all'interno dell'Unione Europea, la sua commercializzazione deve rispettare la normativa europea relativa ai cosmetici, tra cui il Regolamento (CE) n. 1223/2009.

Questo prodotto permette di applicare sulla cute batteri probiotici vivi senza l'utilizzo di conservanti. La strategia impiegata si basa sull'utilizzo all'interno della formulazione di ingredienti accuratamente selezionati per essere compatibili con la sopravvivenza dei microrganismi, evitando sostanze ad attività antimicrobica che potrebbero comprometterne la funzionalità. Il prodotto impiega il ceppo *Lactiplantibacillus plantarum* e, in seguito a una serie di studi effettuati, è stato dimostrato che una quantità significativa delle cellule batteriche rimaneva metabolicamente attiva dopo l'applicazione, mostrando quindi che è possibile

mantenere la presenza di probiotici vivi anche in una formulazione destinata all'uso topico. Per superare i problemi derivanti dall'assenza di conservanti, il siero è stato ripartito all'interno di unità monodose, così che, nel momento in cui la confezione viene aperta, venga usata in tempi rapidi che impediscono la morte dei probiotici.

In questo modo si limita moltissimo l'esposizione del prodotto all'aria e agli agenti esterni che potrebbero degradarlo; questa scelta formulativa rappresenta una valida alternativa ai tradizionali sistemi di confezionamento.

Sono stati effettuati alcuni studi per valutare l'efficacia della formulazione e, in particolare, nel 2023, Podrini et al. hanno studiato il prodotto SkinDuo mediante modelli cutanei in vitro ed ex vivo e, successivamente, su volontari sani.

Da questi studi è emerso che il ceppo *L. plantarum* ha mantenuto una vitalità superiore al 50% sulla cute e sono state osservate una riduzione della produzione di lipidi e una diminuzione di alcuni marcatori pro-infiammatori, tra cui IL-1 α , IL-6 e IL-8 (Podrini et al., 2023). I probiotici hanno un ruolo attivo nella riduzione della risposta infiammatoria cutanea, rendendo così questo prodotto una valida opzione nell'ambito della cosmesi microbiome friendly. Questi risultati suggeriscono quindi un possibile effetto benefico su pelli a tendenza acneica, ma non sono sufficienti per poter affermare che questo prodotto possa effettivamente essere usato per il trattamento dell'acne.

Il prodotto figura sul sito commerciale di Codex Labs al prezzo di 125 dollari per una confezione da 1,5 g (Codex Labs, 2026), si tratta sicuramente di un prezzo molto elevato se confrontato con quello dei comuni sieri viso per pelli a tendenza acneica privi di microrganismi vivi.

Yun Probiotherapy: tecnica del microincapsulamento

Uno dei problemi connessi alla presenza di microrganismi probiotici all'interno dei cosmetici è legato al fatto che spesso essi contengono l'acqua tra gli ingredienti e in presenza di questa i batteri attivano il loro metabolismo consumando rapidamente le loro riserve energetiche e arrivando a perdere vitalità. La soluzione a questo problema è stata fornita da Yun Probiotherapy associata a YUN NV, società belga specializzata nello sviluppo di prodotti cosmetici a base di probiotici che ha avuto

l'idea di separare i probiotici dal resto della formulazione contenente acqua attraverso la tecnica del microincapsulamento.

La crema Yun Act è attualmente commercializzata come Acn probiotic repair Face Cream, in confezione da 50 mL, al prezzo di 36,99€, essendo in commercio nell'Unione Europea deve rispettare il Regolamento (CE) n. 1223/2009 (YUN Probiotherapy, 2026).

Questa formulazione quindi contiene delle microcapsule al suo interno dove vengono inseriti i *Lattobacillus*. Durante l'applicazione sulla cute, la pressione esercitata dal massaggio rompe le capsule, liberando i microrganismi vivi direttamente sulla superficie cutanea. Questa soluzione permette di preservarne la vitalità anche durante lunghi periodi di conservazione a temperatura ambiente, evitando la necessità della refrigerazione. Anche in questo caso sono stati effettuati degli studi clinici su diversi soggetti affetti da acne, in particolare, Lebeer et al. hanno effettuato uno studio su 79 pazienti ai quali è stata applicata una formulazione contenente tre ceppi di lattobacilli microincapsulati per otto settimane. Il risultato è stato che il rilascio di probiotici vivi può contribuire al riequilibrio del microbiota cutaneo e al miglioramento della sintomatologia in soggetti affetti da acne con riduzione della quantità di *Staphylococcus* e *Cutibacterium acnes* e aumento dei lattobacilli (Lebeer et al., 2022).

