# Korrespondenzautor

Claudia Hülpüsch, M. sc.

+49 (0)821 - 598 6427

Claudia.huelpuesch@tum.de



Matthias Reiger, Dr.

+49 (0)821 - 598 6413

Matthias.reiger@uni-a.de



Das Hautmikrobiom – Wertvoll für Diagnostik und Therapie?

**Vorschlag Springer Verlag:**

**Diagnostisches und therapeutisches Potential des Hautmikrobioms:  Was ist gesichert, was bleibt?**

# Zusammenfassung

**Hintergrund**: Unsere Haut ist ein sehr wichtiges und komplexes Organ des Körpers. Die Mikroorganismen der Haut, das sogenannte Mikrobiom, stellen einen wichtigen Teil der gesunden Hautbarriere dar und werden von den verschiedensten äußeren und inneren Einflüssen geprägt.

**Ziel der Arbeit**: Kurze Darstellung zur Frage, in wie weit das Hautmikrobiom ein diagnostisches oder sogar therapeutisches Ziel im Kontext mit Hauterkrankungen darstellt.

**Material und Methoden**: Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt.

**Ergebnisse:** Verschiedene Krankheiten treten zusammen mit einer Veränderung des Hautmikrobioms auf. Bei Neurodermitis ist eine Korrelation zwischen dem Schweregrad und einer erhöhten Verfügbarkeit von *Staphylococcus aureus* bekannt, wobei es zu einem Verlust der bakteriellen Diversität auf der Haut kommt. In der Zukunft soll *S. aureus* nicht nur als ein diagnostischer Marker bei Neurodermitis eingesetzt, sondern stellt auch als ein prädiktiver Marker für den Therapieerfolg ein vielversprechendes Ziel dar.

Die Rolle des Hautmikrobioms bei Psoriasis ist noch nicht tiefgehend erforscht. Allerdings gibt es auch hier Hinweise, dass eine Veränderung des Hautmikrobioms zum Verlauf der Psoriasis beiträgt und es bei den Patienten zu einer Störung in der Immuntoleranz kommt.

Im Falle von Akne ist die Beteiligung von *Cutibacterium acnes* am Krankheitsbild bekannt, allerdings zeigen neueste Erkenntnisse, dass es nicht ausreicht die Spezies zu benennen, sondern bestimmte Eigenschaft von *C. acnes* Stämmen assoziiert sind.

**Diskussion**: Nur bei Neurodermitis gibt es bereits etablierte mikrobielle Biomarker. Für andere Krankheiten könnte dies in Zukunft der Fall sein, allerdings müssen sowohl Kombinationen von Mikroorganismen, einzelne Spezies aber auch Stämme, die sich durch spezifische Eigenschaften auszeichnen, in Betracht gezogen werden.

**Schlüsselwörter**: Hautmikrobiom, Biomarker

# Abstract

**Background:** Our skin is a very important and complex organ of the body. The microorganisms of the skin, the so-called microbiome, represent an important part of the healthy skin barrier and are influenced by various external and internal influences.

**Aim of the work:** Brief presentation on the question to what extent the skin microbiome represents a diagnostic or even therapeutic target in the context of skin diseases.

**Material and Methods:** A literature search was performed.

**Results:** Several diseases occur together with a negative alteration of the skin microbiome. In atopic dermatitis, a correlation between severity and increased availability of *Staphylococcus aureus* is known, with a loss of bacterial diversity on the skin. In the future, *S. aureus* will not only be used as a diagnostic marker in atopic dermatitis, but also represents a promising target as a predictive marker for therapeutic success.

The role of the skin microbiome in psoriasis has not yet been deeply explored. However, there is evidence that a dysbiosis of the skin microbiome contributes to the course of psoriasis and that there is a disturbance in immune tolerance in patients.

In the case of acne, the involvement of *Cutibacterium acnes* in the clinical picture is well known, however, recent findings show that it is not sufficient to identify the species, but certain properties of *C. acnes* strains are associated.

