



# VNiVERSIDAD D SALAMANCA

---

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Trabajo Fin de Grado.

La microbiota de la piel y su relación con el acné vulgaris.

The skin microbiota and its relation with acne vulgaris.

Autor: Álvaro Callejo Alonso.

Grado en Biología. Facultad de Biología.

## Índice

1. Introducción .....	1
2. Objetivos.....	1
3. Material y métodos .....	2
4. La piel.....	2
5. Microbiota de la piel en estado de salud .....	3
5.1. Principales microorganismos de la piel .....	4
6. Técnicas de estudio de la microbiota de la piel .....	6
7. Fisiopatología del acné .....	8
7. 1. <i>Cutibacterium acnes</i> y su papel en el acné.....	8
7. 2. Vías de señalización desencadenadas por la presencia de <i>C. acnes</i> .....	10
7. 3. Biofilms: necesarios en el acné, filotipo-dependientes y modulados por el entorno .....	11
8. Eje Cerebro-Piel .....	12
9. Tratamientos del acné .....	14
9. 1. Métodos clásicos .....	14
9. 1. 1. Medicamentos tópicos .....	14
9. 1. 2. Medicamentos orales .....	14
9. 2. Nuevas estrategias.....	15
9. 2. 1. Probióticos.....	15
9. 2. 2. Otros métodos.....	16
10. Conclusiones.....	18
11. Bibliografía.....	18

## Resumen

El acné se define como una afección de la piel en la que se ven damnificadas las unidades pilosebáceas provocando un taponamiento de los folículos pilosos causando inflamación y enrojecimiento. En ella intervienen numerosos factores como la dieta, el ambiente, la genética... Aunque uno de los principales es la microbiota cutánea cuya composición puede reflejar un estado de salud o enfermedad. Recibe especial atención *Cutibacterium acnes*, una bacteria comensal que presenta una gran diversidad intraespecífica y se ve involucrada en el desarrollo del acné. Algunos procesos fisiológicos que desencadenan la enfermedad se deben a interacciones entre elementos del hospedador, componentes de la microbiota y los filotipos más virulentos de *C. acnes*. Actualmente se entiende el acné como una disbiosis, lo que abre la puerta a buscar más allá de los clásicos tratamientos antibacterianos y centrarse en otras terapias como los probióticos.

## Abstract

Acne is defined as a skin condition in which the pilosebaceous units are damaged causing a clogging of the hair follicles causing inflammation and redness. Numerous factors are involved such as diet, environment, genetics... Although one of the main ones is the cutaneous microbiota whose composition can reflect a state of health or disease. Special attention is given to *Cutibacterium acnes*, a commensal bacterium that presents a great intraspecific diversity and is involved in the development of acne. Some physiological processes that trigger the disease are due to interactions between elements of the host, components of the microbiota and the more virulent *C. acnes* phylotypes. Acne is now understood as a dysbiosis, which opens the door to look beyond classical antibacterial treatments and focus on other therapies such as probiotics.

## 1. Introducción

El acné es una afección de los complejos pilosebáceos de la piel en la que están implicados algunos microorganismos. Durante su desarrollo tiene lugar la formación de comedones cuyas consecuencias se traducen en evidencias físicas (cicatrices, manchas, etc.) y psicológicas, llegando a inducir al suicidio en los casos más extremos<sup>1</sup>. El acné es una condición multifactorial, ya que está provocada por: hiperqueratinización folicular, aumento cuantitativo y cualitativo del sebo, presencia de bacterias de la piel en el folículo e inflamación<sup>2,3</sup>.

Los seres humanos presentan un microbioma cuya composición puede favorecer el estado de salud o enfermedad. Existe una gran diversidad de microorganismos que ocupan distintos lugares del cuerpo como el intestino, la boca, la piel...<sup>4,5</sup> Durante los últimos años, gracias al avance de las técnicas de secuenciación masiva, se ha estudiado la complejidad de la microbiota de la piel para determinar la variedad de microorganismos presentes, incluso a nivel intraespecífico. El conocimiento de los componentes mayoritarios de la microbiota cutánea, como *Cutibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*, ha permitido un cambio en el paradigma del acné, ya que en el pasado se pensaba que la enfermedad se debía a una proliferación excesiva de *C. acnes*. Sin embargo, los nuevos estudios se desmarcan de esta vertiente y tratan de estudiar la enfermedad abordando la compleja red de interacciones entre microorganismos cutáneos, microbiotas de otras partes del cuerpo y células y moléculas del hospedador<sup>3,6,7</sup>.

Las actuales líneas de investigación buscan dar nuevos enfoques a la etiología del acné donde el objetivo es mejorar los tratamientos tradicionales basados en antibióticos a la vez que se ensayan métodos innovadores que permitan abordar la enfermedad desde un punto de vista menos agresivo. Para ello, son de gran importancia los actuales estudios sobre los ejes que comunican diferentes partes del cuerpo y relacionan microbiotas, como el eje intestino-piel que permite aplicar nuevas técnicas como es el caso de los probióticos orales, además de los de uso tópico<sup>5,8,9</sup>.

## 2. Objetivos

- El objetivo principal es elaborar una revisión bibliográfica actual sobre la influencia de la microbiota de la piel en el acné vulgaris. Todo ello se desarrolla en los siguientes objetivos secundarios:
  - Conocer la composición de la microbiota de la piel en estado de salud y enfermedad, así como los métodos para su estudio.

- Enumerar y analizar los distintos procesos de la enfermedad en los que intervienen los microorganismos.
- Destacar los actuales tratamientos para el acné, así como las nuevas estrategias que abordan la enfermedad mediante el restablecimiento de la microbiota alterada.

### 3. Material y métodos

En esta revisión bibliográfica se han analizado artículos sobre la microbiota de la piel y su relación con el acné. También se han revisado los nuevos tratamientos y líneas de investigación. Para realizar esta revisión bibliográfica se han llevado a cabo búsquedas en bases de datos y revistas científicas como “PubMed”, “Nature”, “Elsevier” y “Google Scholar”.

Los términos principales para la búsqueda, realizados en inglés, han sido “*Cutibacterium acnes*”, “acne vulgaris”, “skin microbiome”, “pathophysiology of acne”, “skin microbiota” y “probiotics”.

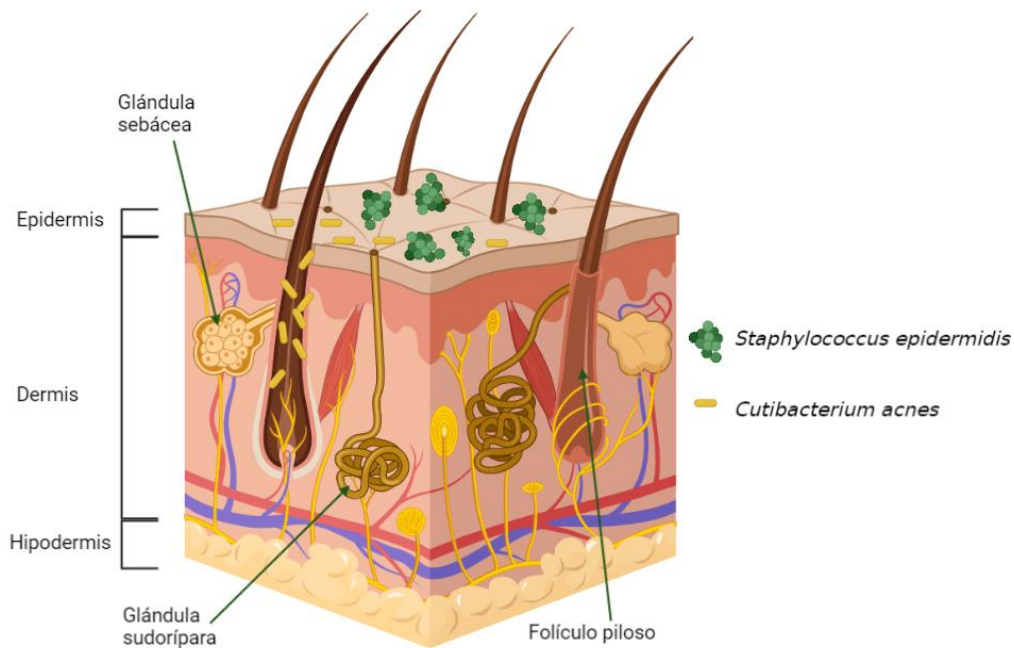
Durante la búsqueda se ha utilizado una horquilla de tiempo de 2019-2023 de manera general, con excepciones sobre artículos experimentales considerados actualmente válidos y usados por las revisiones más recientes.

