

“Microbioma cutáneo”

Dr. Mariano Ara Martín.

Jefe de Servicio Dermatología

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza.

El concepto de microbioma hace referencia a la comunidad compleja de microorganismos que viven e interactúan con el hospedador. En cuanto a terminología surgen 2 conceptos fundamentales:

- Microbiota como el conjunto de microorganismos que nos colonizan establemente.
- Microbioma como el conjunto de genomas de nuestra microbiota.

Aproximadamente de los genes presentes en nuestro organismo el 1% corresponden a los genes humanos y el 99% al microbioma bacteriano. El genoma humano contiene 23.000 genes mientras que el microbioma humano contiene más de 1 millón de genes. Son 1.014 células bacterias, con un peso de 2 Kg.

La microbiota intestinal es la mejor estudiada hasta la actualidad por su relación con varias enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal y por ello sabemos que la microbiología intestinal tradicional era capaz de aislar alrededor de 40 especies cultivables. Sin embargo, sabíamos que al menos entre 400-500 especies no se podían cultivar. En los últimos años gracias a las herramientas de detección de microorganismos de la microbiología molecular como la detección del ARNr 16S se han podido caracterizar multitud de especies hasta ahora indetectables lo que nos ha proporcionado un conocimiento de la microbiota humana más completo.

La microbiota normal humana se adquiere a lo largo de la vida y contiene variaciones en dependencia de características como la edad, sexo, raza o dieta pero donde radica su verdadera importancia es en la capacidad de ser un punto fundamental en la relación con el sistema inmunológico del huésped lo que puede conducir a la defensa de nuestro entorno hostil pero también a la disbiosis o alteración del normal equilibrio de nuestro microbioma con nuestro sistema inmune con la aparición de enfermedades autoinmunes o tumorales, tal como se está descubriendo en los últimos años.

Son innumerables las publicaciones sobre esta relación aparecidas recientemente en las que se demuestra el papel del microbioma en enfermedades como la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal, hígado graso no alcohólico, obesidad, trastornos psi-



quiátricos como ansiedad, depresión, migrañas, autismo o enfermedades como el asma y las alergias. También, son numerosas las publicaciones sobre su relación con enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunológico como artritis psoriásica, lupus eritematoso, artritis reumatoide, esclerodermia, espondilitis anquilosante o enfermedad de Behçet y de relación con enfermedades neoplásicas.

Al hablar del microbioma en piel surge la pregunta de si la epidermis es representativa del mismo. Se ha determinado por diversos autores que la capa externa del estrato córneo de la piel, no difiere significativamente de la obtenida de la piel completa (epidermis, dermis y subdermis), de modo que mediante un hisopo podemos tener resultados análogos a una biopsia.

Las técnicas de laboratorio para caracterizar la diversidad microbiana son fundamentalmente:

CULTIVO E IDENTIFICACIÓN BIOQUÍMICA

- Muchos filos no cultivables.
- Coste elevado y mucho tiempo.
- Medios selectivos con poca representación.

MÉTODOS MOLECULARES (secuenciación rRNA 16s)

- No microorganismos viables.
- Pocas secuencias del genoma viral humano conocidas.
- Artefactos en técnicas de PCR como mutaciones.

La microbiota bacteriana de la piel contiene 1 billón de bacterias por cada cm² de piel normal.

Existen 4 filos predominantes:

- Actinobacteria
- Firmicutes
- Bacteroidetes
- Pseudomonadota

4 Géneros predominantes:

- Cutibacterium
- Corynebacterium
- Staphylococcus
- Brevibacterium

y 3 especies predominantes:

- Cutibacterium acnes
- Staphylococcus epidermidis
- Corynebacterium jeikeium

Además, existe la microbiota no bacteriana de la piel, no menos importante, compuesta por:

- ARCHAEA

- HONGOS

2 filos predominantes

ASCOMYCOTA

BASIDIOMYCOTA

Géneros predominantes

MALASSEZIA

PIES: ASPERGILLUS, CRYPTOCOCCUS, RHODOTORULA

- VIRUS

La presencia de la microbiota en el cuerpo humano varía entre las diferentes localizaciones de sus órganos y sistemas y dentro incluso de cada localización anatómica como por ejemplo la piel también existen sus variaciones en dependencia del microambiente presente como son zonas sebáceas, húmedas o secas.

