



Lactobacillus acidophilus

DISBIOSI INTESTINALE E PATOLOGIE DERMATOLOGICHE RUOLO DEI PROBIOTICI

Seconda parte

Diversi studi hanno evidenziato l'utilità dei probiotici come coadiuvanti delle terapie farmacologiche standard nelle malattie dermatologiche. Oltre all'uso topico, la loro somministrazione per via orale è risultata efficace anche nel trattamento preventivo di alcuni disturbi e può evitare le recidive dopo la fase di remissione dei sintomi.

*** Sara Scozzesi**
*** Stefania Preda**
**** Luisa Gervasio**
*** Cinzia Boselli**
***,** Francesco Saverio Robustelli della Cuna**

Dopo aver visto nella prima parte dell'articolo le strette relazioni tra il microbiota intestinale e quello cutaneo, insieme alle loro implicazioni nelle diverse patologie dermatologiche, saranno ora considerati alcuni studi relativi al ruolo dei probiotici in questi disturbi.

Applicazione dei probiotici nella psoriasi

I probiotici possono intervenire sullo stato di salute dell'organismo umano, migliorandolo. Si pensa che questo effetto sia principalmente dovuto a una modulazione del sistema immunitario (Chen *et al.*, 2017). Navarro-López e collaboratori hanno effettuato uno studio di 12 settimane su un campione di 90 soggetti affetti da psoriasi a placche. I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi, entrambi trattati con betametasone topico e calcipotriolo. Al primo gruppo è stata somministrata giornalmente una miscela di tre ceppi probiotici (*Bifidobacterium longo*, *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus rhamnosus*), al secondo un placebo. I risultati mostrano una riduzione dell'indice PASI più drastico nei pazienti trattati con la miscela probiotica rispetto a quelli trattati con placebo. La miscela probiotica ha mostrato anche un effetto preventivo su eventuali recidive (Navarro-López *et al.*, 2019). Un altro studio ha evi-



Foto di Mom the Barbarian

denziato un effetto di *Lactobacillus sporogenes* nel migliorare le lesioni della psoriasi pustolosa in soggetti non responsivi ai trattamenti tradizionali. Anche *Bifidobacterium infantis*, somministrato *per os*, è in grado di ridurre l'infiammazione cutanea tipica della malattia, con diminuzione significativa delle citochine pro-infiammatorie (Atabati *et al.*, 2020). Probiotici sono stati utilizzati in un altro studio su modelli murini con psoriasi indotta da imiquimod (IMQ), un farmaco immunomodulatore, che come effetto collaterale è in grado di aumentare l'infiammazione cutanea, caratterizzata da rossore, bruciore, formazione di vesciche o desquamazione. Gli animali sono stati suddivisi in tre gruppi: 1) gruppo di controllo, 2) gruppo trattato con *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 in concentrazione di 5×10^8 CFU/d, 3) gruppo trattato con *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 in concentrazione di 5×10^7 CFU/d. È stato dimostrato che la somministrazione orale del ceppo probiotico porta a un miglioramento delle lesioni cutanee, in particolare eritema e desquamazione (Chen *et al.*, 2017).

Utilizzo dei probiotici nella dermatite atopica

È stato indagato *in vivo*, su modello murino, il ruolo di tre diversi probiotici dotati di proprietà immunomodulatorie nel prevenire la dermatite atopica. In particolare, è stato analizzato l'effetto di *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium bifidum*, somministrati per 21 giorni per via orale. Dal quindicesimo al ventunesimo giorno, è stata applicata agli animali una soluzione di 12-O-tetradecanoilforbolo-13-acetato (TPA), un componente dell'olio di *Croton tiglium*, in grado di indurre infiammazione simile a quella che si osserva nella dermatite atopica. I due ceppi di Lattobacilli hanno mostrato un effetto preventivo più significativo, in quanto le lesioni cutanee dovute al TPA sono inferiori rispetto a quelle presenti nei topi trattati con *Bifidobacterium bifidum* o nel gruppo non trattato con probiotico. A dimostrazione che, agendo sul microbiota intestinale, è possibile ridurre l'infiammazione cutanea tipica di tali patologie dermatologiche (Holowacz *et al.*, 2018). Uno studio clinico effettuato su