**Discussion:** So far only in atopic dermatitis there are already established microbial biomarkers, for other diseases this might be the case in the future, however combinations of microorganisms, single species but also strains characterized by specific properties have to be considered.

**Keywords:** skin microbiome, biomarker

# Hinführung zum Thema

Mikroorganismen sind ein wichtiger Teil der Hautbarriere. Das sogenannte Hautmikrobiom gerät bei Hautkrankheiten aus dem Gleichgewicht. Somit könnten Hautbakterien beziehungsweise die Gesamtheit des Hautmikrobioms möglicherweise als diagnostischer und prognostischer Biomarker verwendet werden.

# Das gesunde Hautmikrobiom

Die Haut bildet eine wichtige Barriere zwischen Umwelt und Mensch und schützt uns somit vor Irritationen, Allergenen und pathogenen Mikroorganismen Zudem verhindert sie gleichzeitig übermäßigen Wasserverlust.[1]. Die intakte Hautbarriere besteht aus eng verknüpften physikalischen, chemischen und immunologischen Komponenten,[2] aber auch Mikroorganismen sind ein fester Bestandteil der Hautbarriere.[3] Dieses sogenannte Mikrobiom wird bei gesunden Menschen durch Faktoren wie Alter, Genetik, Geschlecht aber auch durch die Umwelt geprägt.[4] Teile der Mikroumwelt stellen sich unter anderem auch die Verfügbarkeit von Lipiden, Feuchtigkeit, pH-Wert sowie Temperatur dar. Dementsprechend unterscheidet sich das Hautmikrobiom an verschiedenen Hautbereichen stark.[5] Talkhaltige Körperstellen wie der Rücken und das Gesicht sind weniger divers und von lipophilen Propionibakterien dominiert, welche an diese besondere Umgebung angepasst sind.[5] Diese hydrolysieren Triglyceride zu freien Fettsäuren und sorgen so für eine hohe Hautfeuchtigkeit und einen geringen pH-Wert, welcher Teil der gesunden Hautbarriere ist. [6] Sowohl trockene als auch feuchte Hautbereiche weisen ein diverseres Hautmikrobiom als fettige Areale auf. Feuchte Haut wird von Corynebakterien und Staphylokokken besiedelt.[7] Am wenigsten stark besiedelt sind trockene Hautbereiche.[8]

Interessanterweise ändert sich das individuelle Hautmikrobiom eines gesunden Menschen zwar mit den Lebensphasen aufgrund von Hautveränderungen (Geburt, Kindesalter, Erwachsener, hohes Alter), bleibt jedoch innerhalb einer Lebensphase relativ stabil.[9, 10]

Eine Dysbiose im Hautmikrobiom steht in Verbindung mit verschiedenen Hauterkrankungen (Abbildung 1).[11] In diesem Artikel fokussieren wir uns auf das Hautmikrobiom als Ansatzpunkt für diagnostische und therapeutische Zwecke. Um als klinischer Biomarker zu dienen, muss dieser in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Es muss eine Dosis-Wirkung Beziehung bestehen und eine plausibler Zusammenhang zwischen dem Biomarker und der Pathogenese bestehen.[12]

Abbildung 1: Repräsentative Darstellung vom typischen Krankheitsbild verschiedener Hautkrankheiten