Esta variabilidad en la microbiota está condicionada además por la edad, el género o la zona geográfica pues existen diferentes comunidades de microbios en dependencia de estas características.

VARIABILIDAD SEGÚN ZONA ANATÓMICA EN PIEL

- Las zonas sebáceas de la piel como el surco nasogeniano, la frente, mejillas o espalda tienen poca diversidad en la composición del microbioma que en su mayor parte corresponde a bacterias del género *Cutibacterium*.
- En las zonas húmedas como son el ombligo, axilas, pliegue interglúteo hay una predominancia de *Staphylococcus* y *Corynebacterium*.
- En las zonas secas como antebrazos o nalgas, la diversidad es mayor con *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

VARIABILIDAD SEGÚN GÉNERO

- Depende del diferente grosor de la piel, número de pelos, sudor, glándulas sebáceas. La piel femenina es más fina, con pH más bajo, con menor sudoración y con diferencias en las hormonas sexuales que también influyen.

VARIABILIDAD SEGÚN EDAD

- Según la forma de nacer ya existen diferencias, pues por vía vaginal se adquieren bacterias vaginales mientras que por cesárea son bacterias de piel. En la pubertad hay un cambio importante en la producción de sebo por cambios hormonales que producen un aumento exponencial de bacterias lipofílicas como *Cutibacterium acnes*.



ESPECIES PREDOMINANTES EN PIEL

Dentro de las especies predominantes en piel destacan:

- *Cutibacterium acnes*
 - Metaboliza ácidos grasos con propiedades antimicrobianas.
 - Mantiene el pH ácido de la piel.
 - Sintetiza bacteriocinas (previene crecimiento de levaduras, hongos y algunos patógenos Gram negativos).
- *Staphylococcus epidermidis*
 - Sintetiza péptidos antimicrobianos que previenen colonización de *S. aureus* y *S. pyogenes* (epilancina K7).
- *Corynebacterium jeikeium*
 - Produce bacteriocinas que previenen colonización de bacterias patógenas.
 - Produce superóxido dismutasa que protege a las bacterias de radicales libres y previene el daño tisular.

La microbiota cutánea se divide generalmente en 2 grupos:

- Microbiota residente, que se establece de forma permanente en la piel y genera una relación simbiótica.
- Microbiota transitoria, que se establece de forma transitoria en la piel y que genera un posible efecto patógeno.

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA DE PIEL

- Protección frente a colonización de microorganismos patógenos.
- Interacción con sistema inmune para la defensa común frente a invasores.
- Mantener hidratación de la piel mediante degradación de lípidos.
- Protección frente a rayos UV.
- Establecimiento de olor corporal propio.

La microbiota por tanto tiene un papel fundamental en establecer un equilibrio entre los microbios y el huésped para proteger de enfermedades, pero también para ser capaz de originar enfermedad. La presencia de factores como la susceptibilidad genética o diversos factores ambientales pueden conducir a la disbiosis microbiana con aumento y disminución de las bacterias habituales presentes en los diferentes órganos y conducir a una alteración en la regulación inmune que desemboque en enfermedad.

En los últimos años se ha descrito esta relación con la disbiosis cutánea como origen de enfermedades cutáneas tan importantes como la psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné, rosácea y también con el cáncer cutáneo que abre un abordaje totalmente distinto al manejo de estas enfermedades.

A continuación, describimos esta asociación de alteración de la microbiota como origen de diversas enfermedades cutáneas:

MICROBIOTA Y ACNÉ

Los principales cambios observados son:

- AUMENTO DE SECRECIÓN SEBÁCEA CON AUMENTO DE *CUTIBACTERIUM ACNES* Sin embargo, todos los adultos poseen *C. acnes* pero solo una minoría desarrollarán acné por lo que hay unos factores claves para que aparezca el acné como son la genética, el medio ambiente y el microbioma.
- PERO POR OTRO LADO estudios recientes parecen dar más importancia a la pérdida de balance entre *Cutibacterium* y *S. epidermidis* y a la pérdida de diversidad de los filotipos de *C. acnes*, siendo muy importante la mayor presencia del filotipo IA en la colonización de zonas como la cara o espalda de pacientes con acné.