soggetti dai 4 ai 17 anni affetti da dermatite atopica ha valutato l'effetto di probiotici associati alla terapia farmacologica tradizionale che comprende steroidi a uso topico, antistaminici orali e agenti idratanti. Il trattamento consisteva in una compressa contenente tre ceppi probiotici: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus casei*. Il gruppo trattato con i ceppi probiotici ha riportato notevoli miglioramenti rispetto al placebo, con riduzione significativa sia dell'indice SCORAD che della diffusione dell'eczema. Di conseguenza, i probiotici possono essere considerati un valido trattamento coadiuvante in queste patologie, consentendo di ridurre i dosaggi della terapia farmacologica (Navarro-López *et al.*, 2018).

I principali probiotici utilizzati nel trattamento della dermatite atopica in età pediatrica sono *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. sakei*, *Bifidobacterium lactis* (Adler-Neal *et al.*, 2019). Inoltre, affiancando al normale trattamento l'assunzione di *Lactobacillus acidophilus* in pazienti pediatriche affette da dermatite atopica, l'indice SCORAD subisce una diminuzione significativa. Risultano ridotti anche i valori di IgE (Nakata *et al.*, 2019). La somministrazione di *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, unitamente a *Enterococcus faecium* in pazienti pediatriche con dermatite, si è dimostrata un'utile prevenzione, nel ridurre i sintomi della malattia, consentendo di diminuire la terapia farmacologica. Al contrario, una somministrazione di questa miscela come trattamento della fase acuta della malattia ha mostrato un'efficacia ridotta (Di Piero *et al.*, 2018). Prakoeswa e collaboratori hanno eseguito uno studio su 22 bambini affetti da dermatite atopica, trattati

con i farmaci standard. Il primo gruppo ha ricevuto la supplementazione con *Lactobacillus plantarum* microincapsulato, il secondo un placebo. Nel gruppo a cui è stato somministrato il probiotico si è riscontrato un miglioramento dell'indice SCORAD, riduzione dei sintomi della malattia e i livelli sierici di IgE e interleuchine (Prakoeswa *et al.*, 2017). Sulla base degli studi effettuati, è possibile considerare i probiotici come il principale trattamento di medicina complementare e integrata per la dermatite atopica infantile, dal momento che sono in grado di ridurre la gravità della malattia grazie all'effetto immunomodulatorio (Adler-Neal *et al.*, 2019). Sono stati testati anche diversi simbiotici per valutare un potenziale utilizzo nel contrastare la dermatite atopica. Nei pazienti pediatrici, i simbiotici si sono rivelati più efficaci nel migliorare l'indice SCORAD rispetto al trattamento con il solo probiotico (Fenner *et al.*, 2018). Un esempio è rappresentato da uno studio che ha coinvolto 320 pazienti al di sotto dei 12 anni con dermatite atopica. I partecipanti sono stati trattati con una miscela di probiotici, tra cui *L. casei*, *B. lactis*, *L. rhamnosus* e *L. plantarum*, biotina e prebiotici, quali frutto-oligosaccaridi (FOS) e galatto-oligosaccaridi (GOS), due volte al giorno per otto settimane. I risultati hanno evidenziato che l'utilizzo del simbiotico è stato in grado di determinare una diminuzione dell'indice SCORAD, oltre che determinare un miglioramento del punteggio VAS (*Visual analogue scale*) per il prurito e per la perdita di sonno (Ibáñez *et al.*, 2018). Per uso topico, possono trovare applicazione le formulazioni contenenti *Lactobacillus johnsonii* trattato termicamente, che è in grado di ridurre l'adesione di *Staphylococcus aureus*, responsabile dello sviluppo del-

la dermatite atopica (Rosignoli *et al.*, 2018).