### 4. La piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y uno de los más importantes a nivel estructural, sensorial y neuroendocrino. Se compone de 3 capas: epidermis, dermis e hipodermis<sup>4,10</sup>. En la parte más profunda de la epidermis, se encuentra la capa basal donde las células germinales van a sufrir un proceso de diferenciación. Ocurre de manera ascendente y las células sufren diferentes modificaciones, como la pérdida de núcleo, para dar lugar a los queratinocitos, los cuales, representan el grupo celular mayoritario de la piel<sup>10</sup>. Los queratinocitos van a constituir el principal contacto entre el huésped y la microbiota de la piel<sup>11</sup>.

Debido a su gran extensión, la piel presenta distintas zonas condicionadas por diversos factores propios. De manera directa influyen la temperatura, la humedad, la exposición a la luz, el pH, la topografía y la cantidad de sebo<sup>11</sup>. Indirectamente, entran en juego apéndices como glándulas sudoríparas, folículos pilosos y glándulas sebáceas (Figura. 1). A mayor cantidad de glándulas sudoríparas, mayor producción de sudor que permite disminuir el pH y evitar el crecimiento de algunos microorganismos<sup>11</sup>. Los folículos pilosos posibilitan el crecimiento de determinadas bacterias en su interior<sup>11</sup>. La producción de sebo de las glándulas sebáceas se puede ver alterada por factores hormonales, edad, dieta, etc<sup>4,6</sup>. Según estos criterios, se distinguen tres tipos de zonas de la piel: húmedas, secas y grasas<sup>4,6,11</sup>. Cada una de ellas va a presentar una composición diferente de la

microbiota debido a las diversas condiciones anatómicas y fisiológicas, lo cual explica también el desarrollo de algunas enfermedades solo en determinadas zonas de la piel.



**Figura 1:** Partes de la piel y localización de los principales microorganismos de su microbiota. Figura adaptada de [6] Lee et al. 2019.

## 5. Microbiota de la piel en estado de salud

La microbiota de la piel es la segunda más diversa y amplia del organismo, solo por detrás de la intestinal<sup>3</sup>. En cuanto a bacterias se refiere, los filos predominantes son Actinomycetota (51,8%), Bacillota (24,4%), Pseudomonadota (16,5%) y Bacteroidota (6,3%), anteriormente conocidos como Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes respectivamente<sup>12</sup>. A nivel de géneros *Corynebacterium*, *Cutibacterium* y *Staphylococcus* son los más comunes<sup>3,4,13</sup>. Estos porcentajes pueden variar según las características cutáneas anteriormente mencionadas, la edad y el nivel de profundidad en la piel ya que algunos microorganismos se encuentran en el estrato córneo, que es la parte más superficial de la epidermis, mientras que otros se encuentran en zonas más recónditas de apéndices como en los folículos pilosos<sup>3,14</sup>.

El establecimiento de la microbiota cutánea comienza tras el nacimiento y se ve modificado a lo largo de la vida<sup>15</sup>. Un correcto asentamiento de microorganismos en la piel durante los primeros meses de vida permitirá reconocer ciertas especies microbianas como comensales para evitar futuras reacciones inflamatorias indeseadas y poder actuar de manera efectiva frente a patógenos externos. Esto se conoce como tolerancia: Capacidad del sistema inmunitario para no atacar a células propias del organismo, aunque también puede aplicarse para microorganismos pertenecientes a la microbiota

natural. Dado el escaso tiempo para poder establecer una tolerancia cutánea adecuada, adquiere gran importancia la vía de nacimiento.

El desarrollo embrionario es un proceso que se mantiene ausente de microorganismos en todas sus etapas. En los primeros instantes de vida, la microbiota de la piel viene condicionada por la forma de nacimiento: si es por vía vaginal predominarán microorganismos de la vagina de la madre en la colonización inicial y si es por vía cesárea, los de la piel de la madre<sup>13</sup>. El proceso de asentamiento inicial es clave a la hora de mantener una barrera epitelial adecuada, prevenir enfermedades cutáneas y establecer una tolerancia hacia los residentes comensales<sup>11,15</sup>. Recientemente se ha observado que, pese al tipo de nacimiento, la microbiota tiende a equilibrarse con el tiempo gracias al ambiente o la leche materna<sup>15</sup>.

En la generación de tolerancia desempeñan un papel fundamental los linfocitos T reguladores (Treg) que se encargan de regular o suprimir a otras células inmunitarias y evitar reacciones autoinmunes. En un estudio con ratones se demostró que durante el periodo postnatal estos presentaban grandes cantidades de Treg distribuidos por la piel<sup>16</sup>. Se cree que esta “sobrepoblación” de Treg actúa favoreciendo el reconocimiento de los microorganismos comensales que se encuentran en la piel, lo que permite evitar reacciones inflamatorias innecesarias en un futuro<sup>17</sup>. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> son un tipo de linfocito T regulador encargado de activar otras células del sistema inmunitario. Se comprobó que en aquellos ratones adultos que habían experimentado el fenómeno de tolerancia presentaban en la piel menor cantidad de linfocitos T CD4<sup>+</sup> específicos de antígenos de microorganismos comensales, lo que significa una menor activación de respuestas inmunitarias<sup>16</sup>. Sin embargo, siempre que estos microorganismos atraviesen la barrera cutánea, tendrá lugar una respuesta inmunitaria contra ellos independientemente de su carácter comensal<sup>16,18</sup>.

### 5.1. Principales microorganismos de la piel

En cuanto a las especies de microorganismos en la piel, cabe destacar a *Cutibacterium acnes* (denominado anteriormente como *Propionibacterium acnes*, del grupo de bacterias del ácido propiónico<sup>7</sup>). Se encuentra de manera ubicua en la piel, pero especialmente en glándulas sebáceas de zonas más grasas como la cara y la espalda. Es una bacteria Gram + anaerobia aerotolerante, con forma de bacilo irregular y perteneciente al filo Actinomycetota (Tabla. 1). *C. acnes* utiliza como fuente nutricional el sebo producido por las glándulas sebáceas que se compone de escualeno, glicerol, ceras, colesterol, vitamina E y ácidos grasos libres<sup>5</sup>. Sus lipasas permiten generar ácidos grasos libres que junto a otros productos de la fermentación, como el propiónico, le conceden cierta capacidad de influir en su ambiente en términos de inmunomodulación y protección. Por ejemplo,

disminuye el pH protegiendo así de posibles agresiones de *Staphylococcus aureus*<sup>3,6,11</sup>. Existe una gran diversidad dentro de esta especie, lo que ha permitido diferenciar distintos filotipos y ribotipos, asociados a su comportamiento como comensales o virulentos, como se describirá más adelante.

Otra bacteria importante y mayoritaria es *Staphylococcus epidermidis*, típica de zonas más secas como el antebrazo o la palma de la mano<sup>3</sup>. *S. epidermidis* es una bacteria Gram + anaerobia facultativa, con forma de coco y que pertenece al filo Bacillota (Tabla 1). Pese a ser un microorganismo comensal, se relaciona con afecciones cutáneas como la dermatitis atópica donde, al igual que en el acné, se producen fenómenos de disbiosis. Se considera un nuevo factor importante en el desarrollo del acné debido a sus interacciones con *C. acnes* y es capaz de proteger frente a posibles amenazas de *S. aureus* mediante la secreción de bacteriocinas<sup>3,19</sup>.