Platzhalter für Patientenfotos

# Neurodermitis

Bei Neurodermitis kommt es zu einem Verlust der bakteriellen Diversität, insbesondere verursacht durch eine erhöhte Verfügbarkeit von *Staphylococcus aureus*, welche auch mit dem Schweregrad der Neurodermitis korreliert.[11, 13] Ebenso ist die Fähigkeit von *S. aureus*, Virulenzfaktoren wie Toxine oder Biofilm herzustellen, maßgeblich an der Schwere von Neurodermitis beteiligt.[14, 15] Toxine führen zur Aktivierung des Immunsystems und Juckreiz [16]. Das daraus resultierende Kratzverhalten schädigt wiederum die Hautbarriere, sodass es zu einem Teufelskreis kommt. Typischerweise ist bei Neurodermitis die Hautbarriere auf verschiedenen Ebenen gestört. So ist eine Mutation im Filaggrin Gen ein bekannter Risikofaktor für Neurodermitis.[17] Filaggrin spielt eine wichtige Rolle in der Keratinisierung, bei der Feuchtigkeit der Haut und der Aufrechterhaltung eines niedrigen Haut pH-Wertes. [18] Der Säureschutzmantel der Haut definiert auch, welche Bakterien auf der Haut überleben können. So konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Haut pH-Wert, wie er bei Neurodermitis, insbesondere in läsionaler Haut vorkommt, besser von *S. aureus* kolonisiert werden kann. [19] Dies zeigt wiederum das komplexe Zusammenspiel der Einzelkomponenten der Hautbarriere. Möglicherweise kann *S. aureus* nicht nur als diagnostischer Marker, sondern auch als prädiktiver Marker für Therapieerfolg verwendet werden. Beispielsweise war eine geringe Anfangsabundanz von *S. aureus* entscheidend für eine erfolgreiche JAK/SYK Therapie in einer Studie.[20] Ebenso scheint eine hohe *S. aureus* Abundanz prognostisch für die Verschlechterung von Neurodermitis zu sein.[19] In einer Kontinenten-übergreifenden Studie zwischen China und Amerika konnte durch einen mikrobiellen Hautgesundheitsindex (MiSH) bestehend aus 25 Genera bei einer Gruppe von Kindern mit identischen Neurodermitis Symptomen der Erfolg einer Kortikosteroidtherapie prognostiziert werden.[21] Als Gegenspieler von *S. aureus* im Kontext von Neurodermitis wurde lange Zeit *Staphylococcus epidermidis* gehandelt. Neuen Erkenntnissen zufolge ist die Rolle *von S. epidermidis* jedoch ambivalent und stark abhängig vom Stamm und Kontext. So konnten sowohl eine protektive als auch eine destruktive Rolle von *S. epidermidis* beobachtet werden.[22]

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass bei Neurodermitis mikrobielle Marker geeignet sind, um Risikopatienten zu identifizieren, Neurodermitis zu diagnostizieren und Behandlungserfolg zu prognostizieren. Dies ist ein wichtiger Schritt in Richtung personalisierter Medizin (Abbildung 2).

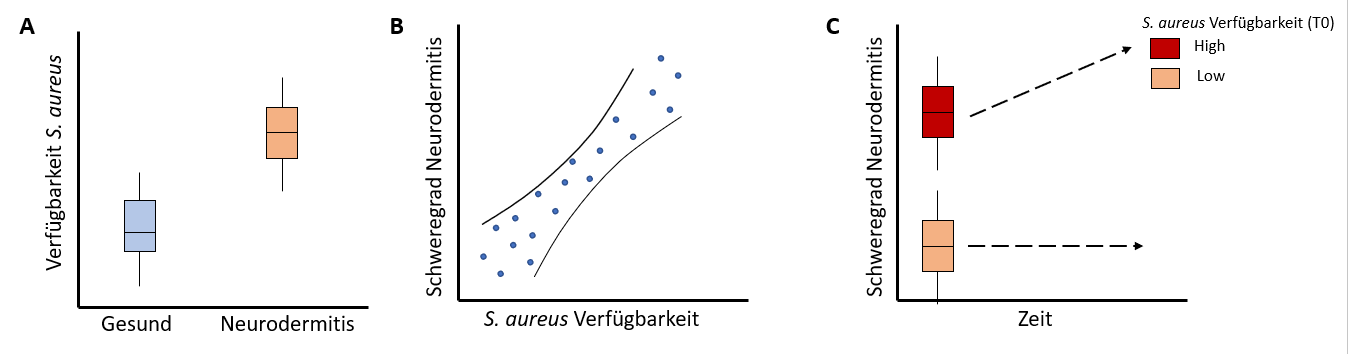


Abbildung 2: Die Rolle von *S. aureus* im Zusammenhang mit der Schwere von Neurodermitis