MICROBIOTA Y DERMATITIS ATÓPICA (DA)

En la patogenia de la dermatitis atópica nos encontramos con:

- Alteraciones de la barrera epidérmica (mutaciones de la filagrina).
- Disregulación inmune (fase aguda con predominio de TH2 y TH22 y fase crónica con predominio de TH1 y TH17).
- Alteraciones en el microbioma (aumento constante de *S. aureus*).

Papel del microbioma:

- El ecosistema microbiano alterado en la DA deteriora la función de barrera y la función del sistema inmune.
- El aumento de *S. aureus* y la disminución de *Cutibacterium*, *Streptococcus* y *Corynebacterium* se correlaciona con la inflamación de la DA.
- *Malassezia* se detecta en más del 90% de lesiones.

El papel de *S. aureus* es fundamental en la DA y hay varios hechos demostrados en este sentido:

- *S. aureus* es más abundante en piel de DA en comparación con sanos.
- *S. aureus* es más abundante en zonas inflamadas que no afectadas en pacientes con DA.
- La recuperación de la diversidad bacteriana tras el tratamiento exitoso de la DA es constante.
- La prevalencia de la DA en niños es de 20-30% a diferencia de adultos que es del 3% y esto está en relación con la capacidad del microbioma maduro para controlar mejor el crecimiento de *S. aureus*. Esa es la razón de la mejoría de la DA con la edad.



- *S. aureus* es capaz de activar basófilos y mastocitos para producir histamina, de activar células dendríticas para producir IL-4, IL-5 e IL-13 que produce inflamación TH2, de activar queratinocitos para producir IL-8, IL-18, IL-1beta, TSLP.

Pero además de este papel tan importante de *S. aureus*, también *S. epidermidis* se ha mostrado como una bacteria crucial en la patogenia de la DA:

- La presencia de *S. epidermidis* reduce el desarrollo de DA en niños de 1 año
- Efecto antagonista de *S. aureus*.
- Producen bacteriocinas que inhiben bacterias patogénicas productoras de citoquinas proinflamatorias.
- Estimula producción de IL-1alfa por células dendríticas y queratinocitos con acción antimicrobiana.

Por último, en relación con la DA y en general con toda la patología cutánea y el microbioma, en los últimos años ha cobrado máxima importancia el llamado “Eje intestino-piel-cerebro”:

- Teoría que sugiere que el microbioma intestinal interactúa con cerebro y piel mediante un sistema bidireccional.
- El microbioma intestinal es clave en el desarrollo del sistema inmune desde el nacimiento y como barrera antibacterias proinflamatorias.
- Juega un papel fundamental en enfermedades cerebrales (autismo, Parkinson, Alzheimer) y cutáneas (psoriasis, DA, Behçet, acné).
- Cambios en el microbioma intestinal pueden conducir a inflamación de la piel.
- La disbiosis intestinal establecida en la infancia combinada con alteración del sistema inmune son clave en la patogenia de enfermedades.
- En este sistema bidireccional hay sustancias tóxicas intestinales que pueden afectar la piel a través de 3 vías fundamentales: vía inmunológica, vía neuroendocrina y por vía de metabolitos y asimismo la piel puede alterar la microbiota intestinal a través de vía inmunológica, metabólica y por factores externos como la radiación UVB.

Mecanismos de afectación cutánea por el microbioma intestinal:

- Vía inmunológica

Las bacterias intestinales son capaces de estimular el sistema inmune y en dependencia de su composición promover diferenciación de linfocitos T a TH1, TH2, TH17 o Treg.

- Vía metabolitos

Algunos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos en intestino promueven la integridad epitelial y tienen efecto antiinflamatorio. En AD hay reducción de los AGCC con aumento de la inflamación cutánea.

- Vía neuroendocrina

El triptófano por ejemplo producido por bacterias intestinales produce prurito en DA y el GABA lo disminuye.