	Morfología	Filo	Localización en la piel	Metabolismo	Incidencia en el acné vulgaris	Capacidad de formar biofilms
<i>C. acnes</i>	Bacilo Gram +	Actinomycetota	Zonas sebáceas	Anaerobio aerotolerante	Directa	Sí
<i>S. epidermidis</i>	Coco Gram +	Bacillota	Zonas secas y sebáceas	Anaerobio facultativo	Interacciona con <i>C. acnes</i>	Sí

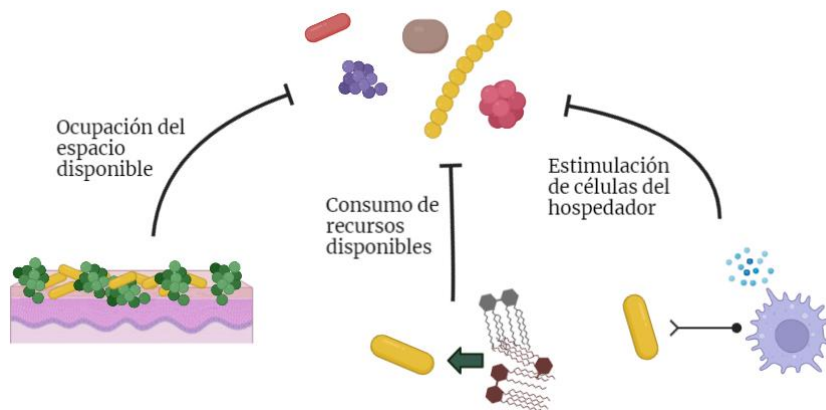
**Tabla 1:** Comparación entre *C. acnes* y *S. epidermidis*, los principales comensales en la microbiota de la piel, relacionados con el acné vulgaris.

*C. acnes* y *S. epidermidis* son considerados especies comensales que aportan efectos beneficiosos, sin embargo, por diversos factores pueden originarse disbiosis que favorezcan a las cepas patógenas, lo que da lugar a un cambio de estado comensal a patógeno. De manera conjunta, estas dos bacterias contribuyen a la homeostasis de la piel ya que se encargan de protegerla frente a otros agentes patógenos impidiendo que estos se asienten en ella, ya sea ocupando espacio, mediante la competencia por nutrientes o estimulando a células del hospedador a producir sustancias bactericidas como los péptidos antimicrobianos (Fig. 2)<sup>2,3</sup>.

También se pueden encontrar hongos en la piel, cuya distribución depende de las partes del cuerpo<sup>6,11,13</sup>. El género comensal predominante es la levadura *Malassezia* con especies como *M. globosa*, *M. furfur* y *M. sympodialis*<sup>13</sup>. Este microorganismo se relaciona con el acné recalcitrante ya que presenta lipasas con una actividad 100 veces superior a las de *C. acnes* que le permiten utilizar el sebo como fuente nutricional, participa en procesos inflamatorios y se han conseguido eliminar pápulas con tratamientos antifúngicos después de haber fracasado tratamientos con antibióticos<sup>9,11</sup>. El papel de *Malassezia* en el acné está aún por definirse con precisión.



En cuanto a virus, el viroma de la piel es específico de cada individuo<sup>11</sup>. Las familias más abundantes en individuos sanos son *Polyomaviridae*, *Circoviridae* y *Herpesviridae*<sup>9</sup>. Referente a bacteriófagos, los estudios se centran en aquellos específicos de *C. acnes*: Se cree que una deficiencia de estos bacteriófagos está relacionada con el desarrollo del acné<sup>2,20</sup>. Las nuevas terapias basadas en bacteriófagos son una de las principales líneas emergentes en cuanto a tratamientos del acné. El papel de los virus en el acné, en especial bacteriófagos, está aún por determinarse.



**Figura. 2:** Mecanismos de protección de la microbiota de la piel frente a agresiones por patógenos externos. Figura adaptada de [3] Fournière et al. 2020.

## 6. Técnicas de estudio de la microbiota de la piel

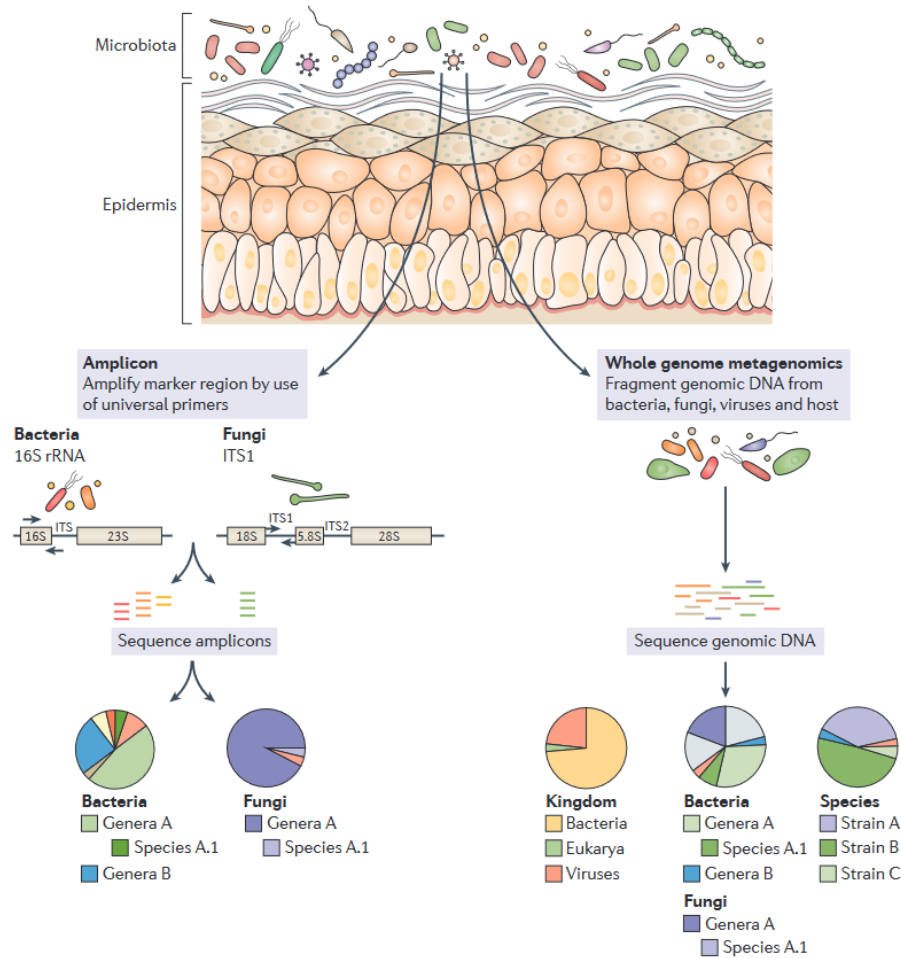
Los estudios sobre el microbioma de la piel se centran en la abundancia, diversidad y función de los microorganismos que lo componen. El primer paso para el estudio es la toma de muestras que puede llevarse a cabo mediante distintos métodos que se dividen en dos grupos: Invasivos y no invasivos. Por un lado, se encuentran los métodos no invasivos: Frotar con bastoncillos, exfoliar o usar cinta adhesiva. Estos tres métodos son más efectivos para captar microorganismos de la parte cutánea más superficial. Por otro lado, se hallan los métodos invasivos como son las tiras de poros y las biopsias, que permiten penetrar en las capas más profundas de la piel<sup>2,3,6</sup>. Pese a la variedad de métodos, el principal factor común limitante es la escasa cantidad de muestra que se logra captar.

Una vez llevado a cabo el proceso de toma, las muestras pueden analizarse mediante técnicas dependientes de cultivo, independientes de cultivo o combinadas.