# Psoriasis

Auch andere Hautkrankheiten stehen im Zusammenhang mit einer Dysbiose des Hautmikrobioms[23]. Jedoch ist die Datenlage noch nicht so klar wie bei Neurodermitis. Eine dieser Erkrankungen ist Psoriasis. Psoriasis Prädilektionsstellen sind trockene Hautareale wie Ellenbogen und Rumpf. Die Rolle des Hautmikrobioms bzw. dessen Zusammensetzung bei Psoriasis wird kontrovers diskutiert. In einer Meta-Analyse wurde eine niedrigere Alpha-Diversität bei Psoriasis beobachtet. Zudem wurde bei Psoriasis eine erhöhte relative Abundanz von *Firmicutes* und eine geringe Abundanz von *Actinobacteria* beobachtet.[24] Es wird vermutet, dass es eine Störung in der Immuntoleranz bei Psoriasis Patienten gibt.[25] Insbesondere gibt es eine erhöhte Komplementaktivierung bei Psoriasis Patienten, welche auch mit einer Veränderung in der Mikrobiom-Komposition und -Diversität in Verbindung steht.[26] Zurzeit wurden noch keine diagnostischen Mikrobiom-Biomarker bei Psoriasis identifiziert.

# Akne

Auch bei Acne vulgaris spielt das Hautmikrobiome eine Rolle. Die Assoziation zwischen Akne und *Cutibacterium acnes* galt schon lange als etabliert. Jedoch weiß man nun, dass auch gesunde Menschen mit *C. acnes* kolonisiert sind. Interessanterweise konnte kein Unterschied in der Abundanz von *C. acnes* zwischen Gesunden und Akne PatientInnen festgestellt werden.[27] Nichtsdestotrotz waren bestimmte *C. acnes* Stämme mit Akne assoziiert.[27] Dementsprechend ist eine genauere Charakterisierung der einzelnen *C. acnes* Stämmen von großer Wichtigkeit. Dies verdeutlicht einmal mehr, dass Bakterien, obwohl sie einer Spezies angehörig sind, sehr unterschiedliche genetische Charakteristika und somit Virulenzfaktoren mit sich bringen können. Dementsprechend ist eine Annotation auf Spezies Ebene unter Umständen nicht ausreichend, um Biomarker zu identifizieren.

# Weitere Hautkrankheiten mit Mikrobiom Dysbiose

Weitere Erkrankungen, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Dysbiose des Hautmikrobioms im Zusammenhang stehen, sind Ulcus cruris, seborrhoische Dermatitis und Hautkrebs. Jedoch ist die Datenlage hier bisher zu gering, um verlässliche Biomarker identifizieren zu können. [28, 29]

# Mikrobiom als Therapieansatz

Da das Hautmikrobiom in Hauterkrankungen involviert ist, gilt es als vielversprechender Ansatzpunkt für Therapeutika. Bei Akne ist eine Behandlung mit Antibiotika das übliche Vorgehen und äußerst erfolgreich.[30] Jedoch ist der Einsatz von Antibiotika unspezifisch und beeinflusst nicht nur eine Spezies, sondern in der Regel eine große Bandbreite an Mikroorganismen, sodass auch Kommensalen betroffen sind. Eine weitere mögliche Option zur Veränderung des Hautmikrobioms, die in mehreren Studien in Betracht gezogen wurde, ist die aktive Veränderung der Mikroumgebung zu ungünstigen Bedingungen für potenzielle Pathogene. Insbesondere bei Neurodermitis, wo der Zusammenhang mit *S. aureus* bei der Pathogenese bereits etabliert ist, kann dieser Ansatz verfolgt werden. Da ein geringer pH-Wert der Haut das Wachstum des Opportunisten *S. aureus* hemmt, ist das Herabsenken des Haut pH-Wertes eine theoretische Möglichkeit, Einfluss auf das Hautmikrobiom zu nehmen. In einem Mausmodell wurde bereits ein positiver Effekt von einem geringen pH auf die Schwere der Neurodermitis nachgewiesen.[31] Bisher konnte jedoch in verschiedenen Studien keine nachhaltige Ansäuerung der Haut erzeugt werden. Die tägliche Verwendung von verdünnten Apfelessigbädern führte zu einer pH Verringerung für weniger als 60 min. Ebenso konnte keine Verbesserung der Hautbarriere beobachtet werden.[32] Auch die Verwendung einer Creme mit pH 5.5 konnte den Haut pH nicht nachhaltig stark reduzieren.[19] Die Verschiebung des pH-Wertes in einen alkalinen Bereich, der ebenso das Wachstum von *S. aureus* hemmen sollte, hatte bisher keinen Effekt auf die Verfügbarkeit *S. aureus*, weder in vivo noch in vitro.[33, 34] Zusammenfassend bleibt die Veränderung der Mikroumgebung ein interessanter Ansatz für die Modulierung des Mikrobioms, dies war bisher jedoch nicht erfolgreich.