Probiotici nell'acne volgare

Al fine di valutare un possibile impiego dei probiotici per il trattamento dell'acne volgare, sono state effettuate numerose sperimentazioni sia *in vitro* che *in vivo* (Mottin *et al.*, 2018). La supplementazione orale in pazienti con acne volgare di un insieme di probiotici (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*) ha mostrato un aumento sierico dell'interleuchina-10, un'importante citochina antinfiammatoria, utile nel regolare la risposta immunitaria (Rahmayani *et al.*, 2019). Partendo dal presupposto che numerose dermatosi, come acne e rosacea, nascono da un'infezione intestinale, è stato testato l'utilizzo di *Escherichia coli* Nissle (Manzhali *et al.*, 2016). Si tratta di un microrganismo Gram-negativo dalle spiccate proprietà probiotiche, isolato da Alfred Nissle nel 1917, che possiede attività di antagonismo diretto nei confronti di batteri patogeni (Sonnenborn, 2016). È in grado di organizzarsi a formare biofilm e a colonizzare il colon (Manzhali *et al.*, 2016). Possiede attività antinfiammatoria e immunomodulatoria e contribuisce alla prevenzione della "leaky gut syndrome", intervenendo nel ripristino della barriera epiteliale intestinale (Sonnenborn, 2016). Somministrato per via orale per trenta giorni, ha mostrato un miglioramento della patologia acneica, senza reazioni avverse, rispetto ai soggetti trattati con terapia farmacologica standard (Manzhali *et al.*, 2016). La somministrazione orale di *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*, ha portato a una diminuzione delle lesioni cutanee caratteristi-

che dell'acne (Dessinioti *et al.*, 2020). Anche la somministrazione di prebiotici, quali FOS e GOS, può contribuire a migliorare i sintomi dell'acne. Queste sostanze agiscono riducendo la glicemia e il colesterolo, stimolano la crescita di Lattobacilli e Bifidobatteri a livello intestinale, con conseguente miglioramento delle lesioni acneiche (Dall'Oglio *et al.*, 2018). Sono state oggetto di studio anche diverse formulazioni a uso topico. In particolare, *Lactobacillus reuteri* e il suo lisato esercitano un'attività an-



Foto di Chiot's Run

tinfiammatoria con conseguente miglioramento dello stato della barriera cutanea (Khmaladze *et al.*, 2019). Infine, anche *Staphylococcus epidermidis* svolge un'attività antagonista nei confronti di *Cutibacterium acnes*, motivo per il quale è suggerito il suo utilizzo come probiotico a uso topico. *S. epidermidis* è in grado di fermentare il glicerolo, producendo acido succinico, che ostacola la crescita del *Cutibacterium acnes* (O'Neill *et al.*, 2018).

Probiotici nella rosacea

Per quanto riguarda la rosacea, sono pochi gli studi disponibili. È stato testato l'effetto della somministrazione di probiotici concomitante alla terapia standard in soggetti affetti da rosacea, confrontandola con un gruppo trattato con terapia farmacologica standard. I miglioramenti e i casi di remissione della malat-

tia sono stati più numerosi nel gruppo trattato con probiotici (Buianova *et al.*, 2018).

Conclusioni

Soggetti affetti da patologie dermatologiche, quali acne, rosacea, dermatite atopica e psoriasi, nella maggior parte dei casi manifestano uno stato di disbiosi intestinale. Gli studi riportati hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra i disturbi cutanei e uno stato di squilibrio della microflora intestinale, principalmente rilevata analizzando il gene 16s RNA ribosomiale dei batteri. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi allo scopo di dimostrare come la disbiosi determini conseguenze negative a livello della cute: tra questi rientrano la modulazione del sistema immunitario e l'aumento della permeabilità intestinale, che permette a metaboliti intestinali,

microrganismi e neurotrasmettitori di migrare verso la cute, danneggiandola. Queste ipotesi sono supportate da evidenze scientifiche, per cui è lecito attribuire alla disbiosi un ruolo nella patogenesi delle patologie dermatologiche. Tuttavia, a oggi, non è ancora noto se lo squilibrio intestinale sia la causa primaria e scatenante di tali patologie, oppure contribuisca solo marginalmente al peggioramento. Da questi presupposti, deriva l'idea di utilizzare ceppi probiotici come trattamento di tali patologie, sia singolarmente che in miscela, accompagnati o meno dalle terapie tradizionali. Risultano, inoltre, efficaci nel trattamento preventivo ed evitano recidive dopo la fase di remissione dei sintomi. A eccezione dei probiotici topici, che agiscono direttamente sulla cute, la somministrazione di probiotici orali è in grado di modulare la composizione microbica intestinale, con effetti positivi a livello cutaneo. I probiotici di cui è stato analizzato l'effetto appartengono a varie specie e, sebbene ogni ceppo abbia caratteristiche ben precise da cui deriva un ambito di applicazione più o meno definito, non è ancora possibile identificare un unico probiotico specifico per il trattamento delle singole problematiche. I risultati emersi sono positivi e rappresentano un punto di partenza importante per studi futuri, allo scopo di ottenere indicazioni più precise riguardo all'utilizzo dei probiotici in campo dermatologico. A oggi, questo utilizzo rappresenta per lo più una terapia coadiuvante il trattamento farmacologico standard, costituito principalmente da corticosteroidi e antibiotici. La supplementazione con ceppi probiotici permette di utilizzare i farmaci a dosaggi minori, con diminuzione degli effetti collaterali. I probiotici svolgono numerose azioni, come l'effetto immunomodulante, la riduzione della