Para poder estudiar la diversidad bacteriana de la piel se ha utilizado de manera regular el aislamiento de microorganismos en medio de cultivo y recuento de viables<sup>2</sup>. Una de las ventajas es el cultivo de colonias bacterianas procedentes de una sola célula, lo que aumenta la resolución genotípica para posteriormente poder realizar una secuenciación de su genoma completo<sup>14</sup>. Sin embargo, este tipo de técnicas subestima la verdadera diversidad cutánea, ya que no consigue emular las condiciones de la

piel limitando así el crecimiento de algunos microorganismos que requieren condiciones muy específicas para poder crecer.

Otra forma de llevar a cabo el análisis de las muestras son las técnicas independientes de cultivo. Un ejemplo es la secuenciación de ácidos nucleicos. Para el proceso se requiere la extracción de ADN o ARN, a partir de los cuales, surgen diversas posibilidades como realizar una PCR (Figura 3). Se utilizan determinados marcadores taxonómicos, como es el caso del gen ARN 16S en bacterias, en los que se buscan variaciones que permitan identificar la diversidad microbiana presente en la piel mediante la secuenciación del producto de la PCR<sup>2</sup>.



**Figura 3:** Técnicas de análisis de la diversidad de la microbiota. Imagen tomada de [11] Byrd et al. 2018.

En los últimos años, los estudios de la microbiota de la piel han incorporado técnicas metagenómicas como “shotgun” (Figura 3). En esta técnica todo el ADN de la muestra se fragmenta en trozos más pequeños, después se secuencian todos los fragmentos de manera individual y finalmente mediante un programa informático se ensamblan secuencias que se solapan entre sí para reconstruir, al menos parcialmente, los distintos genomas presentes<sup>11,21</sup>. Esto permite conocer la diversidad y abundancia

relativa de especies además del conjunto de las funciones que presenta la comunidad. Esta tecnología es útil para estudiar la diversidad intraespecífica a través de la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido y conocer los perfiles metabólicos de las comunidades microbianas, siendo esto de gran utilidad a la hora de estudiar la microbiota alterada durante afecciones como el acné<sup>2,6</sup>. Conocer estos datos de manera tan detallada hace que estas técnicas tengan un futuro prometedor, sin embargo, aun presentan limitaciones para su uso, como los grandes requerimientos cuantitativos de ADN en las muestras y las complejas bases de datos que se generan que dificultan su análisis informático<sup>2</sup>.

## 7. Fisiopatología del acné

El acné es una enfermedad de la piel que se caracteriza por la aparición de comedones: pequeños abultamientos que otorgan a la piel una textura rugosa. Estos comedones se denominan puntos negros cuando son abiertos y oscuros formando tapones en las aperturas foliculares o espinillas cuando son cerrados y blancos por la acumulación de sebo y células en los poros.

Para el desarrollo de lesiones acnéicas es necesario que se den varios factores: glándulas sebáceas con una elevada actividad, disbiosis de *C. acnes* en los folículos pilosos junto con su capacidad para formar biofilms y una hiperqueratinización, que implica un aumento en el número de corneocitos y una desregulación en su desprendimiento que puede provocar el taponamiento de los folículos pilosos<sup>2,3</sup>.

### 7. 1. *Cutibacterium acnes* y su papel en el acné

La tendencia general es relacionar a *C. acnes* con el acné, sin embargo, se ha demostrado que esta enfermedad no cumple los postulados de Koch: *C. acnes* se encuentra de manera ubicua en la piel, por tanto, también está presente en individuos y lugares de la piel sanos. Además, se ha observado que la propia conformación anatómica de la piel permite la coexistencia de las distintas cepas<sup>14</sup>. En el estudio de la diversidad de *C. acnes* inicialmente se distinguieron las cepas I y II mediante la comparación de características morfológicas como la composición de la pared celular<sup>2,7</sup>. Más tarde, se añadió la cepa III que presentaba una serie de apéndices filamentosos<sup>2,7</sup>. Mediante el análisis de secuencias de los genes de mantenimiento (“housekeeping genes”) *recA* y *tly*, se comprobó que estas cepas se trataban de variedades distintas, lo que permitió una primera clasificación en filotipos<sup>7,22,23</sup>. Un filotipo es una unidad taxonómica que permite agrupar individuos en base a su similitud en cuanto a la secuencia de uno o más genes de referencia. Para una mayor resolución dentro de las cepas de un mismo filotipo existen varias subclasificaciones basadas en análisis como la tipificación multilocus de secuencias o la comparación de polimorfismos de un solo nucleótido. Estas técnicas permiten distinguir entre los filotipos IA1, IA2, IB, IC, II y III<sup>7,22,23</sup>. Recientemente se ha identificado una

posible división del filotipo II en IIA y IIB<sup>23</sup>. Dentro de las cepas de *C. acnes* también se aplica una subdivisión de ribotipos basada en la comparación del gen ARNr 16S y en la que se han reconocido 10 ribotipos (RT 1-10)<sup>2,7</sup>. El estudio detallado de la diversidad intraespecífica de *C. acnes* permite identificar cuáles son aquellos filotipos y ribotipos presentes en el acné y aquellos que están relacionados con una piel sana.

Está demostrado que de los diferentes filotipos de esta bacteria, aquellos que se caracterizan por tener una mayor tendencia a generar acné pertenecen al grupo I y en especial al IA, mientras que los filotipos II y III se encuentran en mayor proporción en individuos sanos<sup>3</sup>. Por parte de los ribotipos, el RT6 está relacionado con una piel saludable, al contrario que RT4 y RT5, asociados al filotipo IA<sup>2,6</sup>. Diferentes cepas de *C. acnes* pueden coexistir en la piel del individuo gracias a estructuras anatómicas cutáneas como los poros, permitiendo un aislamiento físico entre ellas que puede favorecer una convivencia equilibrada de cepas sanas y virulentas en un estado de salud<sup>14</sup>. Lo que distingue a las variedades con tendencia acneica es que albergan una mayor cantidad de factores virulentos en comparación con el resto.

Aquellos genes relacionados con la virulencia son los involucrados en desencadenar respuestas inflamatorias, adhesión a células del hospedador, formación de biofilms y reorganización y degradación de tejidos<sup>2</sup>. A continuación, se enumeran los más importantes. Las lipasas producidas por *C. acnes* tienen la capacidad de metabolizar el sebo dando lugar a ácidos grasos libres que provocan inflamación. La hialuronato liasa es una enzima capaz de degradar componentes de la matriz extracelular de la dermis y epidermis que se relaciona con una mayor predisposición a la colonización bacteriana. RoxP es una enzima capaz de reducir la cantidad de radicales libres que permite a la bacteria protegerse del estrés oxidativo. Los factores Christie–Atkins–Munch–Petersen son moléculas citotóxicas que causan la degradación del tejido mediante la formación de poros en las membranas celulares<sup>6,7,23</sup>. La capacidad de *C. acnes* para formar biofilms es una característica importante en la patogénesis del acné donde destaca la presencia de un plásmido en el filotipo I con genes relacionados con una mayor adhesión<sup>2</sup>. En la actualidad se está prestando especial atención a las vesículas extracelulares liberadas por parte de *C. acnes* y que contienen elementos que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad como pueden ser lipasas que se liberan al medio, sin embargo, su implicación en el acné está aún por definir<sup>24,25</sup>.

A pesar de ser una enfermedad multifactorial, el factor clave para la aparición del acné se relaciona con una disbiosis (desequilibrio en la composición normal de la microbiota), concretamente, se debe

a la pérdida de diversidad de filotipos siendo aquellos más virulentos los predominantes<sup>2,3,6</sup>. Se produce un cambio del estado comensal al patógeno.