Da gezeigt wurde, dass einige Bakterien die Fähigkeit besitzen, potenzielle Pathogene zu inhibieren, stellt das Aufbringen von diesen Bakterien oder dessen Metaboliten eine weitere Möglichkeit zur aktiven Hautmikrobiom Modulierung dar. So konnte gezeigt werden, dass kommensale Koagulase negative Staphylokokken wie *S. epidermidis* und *S. caprae* das Wachstum von *S. aureus* sowohl über die Störung über Quorum Sensing – also bakterielle Kommunikation - als auch über antimikrobielle Peptide inhibieren können.[35-38] Durch Quorum Sensing werden Virulenzfaktoren wie Toxin Expression und Biofilmbildung gesteuert. [39] In einem Mausmodell konnten Hautschäden erfolgreich durch *S. epidermidis* Stämme mit Inhibierenden Eigenschaften auf das Quorum Sensing System von *S. aureus* verhindert werden.[35] Die erste topische Mikrobiom Transplantation von dem Kommensalen *Roseomonas mucosa*, welcher von gesunden Probanden isoliert wurden, konnte erfolgreich den Schweregrad von Neurodermitis in einer Phase I/II Studie reduzieren.[40] Die Applikation von hitzebehandelten probiotischen *Lactobacillus johnsonii* NCC 533, verabreicht als Creme, konnte in einer Studie mit Neurodermitis PatientInnen sowohl die *S. aureus* Last als auch den Schweregrad der Neurodermitis verringern. [41] Prä- und Probiotika können auch oral verabreicht werden und modulieren so das Darm Mikrobiom und das Immunsystem. Dies kann sowohl bei Neurodermitis als auch Psoriasis von Vorteil sein. [42, 43] Über die Darm-Haut Achse kann das Darm Mikrobiom sogar die Zusammensetzung der Hautmikrobioms, zum Beispiel über die Produktion von short chain fatty acids, verändern.[44]

Bisher noch Zukunftsmusik ist die Entwicklung von spezifischen Impfungen, zum Beispiel gegen *S. aureus*. [45]