permeabilità intestinale, l'antagonismo nei confronti dei patogeni e il ripristino dell'equilibrio del microbiota intestinale, che determinano un miglioramento delle patologie dermatologiche. In tal senso l'utilizzo dei probiotici si è dimostrato efficace, pur necessitando di ulteriori chiarimenti per comprendere a pieno i meccanismi effettivamente responsabili dell'effetto terapeutico e preventivo. Sono necessari studi di confronto dell'efficacia di diversi ceppi probiotici nel trattamento delle malattie trattate precedentemente, al fine di individuare per ciascuna di queste condizioni i microrganismi benefici più idonei.

*** Università degli Studi di Pavia - Dipartimento di Scienze del Farmaco**
**** Fondazione Istituto Neurologico Nazionale "Casimiro Mondino", Pavia**

Bibliografia

- Adler-Neal, A. L.; Cline, A.; Frantz, T.; Strowd, L. *et al.* Complementary and Integrative Therapies for Childhood Atopic Dermatitis. *Children* (Basel), 6, n. 11, Oct 30 **2019**.
- Atabati, H.; Esmaeili, S. A.; Saburi, E.; Akhlaghi, M. *et al.* Probiotics with ameliorating effects on the severity of skin inflammation in psoriasis: Evidence from experimental and clinical studies. *J Cell Physiol*, Apr 28 **2020**.
- Balato, A.; Cacciapuotì, S.; Di Caprio, R.; Marasca, C. *et al.* Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. *Arch Immunol Ther Exp* (Warsz), 67, n. 1, p. 1-18, Feb **2019**.
- Baldwin, H. E.; Bhatia, N. D.; Friedman, A.; Eng, R. M. *et al.* The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol*, 16, n. 1, p. 12-18, Jan 1 **2017**.
- Božek, A.; Reich, A. The reliability of three psoriasis assessment tools: psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*, 26, n. 5, p. 851-856, **2017**.
- Buianova, I.; Girnyk, G.; Senyshyn, N.; Hepburn, I. S. Gut-Skin Connection: Role of Intestinal Biome in Rosacea: 216. *American Journal of Gastroenterology*, 113, **2018**.
- Catinean, A.; Neag, M. A.; Mitre, A. O.; Bocsan, C. I. *et al.* Microbiota and Immune-Mediated Skin Diseases-An Overview. *Microorganisms*, 7, n. 9, Aug 21 **2019**.
- Chen, Y. H.; Wu, C. S.; Chao, Y. H.; Lin, C. C. *et al.* *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J Food Drug Anal*, 25, n. 3, p. 559-566, Jul **2017**.
- Dall'oglio, F.; Milani, M.; Micali, G. Effects of oral supplementation with FOS and GOS prebiotics in women with adult acne: the "S.O. Sweet" study: a proof-of-concept pilot trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 11, p. 445-449, **2018**.
- Deng, Y.; Wang, H.; Zhou, J.; Mou, Y. *et al.* Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol*, 98, n. 8, p. 783-790, Aug 29 **2018**.
- Dessinioti, C.; Dreno, B. Acne treatments: future trajectories. *Clin Exp Dermatol*, May 15 **2020**.
- Di Piero, F.; Basile, I.; Danza, M. L.; Venturelli, L. *et al.* Use of a probiotic mixture containing *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis BB12 and *Enterococcus faecium* L3 in atopic children. *Minerva Pediatr*, 70, n. 5, p. 418-424, Oct **2018**.
- Draelos, Z. D. Cosmeceuticals for rosacea. *Clinics in Dermatology*, 35, n. 2, p. 213-217, **2017**.
- Drago, F.; De Col, E.; Agnoletti, A. F.; Schiavetti, I. *et al.* The role of small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: a 3-year follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75, n. 3, p. e113-e115, **2016**.
- Dréno, B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31 Suppl 5, p. 8-12, Sep **2017**.