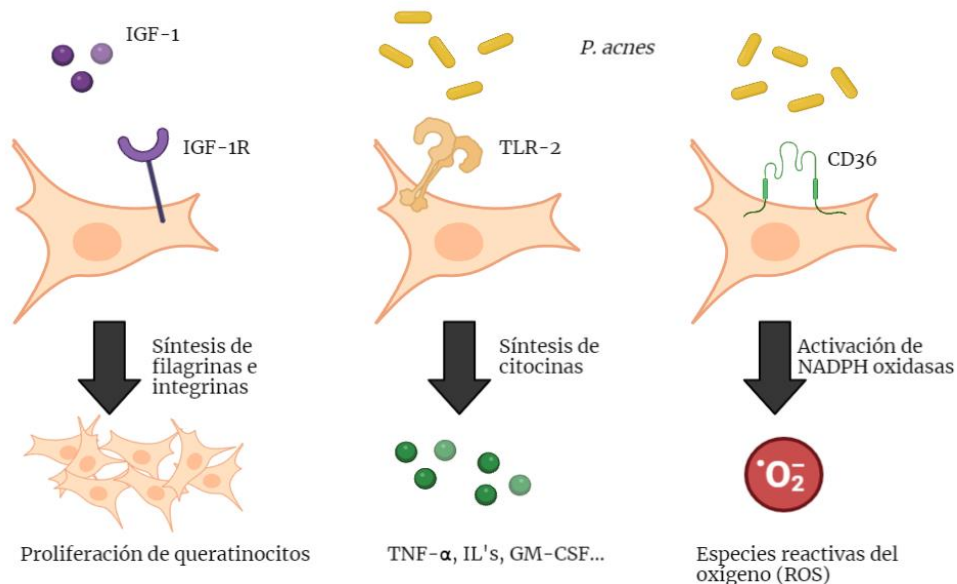
## 7. 2. Vías de señalización desencadenadas por la presencia de *C. acnes*

Las respuestas del hospedador desencadenadas por la presencia de *C. acnes* son muy variadas e involucran a diferentes tipos celulares: queratinocitos, sebocitos y células inmunitarias. Los queratinocitos son las principales células de la piel y, por ende, interactúan más que cualquier otro tipo celular con este microorganismo. Un ejemplo de interacción con *C. acnes* es la activación de la ruta del factor de crecimiento insulínico I (IGF-1): Por contacto directo, esta bacteria es reconocida por receptores LPS de la membrana de los queratinocitos gracias a componentes de su pared celular. Se activa la ruta IGF-1, que aumenta la expresión de dicho compuesto, así como de su receptor. De manera paracrina, IGF-1 actúa sobre otros queratinocitos, lo que resulta en la proliferación y diferenciación de los mismos por un aumento en la expresión de filagrina e integrinas, favoreciendo así la hiperqueratinización necesaria para la comedogénesis<sup>26,27</sup> (Figura. 4). Por otro lado, *C. acnes* se relaciona con la inflamación ya que es reconocida por los receptores tipo Toll 2 y 4 (TLR) presentes en queratinocitos y cuya activación induce a producir diferentes compuestos inflamatorios como interleucinas (IL) y factor de necrosis tumoral Alpha (TNF- $\alpha$ ) entre otros, lo que fomenta la atracción de células inmunitarias<sup>2,3,6</sup> (Figura. 4). Otra vía de activación de los queratinocitos es a través del receptor CD36, el cual, está implicado en la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) gracias a la acción de NADPH oxidasas (Figura. 4). El resultado de este proceso es mermar el crecimiento bacteriano pero con un efecto colateral negativo al provocar la lisis de los queratinocitos por la formación de peroxinitritos que activan la ruta apoptótica<sup>7,28</sup>.

En el caso de los sebocitos, las interacciones con *C. acnes* estimulan la producción de péptidos antimicrobianos como medida de defensa inespecífica<sup>6</sup>. Al igual que los queratinocitos, los sebocitos intervienen en el proceso inflamatorio por activación de sus receptores TLR2<sup>3</sup>. Cabe destacar que la presencia de *C. acnes* induce a estas células a incrementar su producción de sebo, lo que da lugar a un estado de hiperseborrea que facilita la supervivencia y colonización por parte de *C. acnes*<sup>2,3</sup>.

Otro tipo de células que interactúan con *C. acnes* son las inmunitarias. La respuesta inespecífica se lleva a cabo por los monocitos, que reconocen a *C. acnes* a través de TLR2, lo que induce su activación y producción de ROS, así como de citocinas proinflamatorias que provocan mayor atracción de células, en especial neutrófilos, al foco inflamatorio<sup>6</sup>. En cuanto a la respuesta específica, esta se activa de dos maneras: por la presentación antigénica de macrófagos hacia linfocitos CD4+ vírgenes o mediante la estimulación de estos últimos por compuestos secretados por las defensas

inespecíficas. Otro suceso es la diferenciación de linfocitos Th17, encargados de regular ambas respuestas inmunitarias y cuya sobreproducción puede dar lugar a un incremento de la inflamación<sup>17,29</sup>. El resultado final es la activación de distintas células inmunitarias, lo que provoca un estado inflamatorio desencadenado por la interacción con *C. acnes*.



**Figura. 4:** Principales procesos desencadenados en los queratinocitos en el desarrollo del acné. Figura adaptada de [6] Lee et al. 2019

### 7. 3. Biofilms: necesarios en el acné, filotipo-dependientes y modulados por el entorno

Uno de los elementos que favorece la aparición del acné es la capacidad formadora de biofilms de *C. acnes*. Un biofilm se define como una asociación entre diferentes microorganismos de una o varias especies gracias a la formación de una matriz extracelular de naturaleza polisacárida y que otorga mayor protección frente a antibióticos, permite intercambio de nutrientes, facilita traspaso de información genética, etc. En el acné se puede destacar una característica negativa de los biofilms: Actúan como tapones en los folículos pilosos provocando la acumulación de sebo y queratinocitos, lo que da lugar a la aparición de comedones<sup>30</sup>.

*C. acnes* es una bacteria capaz de formar biofilms. De hecho, es uno de los criterios para definir la virulencia de las cepas de dicha bacteria, ya que el filotipo está asociado con la capacidad de formar biofilms<sup>3</sup>. El filotipo I presenta un plásmido que contiene un locus potenciador de la adhesión de los biofilms, lo que le concede un mayor carácter virulento en comparación con el resto<sup>6</sup>. Además, estudios in vitro han comprobado que la producción de biofilms es filotipo-dependiente: Las cepas IA producen una mayor cantidad de biomasa para formar biofilms que el resto<sup>31</sup>. Esto pone de manifiesto que sea uno de los principales filotipos encontrados en muestras de pacientes con acné.

La formación de biofilms se ve condicionada por factores cutáneos como el pH, disponibilidad de nutrientes, moléculas producidas por el hospedador e incluso la presencia de otros microorganismos propios de la piel. Mediante interferencia bacteriana, *S. epidermidis* tiene la capacidad de inhibir la formación de biofilms por parte de *C. acnes* a través de distintos ácidos grasos de cadena corta por medio de la fermentación del glicerol<sup>32</sup>. Este hecho resalta el papel de *S. epidermidis* en la fisiopatología del acné y cómo su presencia condiciona la gravedad del mismo, atenuándola.

## 8. Eje Cerebro-Piel

En los últimos años, muchas líneas de investigación se están centrando en la relación que puede tener la fisiología de una parte del organismo con respecto de otra. En el caso del acné, el equilibrio entre *C. acnes* y *S. epidermidis* se ve influenciado por el eje cerebro-piel que influye a través de hormonas de diversas maneras, entre otras favoreciendo los biofilms de una u otra especie lo que puede generar una disbiosis.

El nexo entre el sistema nervioso y la piel junto con su microbiota reside en la producción de diferentes hormonas y neurohormonas: sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), catecolaminas y péptidos natriuréticos. El ambiente cutáneo está repleto de capilares y terminaciones nerviosas que están continuamente produciendo compuestos que van a influir en el comportamiento de los microorganismos típicamente comensales<sup>33</sup>.