Mecanismos de afectación intestinal por microbioma cutáneo:

- Cuando el intestino está expuesto a alérgenos alimentarios, la experiencia previa de sensibilización con los mismos alérgenos a través de la piel conduce a una mayor y más eficaz alergia alimentaria con síntomas de la piel como prurito.
- La exposición a UVB produce cambios en el microbioma intestinal.
- Una baja diversidad microbiana dentro de las primeras semanas de vida confiere mayor riesgo de desarrollar DA.
- Estudios comparativos de microbioma intestinal en pacientes con DA y sanos muestran:
 - *Faecalibacterium prausnitzii* y *Ruminococcus gnavus* están aumentados en pacientes con DA.
 - También se describen aumentos de *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* y *S. aureus*.
 - *Bacteroides fragilis* y *Streptococcus salivaris* son menos abundantes.

PSORIASIS Y MICROBIOTA

La psoriasis es otra enfermedad que recientemente ha acaparado mucho interés por la posible influencia del microbioma en su etiopatogenia. Sin embargo, las diferentes publicaciones hasta la fecha muestran a veces resultados contradictorios pues algunos hablan de:

- Aumento de *Firmicutes* (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*) y descenso de *Actinobacteria* (*Corynebacterium* y *Cutibacterium*) y de *S. epidermidis*.
- En otros trabajos aumento de *Cutibacterium* y *Corynebacterium*.

Otro punto importante es su relación con el eje antes mencionado “intestino-piel” puesto que en el intestino de los pacientes con psoriasis se ha encontrado una disbiosis intestinal similar a la enfermedad inflamatoria intestinal con aumento de *Salmonella*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *E. coli*, *Alcaligenes* y *Mycobacterium*.

Las alteraciones en el microbioma del intestino en la psoriasis se pueden resumir en:

- Descenso de bacterias productoras de AGCC (*Prevotella*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*).
- *Akkermansia muciniphila* está inversamente asociada con obesidad, diabetes y enfermedades cardiometabólicas.
- Descenso de bacterias que inhiben TH17, principal interleucina de la inflamación cutánea en la psoriasis.



- Aumento de bacterias productoras de IL-1 alfa (productora de inflamación en psoriasis y EII).

En cuanto a los neurotransmisores producidos por el microbioma intestinal existe una relación muy importante con la psoriasis:

- La función de la microbiota intestinal puede estar alterada por estados emocionales como ansiedad o depresión y promover inflamación local y sistémica.
- Los neurotransmisores producidos por la microbiota intestinal pueden regular el sistema inmune alterado en psoriasis.

Se producen aumentos de dopamina y serotonina y descenso de GABA:

- Dopamina:
 - Aumenta en relación con stress como desencadenante.
 - Aumenta la actividad de queratinocitos en producción de citoquinas.
 - Favorecen la activación y migración de células T productoras de inflamación en psoriasis.
- GABA
 - Disminuye TNF, INF-G e IL-17.

MICROBIOMA Y DERMATITIS SEBORREICA

En la dermatitis seborreica vamos a poder observar:

- Piel más rica en *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas*.
- Menos presencia de *Cutibacterium* (la biotina producida por *Cutibacterium* protege de la descamación y prurito).
- Presencia importante de *Malassezia* restricta.

MICROBIOMA Y ALOPECIA AREATA

Los hechos más destacables en relación con la alopecia areata (AA) y microbioma son:

- La simbiosis de *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Staphylococcus* y *Malassezia* se relaciona con un cuero cabelludo sano.
- Aumentos de *Cutibacterium* con reducción de *S. epidermidis* se asocian con alopecia areata.
- Algún trabajo relaciona con *Alternaria*.
- La presencia de disbiosis intestinal en alopecia areata:

Hay genes relacionados con AA que favorecen la colonización de intestino de microorganismos que inducen respuesta Th1.

Hay 2 casos de repoblación tras trasplante de heces.

Existe una variedad importante de factores implicados en el crecimiento del pelo que pueden estar afectados en disbiosis (biotina, AGCC, vitamina D) que pueden restablecerse por la restauración de la flora intestinal.