Nonostante questa tecnologia sia molto avanzata e promettente, alcuni aspetti sono ancora da chiarire. Il primo aspetto da sottolineare è che le microcapsule devono rimanere integre fino al momento dell'utilizzo; in secondo luogo, non è ancora chiaro se i probiotici mantengano la loro vitalità dopo essere stati rilasciati sulla cute e per quanto tempo siano in grado di mantenere la loro attività biologica. Sono quindi necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia di questa strategia formulativa.

Defensin by Skinesa®

Un esempio diverso rispetto alle formulazioni citate finora è rappresentato da Defensin, un sistema prodotto da Skinesa che combina l'assunzione di probiotici per

via orale con l'applicazione di uno spray topico (Defensin+) contenente il batterio vivo *Roseomonas mucosa*.

Il prezzo dello spray, che sul sito ufficiale risulta esaurito, è di 129\$, per una fornitura di 90 giorni e viene inoltre riportato che le spedizioni vengono effettuate soltanto negli Stati Uniti, pertanto questo prodotto non è in commercio nell'Unione Europea.

La strategia alla base di questa formulazione si fonda sul concetto dell'asse intestino-pelle, secondo cui il microbiota intestinale e quello cutaneo sono strettamente collegati e possono influenzarsi reciprocamente. Il ceppo *Roseomonas mucosa* è stato oggetto di numerosi studi clinici, da cui è emerso il ruolo di questo batterio nel determinare un miglioramento della funzione di barriera della pelle e una riduzione dell'infiammazione in pazienti affetti da dermatite atopica.

Quindi, attraverso la combinazione di probiotici ad uso topico e ad uso sistemico, è possibile favorire l'equilibrio del microbiota in modo più completo rispetto a come sarebbe possibile impiegando solo un cosmetico.

Questo esempio dimostra che le strategie di modulazione del microbiota non si limitano solo all'applicazione di prodotti sulla pelle, ma possono prevedere anche un intervento sistemico attraverso prodotti destinati all'assunzione orale che però seguono una normativa diversa rispetto ai cosmetici e richiedono procedure specifiche per dimostrarne sicurezza ed efficacia.

Nella tabella 1 riportata nella pagina successiva si può osservare un riepilogo di questi prodotti cosmetici innovativi.

Tabella 1: Principali strategie formulative adottate nei cosmetici contenenti probiotici vivi.

Fonte: elaborazione personale sulla base di Rezaei F., & Rollin J. A. 2026.

Prodotto	Strategia formulativa	Punti di forza	Principali limiti
Mother Dirt / AOBiome	Formulazione priva di conservanti con Nitrosomonas eutropha vivo	Mantiene la vitalità del microrganismo e favorisce l'equilibrio del microbiota cutaneo	Necessità di refrigerazione, ridotta durata dopo l'apertura e maggiore rischio di contaminazione microbiologica
SkinDuo	Siero monodose privo di conservanti con ingredienti compatibili con la sopravvivenza dei probiotici	Mantiene attivi i batteri vivi e limita l'esposizione all'aria e ai contaminanti	Confezionamento più complesso, costi maggiori e utilizzo limitato alle dosi monouso
Yun Probiotherapy	Microincapsulazione dei probiotici vivi all'interno della crema	Protegge i batteri dall'acqua durante la conservazione e ne consente il rilascio al momento dell'applicazione	Necessità di preservare l'integrità delle capsule e limitate evidenze sulla vitalità dopo il rilascio
Skinesa / Defensin	Associazione di spray topico contenente Roseomonas mucosa vivo con probiotici orali	Agisce sia sul microbiota intestinale sia su quello cutaneo, sfruttando l'asse intestino-pelle	Percorsi regolatori differenti tra integratori e cosmetici e necessità di ulteriori studi clinici

Gli esempi descritti evidenziano come non esista ancora, ad oggi, una strategia formulativa che sia universalmente valida per l'utilizzo di probiotici vivi nei cosmetici. Ognuna di queste tecnologie, infatti, rappresenta un compromesso tra mantenimento della vitalità microbica, sicurezza microbiologica, stabilità della formulazione, facilità di utilizzo e costi di produzione. L'eliminazione dei conservanti, il confezionamento in monodose e la microincapsulazione costituiscono alcune delle strategie più promettenti, ma ciascuna presenta limiti specifici che richiedono ulteriori studi prima di una diffusione su larga scala.