Voraussetzung für die Verwendung mikrobieller Biomarker

Damit das Hautmikrobiom als zuverlässiger Biomarker für eine erfolgreiche Therapie verwendet werden kann, muss ein Goldstandard für Hautmikrobiom-Analysen eingeführt werden.[46] Um die Vergleichbarkeit zwischen Studien gewährleisten zu können, müssen vor allem Aspekte wie Probensammlung, Prozessierung, Qualitätskontrollen und standardisierte Analysen eingeführt werden (Abbildung 3).[46] Nur so können Biomarker zuverlässig identifiziert und in der klinischen Praxis verwendet werden. Insbesondere die Wahl der sequenzierten variablen Region der 16S rRNA ist essenziell, da eine Bestimmung der Spezies nur in bestimmten Regionen möglich ist. So können die verschiedenen Spezies der Staphylokokken zum Beispiel durch Sequenzierung der V1-V3 unterschieden werden.[47, 48] Im Beispiel von Neurodermitis ist dies unerlässlich. Trotzdem bleibt die Frage, ob Spezies Identifikation ausreichend als Biomarker ist. An dem Beispiel von den unterschiedlichen Rollen von verschiedenen *C. acnes* Stämmen in Akne und auch der ambivalenten Rolle von *S. epidermidis* in Neurodermitis wird deutlich, dass eventuell nicht die systematische Einordnung, sondern die jeweilige genetische Ausstattung der Bakterien eine entscheidende Rolle spielt. Eine weitere Hürde stellen Kontaminanten dar. Da Proben mit einer geringen Biomasse wie auf der Haut empfindlich/empfänglich für Kontaminanten sind, muss man hier besonders Umsichtig vorgehen und entsprechende Kontrollen mitführen,[49-51] da sich sonst die relative Verfügbarkeit der Spezies von Interesse verschieben würde. Es bleibt auch fragwürdig, ob die relative oder absolute Abundanz von Bakterien als Biomarker verwendet werden muss.[20] Da unter anderem das Quorum Sensing eine wichtige Rolle für die Steuerung der Pathogenität von Bakterien spielt, könnte eine Supplementierung von relativen NGS Ergebnissen mit absoluten qPCR Ergebnissen von Vorteil sein.[20]

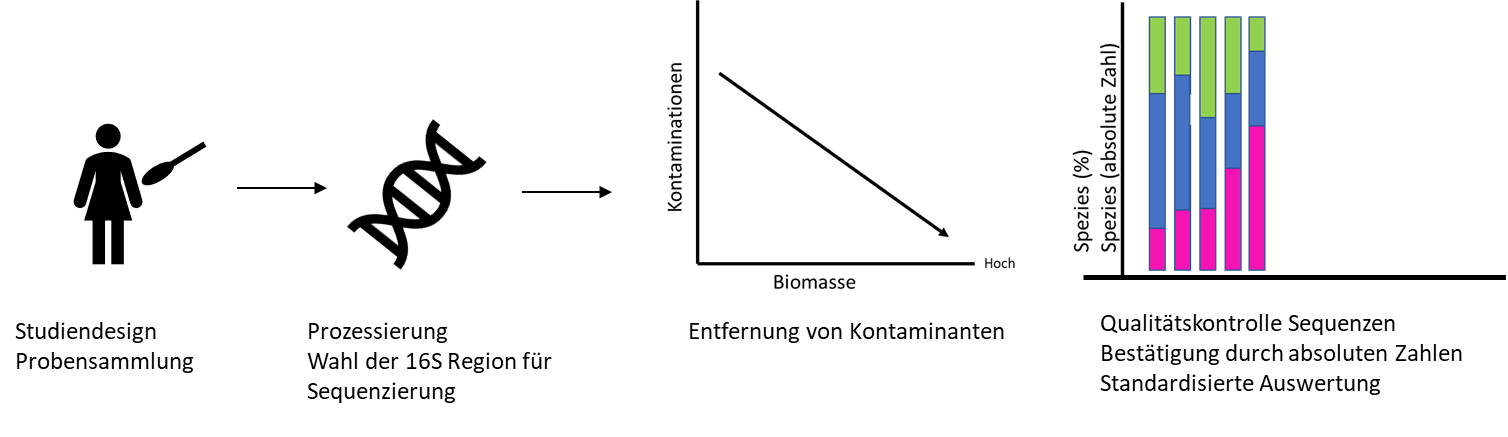


Abbildung 3: Kritische Punkte als Voraussetzung vor Einführung mikrobieller Biomarker in die Praxis

# Fazit für die Praxis

* Bei Neurodermitis wird *S. aureus* bereits als klinischer und prognostischer Biomarker in Studien verwendet.
* Bei anderen Hauterkrankungen wie Psoriasis fehlt noch das grundsätzliche Wissen über die Störung des Hautmikrobioms.
* Bei Akne spielt nach aktuellem Kenntnisstand nicht eine bestimmte Spezies eine Rolle, sondern eher genetische Merkmale bestimmter Stämme beeinflussen die Symptome.
* Neue bakterielle Biomarker als diagnostische Tools sind in Entwicklung.
* Zur Zeit werden bakterielle Biomarker noch nicht in der Praxis angewendet.