- Dréno, B.; Araviiskaia, E.; Berardesca, E.; Gontijo, G. *et al.* Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30, n. 12, p. 2038-2047, Dec **2016**.
- Egert, M.; Simmering, R.; Riedel, C. U. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther*, 102, n. 1, p. 62-69, Jul **2017**.
- Ellis, S. R.; Nguyen, M.; Vaughn, A. R.; Notay, M. *et al.* The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*, 7, n. 11, Nov 11 **2019**.
- Fenner, J.; Silverberg, N. B. Oral supplements in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, 36, n. 5, p. 653-658, Sep-Oct **2018**.
- Fyhrquist, N.; Salava, A.; Auvinen, P.; Lauerman, A. Skin Biomes. *Curr Allergy Asthma Rep*, 16, n. 5, p. 40, May **2016**.
- Ghosh, G.; Jesudian, A. B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 9, n. 2, p. 257-267, **2019**.
- Hauk, L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. *Am Fam Physician*, 95, n. 11, p. 740-741, Jun 1 **2017**.
- Hidalgo-Cantabrana, C.; Gómez, J.; Delgado, S.; Requena-López, S. *et al.* Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 181, n. 6, p. 1287-1295, Dec **2019**.
- Hoffmann, J.; Gendrisch, F.; Schempp, C. M.; Wolffe, U. New Herbal Biomedicines for the Topical Treatment of Dermatological Disorders. *Biomedicines*, 8, n. 2, Feb 8 **2020**.
- Holowacz, S.; Blondeau, C.; Guinobert, I.; Guilbot, A. *et al.* *Lactobacillus salivarius* LA307 and *Lactobacillus rhamnosus* LA305 attenuate skin inflammation in mice. *Benef Microbes*, 9, n. 2, p. 299-309, Feb 27 **2018**.
- Huang, T. H.; Lin, C. F.; Alalawi, A.; Yang, S. C. *et al.* Apoptotic or Antiproliferative Activity of Natural Products against Keratinocytes for the Treatment of Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 20, n. 10, May 24 **2019**.
- Hussain, Z.; Thu, H. E.; Shuid, A. N.; Kesharwani, P. *et al.* Phytotherapeutic potential of natural herbal medicines for the treatment of mild-to-severe atopic dermatitis: A review of human clinical studies. *Biomed Pharmacother*, 93, p. 596-608, Sep **2017**.
- Ibáñez, M. D.; Rodríguez Del Río, P.; González-Segura Alsina, D.; Villegas Iglesias, V. Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study. *Eur J Pediatr*, 177, n. 12, p. 1851-1858, Dec **2018**.
- Iebba, V.; Totino, V.; Gagliardi, A.; Santangelo, F. *et al.* Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*, 39, n. 1, p. 1-12, **2016**.
- Kanwar, I. L.; Haider, T.; Kumari, A.; Dubey, S. *et al.* Models for acne: A comprehensive study. *Drug Discov Ther*, 12, n. 6, p. 329-340, **2018**.
- Khmaladze, I.; Butler, É.; Fabre, S.; Gillbro, J. M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938-A comparative study on the effect of probiotics and lysates on human skin. *Exp Dermatol*, 28, n. 7, p. 822-828, Jul **2019**.
- Kim, J. E.; Kim, H. S. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*, 8, n. 4, Apr 2 **2019**.
- Lee, S. Y.; Lee, E.; Park, Y. M.; Hong, S. J. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 10, n. 4, p. 354-362, Jul **2018**.
- Lee, Y. B.; Byun, E. J.; Kim, H. S. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*, 8, n. 7, Jul 7 **2019**.
- Lewis, D. J.; Chan, W. H.; Hinojosa, T.; Hsu, S. *et al.* Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clin Dermatol*, 37, n. 2, p. 160-166, Mar-Apr **2019**.
- Li, X.; He, C.; Chen, Z.; Zhou, C. *et al.* A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis. *J Cosmet Dermatol*, 16, n. 2, p. 168-173, Jun **2017**.
- Maarouf, M.; Platto, J. F.; Shi, V. Y. The role of nutrition in inflammatory pilose-