6.4 Altre strategie di modulazione del microbiota cutaneo

I più recenti studi nell'ambito del microbiota cutaneo hanno come obiettivo quello di individuare delle strategie per modularlo. Questo è uno degli ambiti più promettenti per la ricerca cosmetica e dermatologica. Il fine ultimo è ristabilire l'equilibrio della comunità microbica residente, favorendo la proliferazione dei microrganismi benefici e limitando la crescita di specie patogene.

Le tecniche principali studiate fino ad oggi sono tre: il trapianto del microbiota cutaneo, la batterioterapia e l'impiego di sostanze prebiotiche (Callewaert C. & al., 2021).

Trapianto del microbiota cutaneo

Questa tecnica consiste nel trasferimento della comunità microbica residente dalla pelle di un soggetto sano a una specifica area cutanea del soggetto ricevente; la zona in questione dovrà essere precedentemente deterata. Questo metodo si ispira al successo del trapianto di microbiota fecale utilizzato in ambito gastroenterologico. Tuttavia, la sua applicazione sulla cute presenta numerose criticità: innanzitutto la quantità di microbiota che può essere prelevata dalla superficie cutanea di un soggetto sano è limitata e per tale ragione spesso si rende necessario attuare delle tecniche di espansione in coltura prima dell'applicazione sul ricevente. Un altro svantaggio consiste nel fatto che, durante il trasferimento del microbiota dal soggetto sano al soggetto ricevente, risulta impossibile controllare e selezionare le specie microbiche che vengono trasferite, pertanto, il rischio è quello di trasferire anche specie opportunistiche o patogene. Infine, questa tecnica è difficilmente standardizzabile e questo la rende non adatta ad un'applicazione su larga scala.

Una diversa applicazione di questa tecnica è costituita dal trasferimento del microbiota cutaneo tra aree diverse dello stesso soggetto: ogni regione cutanea presenta infatti caratteristiche fisico-chimiche specifiche, come livello di idratazione, produzione di sebo, pH e presenza di nutrienti, che stabiliscono quali microrganismi popolino quella determinata sede. Proprio a causa di questa ampia variabilità, però, il semplice trasferimento di batteri da un'area del corpo a un'altra non garantisce la loro sopravvivenza. Diversi studi hanno dimostrato che alcune

popolazioni batteriche riescono a colonizzare temporaneamente determinate regioni cutanee, mentre in altre zone vengono subito eliminate e sostituite dal microbiota residente. Nella maggior parte dei casi la composizione microbica tende a riassumere la sua composizione originale e questo mostra chiaramente la capacità del microbiota cutaneo di mantenere il proprio equilibrio e di opporsi all'insediamento di microrganismi estranei. Con l'impiego di ceppi batterici accuratamente selezionati, invece, sono stati ottenuti risultati più incoraggianti, ad esempio, *Staphylococcus epidermidis* applicato a livello topico può migliorare l'idratazione cutanea, aumentando il contenuto lipidico e riducendo la perdita di acqua transepidermica. È stato inoltre osservato un abbassamento del pH cutaneo a valori fisiologici.

Oltre che per il trattamento delle patologie cutanee, questa tecnica può essere usata per controllare l'odore del corpo che è influenzato dalla composizione microbica cutanea. Sostituendo la popolazione batterica, aumentando la presenza degli stafilococchi a scapito dei corinebatteri, si riduce notevolmente l'odore sgradevole di alcune regioni corporee, come la zona ascellare (Callewaert C. & al., 2021).

Batterioterapia cutanea

Un'altra tecnica di modulazione del microbiota cutaneo è la batterioterapia cutanea che, a differenza del trapianto del microbiota, prevede l'applicazione topica di ceppi microbici selezionati o di prodotti derivati dalla loro attività biologica, risultando quindi più facilmente controllabile. Rispetto al trapianto del microbiota, infatti, questa strategia consente di selezionare specifici microrganismi dotati di proprietà benefiche sulla cute, riducendo il rischio di trasferire specie patogene sul soggetto ricevente. Oltre ai probiotici vivi, possono essere impiegati batteri inattivati con trattamenti termici, lisati cellulari o metaboliti della fermentazione; tali componenti possono essere facilmente incorporati in formulazioni cosmetiche come creme, emulsioni o sieri.