# Literaturverzeichnis

1. Proksch, E., R. Fölster-Holst, and J.M. Jensen, *Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema.* J Dermatol Sci, 2006. **43**(3): p. 159-69.

2. Eyerich, S., et al., *Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network.* Trends Immunol, 2018. **39**(4): p. 315-327.

3. Byrd, A.L., Y. Belkaid, and J.A. Segre, *The human skin microbiome.* Nature Reviews Microbiology, 2018. **16**(3): p. 143-155.

4. Dimitriu, P.A., et al., *New Insights into the Intrinsic and Extrinsic Factors That Shape the Human Skin Microbiome.* mBio, 2019. **10**(4): p. e00839-19.

5. Grice, E.A. and J.A. Segre, *The skin microbiome.* Nature reviews. Microbiology, 2011. **9**(4): p. 244-253.

6. Marples, R.R., D.T. Downing, and A.M. Kligman, *Control of free fatty acids in human surface lipids by Corynebacterium acnes.* J Invest Dermatol, 1971. **56**(2): p. 127-31.

7. Callewaert, C., et al., *Characterization of Staphylococcus and Corynebacterium clusters in the human axillary region.* PloS one, 2013. **8**(8): p. e70538-e70538.

8. Grice, E.A., et al., *Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome.* Science, 2009. **324**(5931): p. 1190.

9. Oh, J., et al., *Temporal Stability of the Human Skin Microbiome.* Cell, 2016. **165**(4): p. 854-66.

10. Kim, H.-J., et al., *Segregation of age-related skin microbiome characteristics by functionality.* Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 16748.

11. Kong, H.H., et al., *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis.* Genome research, 2012. **22**(5): p. 850-859.

12. de Visser, S.J., et al., *Biomarkers for the effects of benzodiazepines in healthy volunteers.* Br J Clin Pharmacol, 2003. **55**(1): p. 39-50.

13. Altunbulakli, C., et al., *Relations between epidermal barrier dysregulation and Staphylococcus species-dominated microbiome dysbiosis in patients with atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol, 2018. **142**(5): p. 1643-1647.e12.

14. Di Domenico, E.G., et al., *Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis.* Microorganisms, 2019. **7**(9): p. 301.

15. Seiti Yamada Yoshikawa, F., et al., *Exploring the Role of Staphylococcus Aureus Toxins in Atopic Dermatitis.* Toxins, 2019. **11**(6): p. 321.

16. Kim, J., et al., *Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications.* Allergy Asthma Immunol Res, 2019. **11**(5): p. 593-603.

17. Weidinger, S., et al., *Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations.* J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(1): p. 214-9.

18. Rawlings, A.V. and C.R. Harding, *Moisturization and skin barrier function.* Dermatologic Therapy, 2004. **17**(s1): p. 43-48.

19. Hülpüsch, C., et al., *Skin pH–dependent Staphylococcus aureus abundance as predictor for increasing atopic dermatitis severity.* Allergy, 2020. **n/a**(n/a).

20. Reiger, M., C. Traidl-Hoffmann, and A.U. Neumann, *The skin microbiome as a clinical biomarker in atopic eczema: Promises, navigation, and pitfalls.* J Allergy Clin Immunol, 2020. **145**(1): p. 93-96.

21. Sun, Z., et al., *A Microbiome-Based Index for Assessing Skin Health and Treatment Effects for Atopic Dermatitis in Children.* mSystems, 2019. **4**(4): p. e00293-19.

22. Brown, M.M. and A.R. Horswill, *Staphylococcus epidermidis-Skin friend or foe?* PLoS pathogens, 2020. **16**(11): p. e1009026-e1009026.

23. Grice, E.A., *The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease.* Seminars in cutaneous medicine and surgery, 2014. **33**(2): p. 98-103.

24. Yerushalmi, M., et al., *The skin microbiome in psoriatic disease: A systematic review and critical appraisal.* Journal of Translational Autoimmunity, 2019. **2**: p. 100009.