La SP es un neuropéptido producido en condiciones de estrés por fibras nerviosas de tipo C, las más abundantes en la piel (Tabla 2). En modelos de epidermis humana reconstruida, la SP potenció la capacidad formadora de biofilms de *S. epidermidis*, lo que puede suponer una competencia directa hacia *C. acnes*<sup>33</sup>. Las fibras nerviosas de tipo C también se encargan de producir CGRP, siendo la forma  $\alpha$ -CGRP la más destacada (Tabla 2). Al contrario que la SP, el CGRP provocó un descenso en la capacidad formadora de biofilms de *S. epidermidis*<sup>33,33</sup>. Las dos moléculas fueron estudiadas de manera conjunta obteniéndose como resultado que no existe ninguna sinergia aparente entre ambas<sup>33</sup>.

Las catecolaminas (Tabla 2) son los principales neurotransmisores que se encuentran en el ambiente cutáneo debido a la gran cantidad de fibras nerviosas simpáticas que se encuentran en la piel<sup>33</sup>. Existe un estudio relacionado con la respuesta de *C. acnes* a la adrenalina y noradrenalina. En él, se utilizaron los ribotipos 4 y 6, causante de acné y no causante respectivamente. Los resultados mostraron un aumento de la formación de biofilms principalmente en el RT4<sup>34</sup>. Sin embargo, el efecto realmente interesante de las catecolaminas radica en un cambio en la topografía de la superficie de *C. acnes* lo que da lugar a una interacción alternativa con los sebocitos que se traduce en una mayor producción de sebo<sup>34</sup>. Este es uno de los motivos por el que se produce hiperseborrea, uno de los factores

necesarios para que se dé el acné. Por tanto, puede establecerse una correlación entre el estrés y el acné vulgaris<sup>3,34</sup>.

	Lugar de producción	Tipo de molécula	Clasificación funcional	Influencia en biofilms	Mecanismo de acción
<b>SP</b>	Fibras nerviosas de tipo C	Undecapéptido	Neurohormona	Directa sobre <i>S. epidermidis</i>	Aumenta actividad formadora de biofilms
<b>CGRP</b>	Fibras nerviosas de tipo C	2 péptidos distintos: $\alpha$ - y $\beta$ -CGRP	Neurohormona	Directa sobre <i>S. epidermidis</i>	Disminuye actividad formadora de biofilms
<b>Catecolaminas</b>	Fibras nerviosas simpáticas	Derivadas de la Tirosina	Neurotransmisor y neurohormona	Directa sobre algunas cepas de <i>C. acnes</i>	Modifica superficie celular de <i>C. acnes</i> y aumenta actividad formadora de biofilms
<b>ANP, BNP y CNP</b>	Aurículas cardíacas (ANP), ventrículos cardíacos (BNP), tejido nervioso y endotelio vascular (CNP)	Péptidos con estructura omega con enlace disulfuro	Hormona	Directa sobre <i>C. acnes</i> y <i>S. epidermidis</i>	Aumenta o disminuye actividad formadora de biofilms según la temperatura

**Tabla 2:** Resumen de las principales características de las moléculas que regulan el comportamiento de las bacterias comensales y su capacidad formadora de biofilms.

Los péptidos natriuréticos se clasifican en tres tipos (Tabla 2): péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP) y péptido natriurético tipo C (CNP). Dado que son hormonas liberadas al torrente sanguíneo, el foco cutáneo se centra en los folículos pilosos ya que estos presentan irrigación sanguínea y microorganismos comensales susceptibles<sup>33</sup>. Se ha comprobado que los péptidos natriuréticos regulan la capacidad formadora de biofilms de *C. acnes* y *S. epidermidis* a través de un mecanismo dependiente de la temperatura. En el caso de *S. epidermidis*, el ANP y el CNP junto con una temperatura de 37 °C potencian la formación de biofilms. Sin embargo, una temperatura de 33 °C inhibe esa capacidad<sup>3,33</sup>. Por parte de *C. acnes*, es un proceso que, aparte de depender de la temperatura, está condicionado por el tipo de cepa: En el ribotipo 5 ambas temperaturas permiten al ANP y al CNP inhibir pero en el ribotipo 4 solo tendrían efecto a 37 °C<sup>3,33</sup>. Esto expone una posible hipótesis de cómo los péptidos natriuréticos regulan la actividad formadora de biofilms de la microbiota cutánea según las diferentes condiciones de homeostasis o enfermedad<sup>33</sup>. En definitiva, se observa que la producción de hormonas y neurohormonas influye en el acné a través de la capacidad formadora de biofilms de ambas bacterias y modificando las condiciones del medio.



Por tanto, pone de manifiesto la existencia de un eje cerebro-piel que une el estado de ánimo con la disposición a desarrollar acné.

## 9. Tratamientos del acné

Dado que el acné es una enfermedad multifactorial, los tratamientos se centran en mitigar aquellos factores que lo provocan. Por un lado, están los métodos clásicos que buscan reducir la población de *C. acnes* y que pueden tener efectos negativos sobre el resto de la microbiota. Por otro lado, están surgiendo terapias novedosas cuyo objetivo es reestablecer el equilibrio microbiano de la piel en estado de salud. No siempre es posible aplicar una monoterapia, por lo que es común la combinación de procedimientos. El método a seguir dependerá de la intensidad con la que el acné se manifiesta en el paciente y los posibles efectos secundarios que puedan desencadenar. En esta revisión se explican las actuales terapias a seguir y aquellas que se encuentran en vías de desarrollo, pero presentan un futuro prometedor.

### 9. 1. Métodos clásicos

#### 9. 1. 1. Medicamentos tópicos

Utilizados como primera línea de defensa frente al acné, se encuentran una gran variedad de agentes tópicos. Antibióticos como la clindamicina, eritromicina y minociclina son los más destacados para tratar el acné desde el punto de vista microbiano a través de cremas, lociones...<sup>6,35</sup> No se recomienda el desarrollo de monoterapias con estos fármacos ya que presentan un alto riesgo de generar resistencia por parte de bacterias como *C. acnes*<sup>6,35</sup>. Es habitual su combinación con geles o cremas de peróxido de benzoilo que evitan posibles resistencias gracias a su mecanismo de acción: La rotura del peróxido de benzoilo en ácido benzoico y peróxido de hidrógeno supone la generación de ROS mortales para *C. acnes*<sup>36</sup>.

Para evitar la hiperqueratinización, es habitual el uso de retinoides, moléculas derivadas de la vitamina A y cuyo efecto se manifiesta en una disminución de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos<sup>35</sup>. Algunos ejemplos son la tretinoína, el adapaleno, el tazaroteno y el trifaroteno.

Abordando el factor de la hiperseborrea, se halla la clascoterona cuyo mecanismo de acción se basa en competir de manera directa con la dihidrotestosterona por su receptor, lo que se traduce en menores niveles de producción de sebo y efectos antiinflamatorios<sup>35</sup>.

#### 9. 1. 2. Medicamentos orales

En caso de que los medicamentos tópicos no surtan el efecto deseado o quieran utilizarse como acompañamiento a otro tratamiento, se recurre a los medicamentos orales.

Los antibióticos son los más utilizados en esta categoría de fármacos. La función es clara: reducir el acné a través de disminuir la proporción de *C. acnes*<sup>35</sup>. De entre todos ellos, sobresalen las tetraciclinas cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano<sup>6,35</sup>. Es común su combinación con otros fármacos como el peróxido de benzoilo de manera tópica y no se recomienda su uso prolongado debido al riesgo de generar resistencias<sup>7,35</sup>.