MICROBIOMA Y CÁNCER

La asociación entre microbioma y cáncer es uno de los hechos más importantes descubiertos en los últimos años. La sucesión de hechos en esta relación radica en que la disbiosis puede acarrear la pérdida de bacterias protectoras frente al cáncer y la ganancia de bacterias perjudiciales. Esta disbiosis produce una inflamación crónica que puede llegar a producir carcinogénesis por inflamación y además favorecer la evasión inmune.

Ejemplos de esta particular relación podemos encontrar en varias publicaciones como la de cepas de *S. epidermidis* que producen 6-HAP (hidroxyaminopurina), que inhibe la ADN-polimerasa: en cultivos inhibe células tumorales, pero no queratinocitos.

En ratones colonizados con esta cepa se reduce la incidencia de tumores producidos por rayos UV en comparación con ratones colonizados por cepa control no productora de 6-HAP. Estas cepas se encuentran en sujetos sanos que les protegen frente a cáncer cutáneo.

Otras pruebas de microbioma como protector de cáncer cutáneo en diversas publicaciones:

- *S. EPIDERMIDIS* PRODUCTOR DE LTA (ÁCIDO LIPOTEICOICO) AUMENTA SUPERVIVENCIA DE MELANOCITOS:

En áreas secas interfoliculares mantiene melanocitos viables en zonas muy irradiadas por el sol.

- *C. ACNES* INHIBE SUPERVIVENCIA DE MELANOCITOS IRRADIADOS CON UVB (induce apoptosis mediante TNF-alfa):

Evita mutaciones peligrosas en folículos pilosos

También el microbioma se ha mostrado como un factor predictor muy importante de respuesta a tratamiento anti-tumoral, ya que existe una asociación significativa entre la composición del microbioma intestinal y la respuesta a inmunoterapia anti-PD-1 en melanoma metastásico. Determinadas especies mejoran la respuesta antitumoral con esta terapia.

En cuanto al cáncer cutáneo, en los últimos años se han producido avances importantes en el conocimiento de la influencia del microbioma en queratosis actínicas (QA) y carcinomas espinocelulares (CEC):

- Aumento muy considerable de *Staphylococcus* en QA y CEC frente a piel sana.
- En CEC la presencia de *S. aureus* es muy elevada.



- *S. epidermidis* está reducido y se ha demostrado su papel protector frente al cáncer de piel.
- También *Cutibacterium acnes* y *Malassezia* están reducidos y juegan un papel competidor frente a *S. aureus*.

En melanoma maligno se han descrito aumentos de *Cutibacterium*, *S. epidermidis*, *Fusobacterium nucleatum* y en Linfoma T cutáneo se han descrito abundancia de *S. aureus* y *S. argenteus* asociados a carcinogénesis.

MICROBIOMA Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Las enfermedades alérgicas han aumentado dramáticamente en prevalencia en los últimos años. Investigaciones recientes atribuyen un papel muy importante al microbioma en la génesis de estas enfermedades. El microbioma puede modular la respuesta inmune ejerciendo su influencia tanto en la inmunidad innata como adquirida. Cambios en el medio ambiente y en la nutrición producen disbiosis en el microbioma de la piel, intestino o pulmón. Así, por ejemplo, una baja incidencia de infecciones en la infancia conduce a pobre diversidad en microbiota con un aumento de enfermedades atópicas.

MICROBIOMA INTESTINAL Y ALERGIA ALIMENTARIA

- El intestino tiene una función inmune crucial en la tolerancia inmunológica.
- Frente a los diferentes antígenos regula las respuestas TH1 y TH2 así como la Th17 y Treg en la lámina propia.
- Disfunción inmune en asma y atopía podría estar relacionado con microbioma intestinal.
- Alteraciones en diversidad de microbioma pueden alterar la tolerancia inmunológica de la mucosa y producir alergia alimentaria y asma.
- La mayoría de los antígenos provienen de la dieta y del microbioma y ambos pueden afectar en la tolerancia de los Treg crucial para evitar respuestas inmunes a los antígenos de la dieta.
- La disbiosis puede afectar a la tolerancia inmunológica produciendo enfermedades alérgicas como el asma y la alergia alimentaria.
- Varios factores de disbiosis influyen la alergia alimentaria:
 - Cesárea vs parto vaginal, dieta rica en fibra, lactancia, exposición temprana a antibióticos.
 - Bajos niveles de IgA mucosa pueden contribuir a alergia alimentaria y se asocian con bajos niveles de microbiota.
- Los AGCC son metabolitos del microbioma que provocan una respuesta de tolerancia al apoyar la proliferación de los linfocitos T reguladores.