- baceous disorders: Implication of the skin-gut axis. *Australas J Dermatol*, 60, n. 2, p. e90-e98, May **2019**.
- Manzhali, E.; Hornuss, D.; Stremmel, W. Intestinal-borne dermatoses significantly improved by oral application of *Escherichia coli* Nissle 1917. *World J Gastroenterol*, 22, n. 23, p. 5415-5421, Jun 21 **2016**.
 - Marangoni, F.; Poli, A. Microbiota Intestinale, Probiotici e Salute Umana, **2017**.
 - Markowiak, P.; Slizewska, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Symbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9, n. 9, Sep 15 **2017**.
 - Marson, J. W.; Baldwin, H. E. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. *Int J Dermatol*, Dec 27 **2019**.
 - Marteau, P.; Seksik, P. Microbiota intestinale, pre- e probiotici. EMC - AKOS - Trattato di Medicina, 22, n. 1, p. 1-6, **2020**.
 - Mikkelsen, C. S.; Holmgren, H. R.; Kjellman, P.; Heidenheim, M. et al. Rosacea: a Clinical Review. *Dermatol Reports*, 8, n. 1, p. 6387, Jun 15 **2016**.
 - Mottin, V. H. M.; Suyenaga, E. S. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, 57, n. 12, p. 1425-1432, Dec **2018**.
 - Musthaq, S.; Mazuy, A.; Jakus, J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol*, 36, n. 3, p. 390-398, May-Jun **2018**.
 - Nakata, Y.; Hirota, T.; Umemura, H.; Nakagawa, T. et al. Additive effect of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on children with atopic dermatitis concomitant with food allergy. *Asia Pac Allergy*, 9, n. 2, p. e18, Apr **2019**.
 - Nam, J. H.; Yun, Y.; Kim, H. S.; Kim, H. N. et al. Rosacea and its association with enteric microbiota in Korean females. *Exp Dermatol*, 27, n. 1, p. 37-42, Jan **2018**.
 - Navarro-López, V.; Martínez-Andrés, A.; Ramírez-Boscá, A.; Ruzafa-Costas, B. et al. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*, 99, n. 12, p. 1078-1084, Nov 1 **2019**.
 - Navarro-López, V.; Ramírez-Boscá, A.; Ramón-Vidal, D.; Ruzafa-Costas, B. et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology*, 154, n. 1, p. 37-43, **2018**.
 - O'Neill, A. M.; Gallo, R. L. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 6, n. 1, p. 177, Oct 2 **2018**.
 - O'Neill, C. A.; Monteleone, G.; McLaughlin, J. T.; Paus, R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*, 38, n. 11, p. 1167-1176, Nov **2016**.
 - Prakoeswa, C. R. S.; Herwanto, N.; Prameswari, R.; Astari, L. et al. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes*, 8, n. 5, p. 833-840, Oct 13 **2017**.
 - Rahmayani, T.; Putra, I. B.; Jusuf, N. K. The Effect of Oral Probiotic on the Interleukin-10 Serum Levels of Acne Vulgaris. *Open Access Maced J Med Sci*, 7, n. 19, p. 3249-3252, Oct 15 **2019**.
 - Rainer, B. M.; Kang, S.; Chien, A. L. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-endocrinology*, 9, n. 1, p. e1361574, **2017**.
 - Rather, I. A.; Bajpai, V. K.; Huh, Y. S.; Han, Y. K. et al. Probiotic *Lactobacillus sakei* proBio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model. *Front Microbiol*, 9, p. 1021, **2018**.
 - Rendon, A.; Schakel, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 20, n. 6, Mar 23 **2019**.
 - Rinninella, E.; Raoul, P.; Cintoni, M.; Franceschi, F. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7, n. 1, Jan 10 **2019**.
 - Rosignoli, C.; Thibaut De Ménonville, S.; Orfila, D.; Béal, M. et al. A topical treatment containing heat-treated *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 reduces *Staphylococcus aureus* adhesion and induces antimicrobial peptide expression in an *in vitro* reconstructed human epidermis model. *Exp Dermatol*, 27, n. 4, p. 358-365, Apr **2018**.