25. Fry, L., et al., *Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin?* Br J Dermatol, 2013. **169**(1): p. 47-52.

26. Chehoud, C., et al., *Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(37): p. 15061-6.

27. Fitz-Gibbon, S., et al., *Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne.* J Invest Dermatol, 2013. **133**(9): p. 2152-60.

28. Niemeyer-van der Kolk, T., et al., *A systematic literature review of the human skin microbiome as biomarker for dermatological drug development.* British journal of clinical pharmacology, 2018. **84**(10): p. 2178-2193.

29. Sherwani, M.A., et al., *The skin microbiome and immune system: Potential target for chemoprevention?* Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2018. **34**(1): p. 25-34.

30. Xu, H. and H. Li, *Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment.* American journal of clinical dermatology, 2019. **20**(3): p. 335-344.

31. Lee, H.J., et al., *Topical acidic cream prevents the development of atopic dermatitis- and asthma-like lesions in murine model.* Exp Dermatol, 2014. **23**(10): p. 736-41.

32. Luu, L.A., et al., *Apple cider vinegar soaks [0.5%] as a treatment for atopic dermatitis do not improve skin barrier integrity.* Pediatric Dermatology, 2019. **36**(5): p. 634-639.

33. Chopra, R., et al., *Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2017. **119**(5): p. 435-440.

34. Sawada, Y., et al., *Dilute bleach baths used for treatment of atopic dermatitis are not antimicrobial in vitro.* J Allergy Clin Immunol, 2019. **143**(5): p. 1946-1948.

35. Williams, M.R., et al., *Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis.* Science Translational Medicine, 2019. **11**(490): p. eaat8329.

36. Nakatsuji, T., et al., *Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis.* Science translational medicine, 2017. **9**(378): p. eaah4680.

37. Paharik, A.E., et al., *Coagulase-Negative Staphylococcal Strain Prevents Staphylococcus aureus Colonization and Skin Infection by Blocking Quorum Sensing.* Cell host & microbe, 2017. **22**(6): p. 746-756.e5.

38. Nakatsuji, T., et al., *Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial.* Nature Medicine, 2021.

39. Le, K.Y. and M. Otto, *Quorum-sensing regulation in staphylococci—an overview.* Frontiers in Microbiology, 2015. **6**: p. 1174.

40. Myles, I.A., et al., *First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis.* JCI Insight, 2018. **3**(9).

41. Blanchet-Réthoré, S., et al., *Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain Lactobacillus johnsonii NCC 533 on Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis.* Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 2017. **10**: p. 249-257.

42. Rusu, E., et al., *Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis.* Experimental and therapeutic medicine, 2019. **18**(2): p. 926-931.

43. Chen, L., et al., *Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies.* Frontiers in Microbiology, 2020. **11**(3201).

44. Salem, I., et al., *The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis.* Front Microbiol, 2018. **9**: p. 1459.

45. Clowry, J., A.D. Irvine, and R.M. McLoughlin, *Next-generation anti&#x2013;<em>Staphylococcus aureus</em> vaccines: A&#xa0;potential new therapeutic option for atopic dermatitis?* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019. **143**(1): p. 78-81.

46. Kong, H.H., et al., *Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness.* J Invest Dermatol, 2017. **137**(3): p. 561-568.

47. Meisel, J.S., et al., *Skin Microbiome Surveys Are Strongly Influenced by Experimental Design.* Journal of Investigative Dermatology, 2016. **136**(5): p. 947-956.

48. Conlan, S., H.H. Kong, and J.A. Segre, *Species-Level Analysis of DNA Sequence Data from the NIH Human Microbiome Project.* PLOS ONE, 2012. **7**(10): p. e47075.

49. Karstens, L., et al., *Controlling for Contaminants in Low-Biomass 16S rRNA Gene Sequencing Experiments.* mSystems, 2019. **4**(4): p. e00290-19.

50. Salter, S.J., et al., *Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses.* BMC biology, 2014. **12**: p. 87-87.

51. de Goffau, M.C., et al., *Recognizing the reagent microbiome.* Nature Microbiology, 2018. **3**(8): p. 851-853.