MICROBIOMA PULMONAR Y ALERGIA RESPIRATORIA

Las publicaciones más recientes se resumen en estos hechos:

- El microbioma pulmonar también puede desempeñar un papel en la modulación del asma ajustando el equilibrio entre Th2 y Th17.
- Como en intestino el microbioma pulmonar cambia rápidamente en el primer año de vida colonizándose con *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Moraxella* o *Alloio-coccus*.
- Una ruptura en la normal colonización de la población comensal puede variar el eje IgE-basófilos produciendo niveles elevados de IgE y aumento de basófilos (modelos murinos de alergia en vías aéreas).
- Existen diferencias en el microbioma de pulmón entre pacientes con asma alérgica (aumento de Proteobacteria) y pacientes sanos.
- La colonización temprana con *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae* se han asociado con asma.
- Infecciones nasofaríngeas con rinovirus tempranas favorecen alergias respiratorias.
- Infecciones con helmintos aumentan diversidad bacteriana y protegen del asma.
- *Enterococcus faecalis* puede suprimir la inmunidad Th17 y mejorar los síntomas de la enfermedad alérgica de las vías respiratorias.
- Se ha considerado un potencial agente terapéutico tanto para el asma como para la inmunidad Th17.
- También existe una relación con el microbioma intestinal y el riesgo de enfermedad alérgica respiratoria.
- Tanto la mucosa intestinal como la respiratoria funcionan como un órgano único, compartiendo funciones inmunológicas.

Finalmente, hacer la consideración de que el mundo del microbioma ha aportado en los últimos años el concepto de su verdadera importancia en el complejo mundo interactivo del sistema inmunológico y su control de enfermedades autoinmunes y tumorales con las implicaciones terapéuticas que esto conlleva que un futuro próximo pueden variar mucho nuestro abordaje de todas estas enfermedades:

- Manipulación de la microbiota intestinal a través de:
 - aumento selectivo a través de la introducción de organismos vivos (probiótico).
 - facilitando el crecimiento a través de la administración de carbohidratos no digeribles (prebióticos).

Se han logrado resultados prometedores con el uso de prebióticos y probióticos y de probióticos tópicos en acné y DA. En los próximos años la investigación en este campo confirmará o no la utilidad de modificar el microbioma en las enfermedades.



Bibliografía

1. Ross AA, Hoffmann AR, Neufeld JD. (2019). The skin microbiome of vertebrates. *Microbiome*, 2019, 7(1), 1-14. doi: 10.1186/s40168-019-0694-6.
2. Byrd AL, Belkaid Y Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018, 16(3),143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
3. Ogai K, Nagase S, Mukai K, Iuchi T, Mori Y, Matsue M, Sugitani K, Sugama J, Okamoto S. A comparison of techniques for collecting skin microbiome samples: swabbing versus tape stripping. *Front Microbiol*. 2018, 9:2362. doi: 10.3389/fmicb.2018.02362.
4. A. Nellore, JA. Fishman. The Microbiome, Systemic Immune Function, and Allograft Transplantation. *Clinical Microbiology Reviews* 2016, 29 (1) 191-199.
5. Ferčec, I.; Lugović-Mihčić, L.; Tambić-Andrašević, A.; Čerčić, D.; Grginić, A.G.; Bešlić, I.; Mravak-Stipetić, M.; Mihatov-Štefanović, I.; Buntić, A.-M.; Čivljak, R. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life* 2021, 11, 962. doi: 10.3390/life11090962.
6. Carmona-Cruz S, Orozco-Covarrubias L and Saez-de-Ocariz M (2022). The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 12:834135. doi: 10.3389/fcimb.2022.834135.
7. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O, Manso L, Matheu V, Seoane E, Zamorano M, Labrador M and Mayorga C (2018). Microbiome and Allergic Diseases. *Front. Immunol*. 9:1584.