 - Salem, I.; Ramser, A.; Isham, N.; Ghanoun, M. A. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*, 9, p. 1459, **2018**.
 - Sander, M. A.; Sander, M. S.; Isaac-Renton, J. L.; Croxen, M. A. The Cutaneous Microbiome: Implications for Dermatology Practice. *J Cutan Med Surg*, 23, n. 4, p. 436-441, Jul/Aug **2019**.
 - Sarangi, A. N.; Goel, A.; Aggarwal, R. Methods for Studying Gut Microbiota: A Primer for Physicians. *J Clin Exp Hepatol*, 9, n. 1, p. 62-73, Jan-Feb **2019**.
 - Schneider, A. M.; Nelson, A. M. Skin microbiota: Friend or foe in pediatric skin health and skin disease. *Pediatr Dermatol*, 36, n. 6, p. 815-822, Nov **2019**.
 - Shah, A.; Morrison, M.; Holtmann, G. J. Gastrointestinal "Dysbiosis": a New Clinical Entity. *Current treatment options in gastroenterology*, 16, n. 4, p. 591-604, **2018**.
 - Sharma, S.; Kaur, T.; Malhotra, S. K.; Rai, J. et al. Correlation of Vitamin D3 Levels and SCORAD Index in Atopic Dermatitis: A Case Control Study. *J Clin Diagn Res*, 11, n. 7, p. Wc01-wc03, Jul **2017**.
 - Sichert, M.; De Marco, S.; Pagiotti, R.; Traina, G. et al. Anti-inflammatory effect of multistrain probiotic formulation (*L. rhamnosus*, *B. lactis*, and *B. longum*). *Nutrition*, 53, p. 95-102, 2018/09/01/ **2018**.
 - Silverberg, N. B. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*, 100, n. 3, p. 173;177;192, Sep **2017**.
 - Sonnenborn, U. *Escherichia coli* strain Nissle 1917-from bench to bedside and back: history of a special *Escherichia coli* strain with probiotic properties. *FEMS Microbiol Lett*, 363, n. 19, Oct **2016**.
 - Stehlikova, Z.; Kostovcik, M.; Kostovcikov, K.; Kverka, M. et al. Dysbiosis of Skin Microbiota in Psoriatic Patients: Co-occurrence of Fungal and Bacterial Communities. *Front Microbiol*, 10, p. 438, **2019**.
 - Szántó, M.; Dózs, A.; Antal, D.; Szabó, K. et al. Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol*, 28, n. 11, p. 1210-1218, Nov **2019**.
 - Thomas, C. L.; Fernández-Peñas, P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*, 58, n. 1, p. 18-24, Feb **2017**.
 - Thursby, E.; Juge, N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*, 474, n. 1, p. 1823-1836, May 16 **2017**.
 - Valdes, A. M.; Walter, J.; Segal, E.; Spector, T. D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *Bmj*, 361, p. k2179, Jun 13 **2018**.
 - Vaughn, A. R.; Notay, M.; Clark, A. K.; Sivamani, R. K. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. *World J. Dermatol*, 6, p. 52-58, **2017**.
 - Visser, M. J. E.; Kell, D. B.; Pretorius, E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol*, 9, p. 7, **2019**.
 - Wang, A.; Bai, Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J Dermatol*, Dec 13 **2019**.
 - Weiss, E.; Katta, R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol Pract Concept*, 7, n. 4, p. 31-37, Oct **2017**.
 - Winkelman, W. J. Aromatherapy, botanicals, and essential oils in acne. *Clin Dermatol*, 36, n. 3, p. 299-305, May - Jun **2018**.
 - Yan, H. M.; Zhao, H. J.; Guo, D. Y.; Zhu, P. Q. et al. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*, 45, n. 10, p. 1166-1171, Oct **2018**.
 - Yang, L.; Zhang, J.; Xu, J.; Wei, X. et al. *Helicobacter pylori* Infection Aggravates Dysbiosis of Gut Microbiome in Children With Gastritis. *Front Cell Infect Microbiol*, 9, p. 375, **2019**.
 - Yang, X. Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: review and discussion. *BMC Infect Dis*, 18, n. 1, p. 318, Jul 11 **2018**.