Nonostante questa tecnica presenti numerosi vantaggi, ha anche diverse criticità: l'efficacia della batterioterapia, infatti, è mantenuta solo nel caso in cui i microrganismi applicati siano in grado di adattarsi all'ambiente cutaneo. I ceppi

utilizzati vengono solitamente coltivati in terreni con elevate concentrazioni di nutrienti, condizioni molto diverse da quelle presenti sulla superficie cutanea che è invece caratterizzata da una ridotta presenza di zuccheri e da un'elevata quantità di lipidi. L'attecchimento dei ceppi batterici può inoltre essere ostacolato dalla flora batterica residente con cui entra in competizione. Infine, in alcuni casi l'applicazione di elevate quantità di microrganismi può anche provocare irritazioni e l'attivazione della risposta immunitaria locale.

In conclusione, nonostante le difficoltà presenti, la ricerca cosmetica, biomedica e dermatologica hanno come obiettivo quello di sviluppare nuove strategie per modulare il microbiota cutaneo. L'incremento delle conoscenze sull'ecosistema cutaneo e lo sviluppo di nuove tecnologie potranno, in futuro, consentire la realizzazione di prodotti innovativi e personalizzati, capaci di garantire il mantenimento dell'equilibrio fisiologico cutaneo attraverso il trattamento delle alterazioni cutanee (Callewaert C. & al., 2021).

7 Prospettive future della ricerca e applicazioni cosmetiche

Gli studi sul microbiota cutaneo sono in continua evoluzione e, grazie alle nuove tecnologie di sequenziamento, sarà possibile identificare con crescente precisione le varie specie di microrganismi che popolano la superficie cutanea con l'obiettivo di sviluppare strategie sempre più mirate e personalizzate per preservare o ristabilire l'omeostasi dell'ecosistema cutaneo.

Recenti evidenze hanno dimostrato la presenza di microrganismi anche negli strati più profondi della cute, suggerendo l'esistenza di un'intensa interazione con cellule immunitarie e con le strutture del derma. Attraverso una maggiore comprensione dei meccanismi alla base di questa comunicazione potrebbe essere possibile creare dei cosmetici in grado di influenzare indirettamente i processi biologici cutanei senza la necessità di raggiungere gli strati profondi della cute attraverso un'elevata penetrazione, ma modulando i segnali biologici che originano a livello superficiale.

Parallelamente, però, anche lo sviluppo di nuove tecnologie di veicolazione rappresenta un elemento di interesse: ad esempio, ultrasuoni, radiofrequenza, microaghi o altri dispositivi per il rilascio controllato degli ingredienti attivi consentirebbero di avere una maggior penetrazione dei cosmetici negli strati più profondi della cute, migliorandone la biodisponibilità e intensificando l'efficacia del trattamento cosmetico.

Tuttavia, tra tutte le possibili prospettive future, quella più promettente è lo sviluppo di cosmetici o farmaci personalizzati sulla base del profilo microbiologico del singolo individuo. È ormai noto, infatti, che ciascun individuo è caratterizzato da un microbiota cutaneo unico che varia significativamente in funzione di diversi fattori quali fattori genetici, età, sesso, stile di vita, ambiente e condizioni patologiche. Oggi, la maggior parte dei prodotti cosmetici viene formulata sulla base di macrocategorie generiche, come ad esempio cute grassa, secca o mista, rendendo quindi i trattamenti scarsamente specifici, ma in futuro sarà possibile sfruttare le nuove conoscenze acquisite e l'analisi del microbiota cutaneo per formulare cosmetici e protocolli di trattamento adattati alle necessità del singolo soggetto. Questo approccio consentirebbe di considerare le esigenze del singolo soggetto riservandogli il trattamento più adatto sulla base della propria composizione

microbica cutanea e rappresenterebbe quindi un punto di svolta nel settore dell'industria cosmetica. Affinché queste innovazioni possano essere applicate, sarà necessario superare alcune importanti criticità. Bisognerà individuare tecnologie standardizzate per lo studio del microbiota cutaneo, per poter ottenere dai diversi studi risultati confrontabili e riproducibili, mentre, attraverso l'identificazione di biomarcatori specifici, sarà possibile distinguere lo stato di eubiosi da quello di disbiosi e monitorare gli effetti del trattamento nel tempo. Per poter confermare la sicurezza e l'efficacia delle nuove formulazioni saranno richiesti studi clinici di lunga durata con lo scopo di definire un quadro normativo comunitario che regoli le indicazioni d'uso riportate sui prodotti commercializzati in Unione Europea.