En esta categoría también se pueden encontrar retinoides orales. El fármaco más utilizado es la isotretinoína. Esta molécula es utilizada para los casos más severos de acné<sup>6</sup>, siempre y cuando los demás tratamientos aplicados hayan fracasado. A pesar de ser uno de los medicamentos con mayor número de efectos secundarios y de carácter teratogénico, presenta una gran adherencia por parte de los pacientes gracias a sus resultados<sup>35</sup>. Su éxito reside en la manera que combate el acné desde todos los puntos de vista posibles: inflamación, hiperqueratinización, etc.<sup>6,35</sup>

Menos populares y de uso exclusivo para mujeres se encuentran los contraceptivos orales combinados: Mezclas de hormonas femeninas que reducen los síntomas del acné hormonal relacionados directamente con la acción de los andrógenos<sup>35</sup>. Un ejemplo es la espirolactona.

## 9. 2. Nuevas estrategias

### 9. 2. 1. Probióticos

La causa principal del acné es la disbiosis que se produce entorno a los microorganismos de la piel. Con el fin de reestablecer una microbiota saludable, eludir posibles resistencias y evitar la eliminación de bacterias comensales beneficiosas, el uso de probióticos se encuentra en auge (Figura 5). Los probióticos se definen como microorganismos que, en determinadas concentraciones, son beneficiosos para la salud del hospedador<sup>9</sup>. Pueden aplicarse de manera tópica u oral y son utilizados a través de cosméticos, suplementos o aditivos alimenticios. Los probióticos orales involucran otro de los ejes más importantes a la hora de conectar el acné con lo que ocurre en otras partes del organismo: El eje intestino-piel, en el que se busca estudiar los efectos que tiene la microbiota intestinal sobre el posible desarrollo del acné<sup>5,8,37</sup>.

En la actualidad, los probióticos tópicos y orales están adquiriendo gran importancia para tratar el acné. A continuación, se detallan algunos ejemplos. Un estudio prometedor fue llevado a cabo por Karoglan et al. [36] en el que se utilizó la técnica de trasplante de microbiota. En primer lugar, se aislaron cepas de *C. acnes* relacionadas con una piel sana. Previamente a la aplicación de estos microorganismos, los participantes del ensayo debían seguir una fase de tratamiento en la que utilizaron peróxido de benzoilo para disminuir la carga bacteriana. Tras una semana, se aplicaron los microorganismos mediante lociones que contenían las cepas aisladas durante 5 semanas. Dado que

es un estudio con baja cantidad muestral se considera una dirección a seguir, ya que los resultados muestran una disminución en el número de comedones<sup>36,38</sup>. Una especie empleada como probiótico es *Streptococcus termophilus*, que potencia la producción de ceramidas en la piel aplicado de manera tópica, contribuyendo a mejorar la función de barrera cutánea mediante la retención de agua. Además algunas ceramidas como la fitoesfingosina tienen propiedad antimicrobiana<sup>6,39</sup>. En otro estudio se comprobó una reducción del acné mediante el uso de una loción con *Enterococcus faecalis*, bacteria típica del tracto gastrointestinal y que desarrolla una actividad antimicrobiana frente a *C. acnes*<sup>6,38,39</sup>. En otro ensayo, Tsai et al. realizaron un estudio en el que 15 mujeres se aplicaron durante 2 meses una crema que contenía *Lactobacillus plantarum*-GMNL6 en un lado de la cara. Relacionado con el acné, se comprobó que *L. plantarum*-GMNL6 disminuía la proliferación de *C. acnes*<sup>40</sup>. Otro probiótico prometedor es *Nitrosomonas eutropha*, una bacteria capaz de oxidar el amoníaco que produce NO, el cual, tiene efectos antiinflamatorios y microbicidas. AOBiome es una empresa que se encuentra actualmente en la fase IIb/III de un ensayo clínico para eliminar el acné aplicando esta bacteria de manera tópica<sup>41</sup>. Otro estudio reciente se centró en *Weisella viridiscens* UCO-SMC3, una bacteria aislada a partir del caracol común de jardín. De forma tópica, permite reducir la cantidad de *C. acnes* a través de competencia directa por el espacio de unión a queratinocitos o por actividad microbicida generando ROS. Curiosamente, también se puede aplicar de manera oral teniendo como consecuencia un descenso de la inflamación. Se convierte en un probiótico con un futuro prometedor al presentar tanto acción antiinflamatoria como antibacteriana<sup>42</sup>. Otro punto de vista son los simbióticos que consisten en una mezcla de probióticos y prebióticos. Kim et al. combinaron 5 especies de *Lactobacillus* con extracto de rizoma de *Curcuma Longa*. El resultado in vitro más positivo se obtuvo con *Lactobacillus acidophilus* que, en sinergia con el extracto de rizoma, consiguió desarrollar una capacidad antibacteriana frente a *C. acnes* más efectiva que las demás especies<sup>43</sup>.

Actualmente, reestablecer el equilibrio de la microbiota cutánea es uno de los principales objetivos de los nuevos tratamientos ya que se consigue eliminar el acné además de no causar alteraciones perjudiciales en la composición microbiana ya existente.

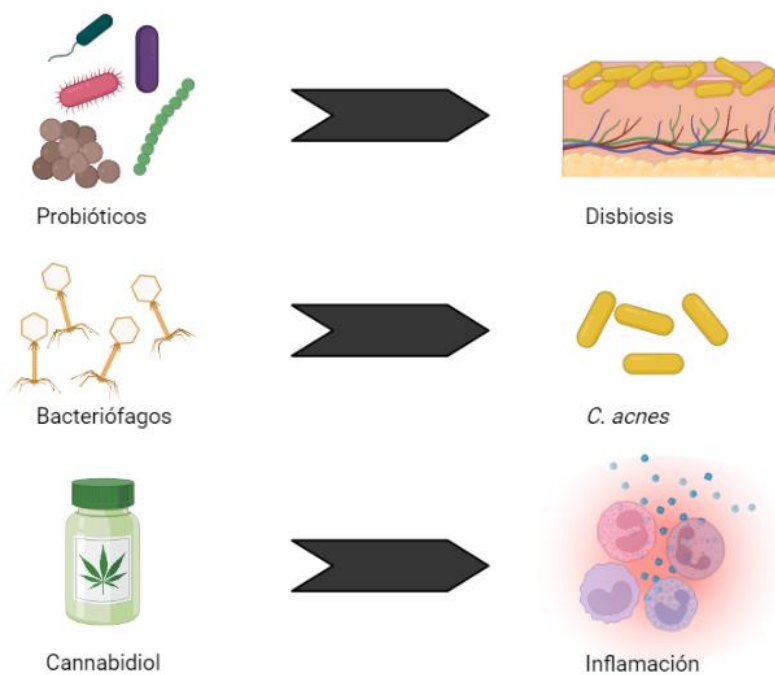
### 9. 2. 2. Otros métodos

Existen otras vías para tratar el acné que aún se encuentran en desarrollo, pero que presentan un futuro prometedor como nuevas terapias.

Un ejemplo sería la terapia con bacteriófagos. Los bacteriófagos son virus que infectan exclusivamente a bacterias. Dado los problemas de resistencia a antibióticos que están surgiendo, los

bacteriófagos se han posicionado como una de las posibles soluciones a dicho problema. Se ha comprobado que en el acné hay una considerable reducción de fagos específicos de *C. acnes*, lo que favorece una mayor carga microbiana<sup>20</sup>. También se ha verificado mediante diferentes estudios que la aplicación de estos fagos, de manera tópica o por inyecciones, reduce la cantidad y gravedad de los comedones (Figura 5). Hoy en día, este método de tratamiento se encuentra en fases iniciales de desarrollo y requiere una mayor investigación para solucionar diferentes problemas: desconocimiento del viroma cutáneo, falta de referencias genómicas, dificultades de almacenamiento, conservación de la capacidad lítica...<sup>20</sup> Sin embargo, se establece como una de las terapias con más expectativas por características como la especificidad bacteriana y que no genera resistencias.