L'accrescimento delle conoscenze nell'ambito del microbiota cutaneo ha come conseguenza il passaggio da una cosmetica incentrata su categorie generiche di pelle a una cosmetica di precisione specifica per le caratteristiche di ciascun soggetto.

Nonostante siano necessari ulteriori studi affinché ciò sia applicabile nella pratica, il microbiota cutaneo rappresenta oggi uno dei settori di ricerca più promettenti nel mondo cosmetico e dermatologico (Beri, K. 2018).

Conclusione

La tesi evidenzia quindi quanto il microbiota cutaneo sia un componente fondamentale dell'ecosistema cutaneo e come il suo equilibrio sia un elemento imprescindibile per il mantenimento delle normali funzioni cutanee. Le alterazioni della composizione e della diversità microbica, infatti, sono correlate a molte delle più diffuse patologie dermatologiche, tra cui acne, rosacea, psoriasi e dermatite atopica, mettendo in luce la complessità delle interazioni tra microrganismi, barriera cutanea e sistema immunitario. Anche il microbiota intestinale, attraverso i complessi meccanismi che regolano l'asse intestino-cute, sembra influenzare fortemente questo equilibrio, piccole alterazioni dell'ecosistema intestinale possono essere associate a disbiosi cutanea.

Il crescente interesse verso il microbiota cutaneo e l'incremento degli studi in questo ambito hanno portato a considerare il microbiota non più soltanto come una caratteristica della cute, ma come un possibile bersaglio di interventi mirati. L'industria cosmetica ha infatti intrapreso percorsi per sviluppare formulazioni capaci di preservare o modulare l'ecosistema cutaneo, attraverso prebiotici, probiotici e postbiotici. Questo ha portato a una nuova concezione dei prodotti cosmetici che non vengono più intesi solamente come trattamento estetico per migliorare l'aspetto della cute, ma anche come un intervento terapeutico per mantenere o ristabilire l'omeostasi cutanea.

Nonostante i progressi effettuati sono ancora molte le difficoltà da affrontare nella ricerca dermocosmetica, tra cui la grande variabilità del microbiota tra individui differenti e tra le diverse aree cutanee, la mancanza di studi clinici a lungo termine e le sfide formulative legate alla stabilità e alla conservazione degli ingredienti microbiota-modulanti. L'obiettivo da raggiungere nei prossimi anni sarà quello di sviluppare formulazioni sicure ed efficaci, capaci di mantenere l'omeostasi cutanea conservandone la naturale biodiversità.

Pertanto, il microbiota cutaneo rappresenta oggi uno degli ambiti più promettenti della ricerca per l'innovazione nel settore cosmetico e dermatologico.

Bibliografia

- AOBiome. AO+ Mist: Live Probiotic Topical Spray. 2026. Disponibile online: <https://aobiomecosmetics.com/products/ao-mist>. Consultato il 12 settembre 2026
- AOBiome. Clinical Trials and Results. 2026. Disponibile online: <https://www.aobiome.com/clinicals-trial-and-results/>. Consultato il 12 settembre 2026.
- Arya P, Kaur M, Chosyang S, Kushwaha N, Singh B. Decrypting Skin Microbiome in Psoriasis: Current Status. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2023 Oct;8(4):166-178. doi: 10.1177/24755303231194293. Epub 2023 Aug 11. PMID: 39301472; PMCID: PMC11361554.
- Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, Marasca C, Masarà A, Raimondo A, Fabbrocini G. Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019 Feb;67(1):1-18. doi: 10.1007/s00005-018-0528-4. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30302512.
- Beri, K. (2018). Skin Microbiome & Host Immunity: Applications in Regenerative Cosmetics & Transdermal Drug Delivery. *Future Science OA*, 4(6). <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0117>
- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7. Epub 2015 May 27. PMID: 26025581.
- Borrego-Ruiz A., & Borrego J. J. (2024). Microbial Dysbiosis in the Skin Microbiome and Its Psychological Consequences. *Microorganisms*, 12(9), 1908. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091908>
- Callewaert, C., Knödlseider, N., Karoglan, A., Güell, M., & Paetzold, B. (2021). Skin microbiome transplantation and manipulation: Current state of the art. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 624–631. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.001>

- Celoria V, Rosset F, Pala V, Dapavo P, Ribero S, Quaglino P, Mastorino L. The Skin Microbiome and Its Role in Psoriasis: A Review. *Psoriasis (Auckl)*. 2023 Oct 26;13:71-78. doi: 10.2147/PTT.S328439. PMID: 37908308; PMCID: PMC10614657.
- Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, Szyguła R, Asanova B, Nowicka D. Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris-A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022 Mar 15;12(3):422. doi: 10.3390/life12030422. PMID: 35330173; PMCID: PMC8953587.
- Codex Labs. SkinDuo Serum Refill. 2026. Disponibile online:https://codexlabs.com/products/codex-bioarte-microbiome-balancing-skin-duo-serum-refill?utm_source. Consultato il 12 settembre 2026.
- Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb;11(1):1-12. doi: 10.1007/s13555-020-00460-1. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170492; PMCID: PMC7859152.
- De Pessemier, B., Grine, L., Debaere, M., Maes, A., Paetzold, B., & Callewaert, C. (2021). Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*, 9(2), 353. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>
- DermNet NZ. Acne vulgaris. Disponibile su: <https://dermnetnz.org/assets/Uploads/acne/acne1.jpg> (consultato il 05/06/2026)
- DermNet NZ. Dermatite atopica. Disponibile su: <https://dermnetnz.org/assets/Uploads/SCORAD/atopic-oozy-2.jpg> (consultato il 05/06/2026).
- DermNet NZ. Psoriasis. Disponibile su: <https://dermnetnz.org/assets/Uploads/scaly/ps3.jpg> (consultato il 05/06/2026).

- DermNet NZ. Rosacea. Disponibile su:
<https://dermnetnz.org/assets/collection/Rosacea/rosacea-0004.jpg> (consultato il 05/06/2026).
- DermNet NZ. Seborrhoeic dermatitis. Disponibile su:
<https://dermnetnz.org/assets/collection/Seborrhoeic-dermatitis/seborrhoeic-dermatitis-0009.jpg> (consultato il 05/06/2026)
- Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):18-24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1. PMID: 32910436; PMCID: PMC7584556.
- Edslev S. M., Agner T., Andersen P. S. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun 9;100(12):adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514. PMID: 32419029; PMCID: PMC9189751.
- Fyhrquist N., Salava A., Auvinen P., & Lauerma A. (2016). Skin Biomes. *Current allergy and asthma reports*, 16(5), 40. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0618-5>
- Grice E. A., Segre J. A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Apr;9(4):244-53. doi: 10.1038/nrmicro2537. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2011 Aug;9(8):626. PMID: 21407241; PMCID: PMC3535073.
- Han J.H., & Kim H.S. (2024). Skin Deep: Il potenziale dei cosmetici del microbioma. *Journal of microbiology (Seoul, Corea)*, 62 (3), 181–199. <https://doi.org/10.1007/s12275-024-00128-x>
- Jeffrey Rajkumar, Neha Chandan, Peter Lio, Vivian Shi; La barriera cutanea e l'idratazione: funzione, alterazione e meccanismi di riparazione. *Skin Pharmacol Physiol* 13 novembre 2023; 36 (4): 174–185. <https://doi.org/10.1159/000534136>

- Kim K, Jang H, Kim E, Kim H, Sung GY. Recent advances in understanding the role of the skin microbiome in the treatment of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2023;32:2048-2061. doi:10.1111/exd.14940
- Koh L. F., Ong R.Y., Common J.E. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022 Jan;71(1):31-39. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.001. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838450.
- Lebeer, S., Oerlemans, E. F. M., Claes, I., Henkens, T., Delanghe, L., Wuyts, S., Spacova, I., van den Broek, M. F. L., Tuyaerts, I., Wittouck, S., De Boeck, I., Allonsius, C. N., Kiekens, F., & Lambert, J. (2022). Selective targeting of skin pathobionts and inflammation with topically applied lactobacilli. *Cell reports. Medicine*, 3(2), 100521. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100521>
- Lee HJ, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 28;23(21):13071. doi: 10.3390/ijms232113071. PMID: 36361857; PMCID: PMC9654002.
- LibreTexts. Skin structure image. Disponibile su: <https://med.libretexts.org/@api/deki/files/66629/a890bcf364c486c090519e361e8f435288983f41?revision=1> (consultato il 05/06/2026).
- Luna P. C. Skin Microbiome as Years Go By. *Am J. Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):12-17. doi: 10.1007/s40257-020-00549-5. PMID: 32910437; PMCID: PMC7584528.
- MacGibeny, M. A., Adjei, S., Pyle, H., Bunick, C. G., Ghannoum, M., Grada, A., Harris-Tryon, T., Tying, S. K., & Kong, H. H. (2025). The human skin microbiome in health. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 93(2), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.07.1498>
- Mahmud M. R., Akter S., Tamanna S. K., Mazumder L., Esti I. Z., Banerjee S., Akter S., Hasan M. R., Acharjee M., Hossain M. S., & Pirttilä A. M. (2022). Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the

- lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut microbes*, 14(1), 2096995. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2096995>
- Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, Akter S, Hasan MR, Acharjee M, Hossain MS, Pirttilä AM. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*.
 - Moskovicz V, Gross A, Mizrahi B. Extrinsic Factors Shaping the Skin Microbiome. *Microorganisms*. 2020 Jul 10;8(7):1023. doi: 10.3390/microorganisms8071023. PMID: 32664353; PMCID: PMC7409027.
 - Podrini, C., Schramm, L., Marianantoni, G., Apolinarska, J., McGuckin, C., Forraz, N., Milet, C., Desroches, A. L., Payen, P., D'Aguanno, M., & Biazzo, M. (2023). Topical Administration of *Lactiplantibacillus plantarum* (SkinDuo™) Serum Improves Anti-Acne Properties. *Microorganisms*, 11(2), 417. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020417>
 - Rezaei, F., & Rollin, J. A. (2026). A Microbial Formulation Perspective on Probiotic Skincare: Viability, Challenges, and Current Approaches to Maintain Probiotic Viability. *Biotechnology and bioengineering*, 10.1002/bit.70268. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/bit.70268>
 - Salem, I., Ramser, A., Isham, N., & Ghannoum, M. A. (2018). The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Frontiers in microbiology*, 9, 1459. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459>
 - Sinha S., Lin G., & Ferenczi K. (2021). The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clinics in dermatology*, 39(5), 829–839. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.08.021>
 - Skinesa. Defensin+ Probiotic Spray. Disponibile su: <https://www.skinesa.com/products/defensin-probiotic-spray>. Consultato il 14 settembre 2026.

- Šuler Baglama Š, Trčko K. Skin and gut microbiota dysbiosis in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2022 Sep;31(3):105-109. PMID: 36149040
- Tao, R., Li, R., & Wang, R. (2021). Skin microbiome alterations in seborrheic dermatitis and dandruff: A systematic review. *Experimental dermatology*, 30(10), 1546–1553. <https://doi.org/10.1111/exd.14450>
- The BioArte. SkinDuo™ – Treatment for Skin Dysbiosis. Disponibile online: <https://skinduo.thebioarte.com/>. Consultato il 12 settembre 2026.
- Theodorou, I. M., Kapoukranidou, D., Theodorou, M., Tsetis, J. K., Menni, A. E., Tzikos, G., Bareka, S., Shrewsbury, A., Stavrou, G., & Kotzampassi, K. (2024). Cosmeceuticals: A Review of Clinical Studies Claiming to Contain Specific, Well-Characterized Strains of Probiotics or Postbiotics. *Nutrients*, 16(15), 2526. <https://doi.org/10.3390/nu16152526>
- Van Mierlo M, Totté J, Fieten KB, et al. The influence of treatment in alpine and moderate maritime climate on the composition of the skin microbiome in patients with difficult to treat atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2019;49:1437-1445. doi:10.1111/cea.13492. 2022 Jan-Dec;14(1):2096995. doi: 10.1080/19490976.2022.2096995. PMID: 35866234; PMCID: PMC9311318.
- Verdier-Sévrain S., & Bonté F. (2007). Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *Journal of cosmetic dermatology*, 6(2), 75–82. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x>
- YUN Probiotherapy. ACN PROBIOTIC REPAIR Face Cream 50 ml. 2026. Disponibile online: <https://shop.yun.be/products/yun-acn-probiotic-repair-face-cream-50-ml>. Consultato il 13 settembre 2026.