Las resistencias a antibióticos y los numerosos efectos secundarios de determinadas terapias motivan la búsqueda de nuevos compuestos para tratar el acné. Por ejemplo, recientemente se han estudiado las propiedades del cannabidiol, una molécula perteneciente a la planta *Cannabis sativa*. Dado su papel antiinflamatorio ensayado en diferentes patologías, se investigó si podría tener el mismo impacto en el desarrollo del acné. En un experimento in vitro con sebocitos en un ambiente acneico recreado, se observó una disminución en la producción de sebo y citocinas proinflamatorias. De igual manera ocurrió en otro estudio con queratinocitos, además de la reducción de NO causante de la inflamación. Del mismo modo, un estudio en humanos confirmó que extractos de las semillas de esta planta disminuyen el eritema cutáneo (enrojecimiento de la piel debido a procesos inflamatorios)<sup>44</sup>. También reduce la inflamación inhibiendo la producción de vesículas de *C. acnes* (Figura 5)<sup>45</sup>.



**Figura 5:** Las nuevas estrategias para tratar el acné y sus dianas terapéuticas.

## 10. Conclusiones

El acné es una enfermedad multifactorial que afecta a las unidades pilosebáceas causando comedones y enrojecimiento. Las causas principales son: el aumento de sebo, la hiperqueratinización, la presencia de bacterias y la inflamación. De todos los factores, el más influyente es la microbiota de la piel ya que una composición equilibrada de microorganismos atenúa las opciones de desarrollar la enfermedad. A lo largo de la historia, se ha asociado a *C. acnes* como el principal responsable del acné, sin embargo, se ha comprobado que no es tanto su presencia el factor desencadenante sino la pérdida de diversidad filotípica en favor de aquellas variantes más virulentas, como son los filotipos I y IA gracias a factores como lipasas, componentes citotóxicos y la capacidad formadora de biofilms entre otros. Células y moléculas del hospedador interactúan con *C. acnes* desencadenando diferentes procesos como la hiperqueratinización o la hiperseborrea que contribuyen a la aparición y agravamiento de la enfermedad. Además, se produce la activación de mecanismos de defensa contra patógenos gracias a receptores como los TLR que en muchos casos terminan por involucrar al sistema inmunitario y desembocan en un estado de inflamación. Además, no solo la piel interviene en el desarrollo de la enfermedad, sino que se involucran diferentes sistemas del organismo a través de conexiones como el eje Cerebro-Piel, el cual modula las condiciones del ambiente cutáneo y afecta a microorganismos implicados en el acné a través de hormonas y neurohormonas. Actualmente los tratamientos más usados son los antibióticos, aunque existe una gran variedad de terapias donde cada una de ellas se centra en mitigar las manifestaciones del acné enfocándose en un factor causante, por lo que es común las terapias combinadas. Debido al auge de las resistencias a antibióticos y contraindicaciones de algunos métodos, las actuales líneas de investigación se centran en nuevas terapias que aborden la enfermedad desde otros puntos de vista, como es el caso de los probióticos que tratan de solucionar la enfermedad reestableciendo el equilibrio de una microbiota sana.

## 11. Bibliografía

1. Stamu-O'Brien, C., Jafferany, M., Carniciu, S. & Abdelmaksoud, A. Psychodermatology of acne: Psychological aspects and effects of acne vulgaris. *Journal of Cosmetic Dermatology* **20**, 1080–1083 (2021).
2. O'Neill, A. M. & Gallo, R. L. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome* **6**, 177 (2018).
3. Fournière, M., Latire, T., Souak, D., Feuilloley, M. G. J. & Bedoux, G. Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. *Microorganisms* **8**, 1752 (2020).
4. Smythe, P. & Wilkinson, H. N. The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. *Int J Mol Sci* **24**, 3950 (2023).
5. Siddiqui, R., Makhlof, Z. & Khan, N. A. The increasing importance of the gut microbiome in acne vulgaris. *Folia Microbiol* **67**, 825–835 (2022).
6. Lee, Y. B., Byun, E. J. & Kim, H. S. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med* **8**, 987 (2019).

7. Mayslich, C., Grange, P. A. & Dupin, N. Cutibacterium acnes as an Opportunistic Pathogen: An Update of Its Virulence-Associated Factors. *Microorganisms* **9**, 303 (2021).
8. Sánchez-Pellicer, P.; Navarro-Moratalla, L.; Núñez-Delegido, E.; Ruzafa-Costas, B.; Agüera-Santos, J.; Navarro-López, V. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut–Skin Axis. *Microorganisms* **10**, 1303 (2022).
9. Chilicka, K., Dzieńdziora-Urbińska, I., Szyguła, R., Asanova, B. & Nowicka, D. Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris—A Narrative Review. *Life (Basel)* **12**, 422 (2022).
10. Rice, G. & Rempel, P. Advances in resolving the heterogeneity and dynamics of keratinocyte differentiation. *Curr Opin Cell Biol* **67**, 92–98 (2020).
11. Byrd, A. L., Belkaid, Y. & Segre, J. A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* **16**, 143–155 (2018).
12. Oren, A. & Garrity, G. M. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* **71**, (2021).
13. Condrò, G., Guerini, M., Castello, M. & Perugini, P. Acne Vulgaris, Atopic Dermatitis and Rosacea: The Role of the Skin Microbiota—A Review. *Biomedicines* **10**, 2523 (2022).
14. Conwill, A.; C. Kuan, A.; Damerla, R.; Delphine Tripp, A.; J. Alm, E.; D. Lieberman, T.; J. Poret, A., S. Baker, J. Anatomy promotes neutral coexistence of strains in the human skin microbiome. *Cell Host & Microbe* **30**, 171–182.e7 (2022).
15. Bogaert, D.; J. van Beveren, G.; M. de Koff, E.; Lusarreta Parga, P.; E. Balcazar Lopez, C.; Koppensteiner, L.; Clerc, M.; Hasrat, R.; Arp, K.; J. N. Chu, M.; C. M. de Groot, P.; A. M. Sanders, E.; A. van Houten, M.; A. A. de Steenhuijsen Piters, W. Mother-to-infant microbiota transmission and infant microbiota development across multiple body sites. *Cell Host & Microbe* **31**, 447–460.e6 (2023).
16. Scharschmidt, T. C.; Vasquez K. S.; Truong, H.; Gearty, S. V.; Pauli, M. L.; Nosbaum, A.; Gratz, I. K.; Otto, M.; Moon, J. J.; Liese, J.; Abbas, A. K.; Fischbach, M. A.; Rosenblum, M. D. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity* **43**, 1011–1021 (2015).
17. Hajam, E. Y.; Panikulam, P.; Chu, C.; Jayaprakash, P.; Majumdar, A.; Jamora, C. The expanding impact of Tregs in the skin. *Front Immunol* **13**, 983700 (2022).
18. Belkaid, Y. & Tamoutounour, S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nat Rev Immunol* **16**, 353–366 (2016).
19. Dreno, B.; Martin, R.; Moyal, D.; Henley, J. B.; Khammari, A.; Seité, S. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Experimental Dermatology* **26**, 798–803 (2017).
20. Natarelli, N., Gahoonia, N. & Sivamani, R. K. Bacteriophages and the Microbiome in Dermatology: The Role of the Phageome and a Potential Therapeutic Strategy. *Int J Mol Sci* **24**, 2695 (2023).
21. Secuenciación shotgun. *Genome.gov* <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Secuenciacion-shotgun> (2022).
22. Corvec, S., Dagnelie, M.-A., Khammari, A. & Dréno, B. Taxonomy and phylogeny of Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes in inflammatory skin diseases. *Ann Dermatol Venereol* **146**, 26–30 (2019).
23. Cobian, N., Garlet, A., Hidalgo-Cantabrana, C. & Barrangou, R. Comparative Genomic Analyses and CRISPR-Cas Characterization of Cutibacterium acnes Provide Insights Into Genetic Diversity and Typing Applications. *Front Microbiol* **12**, 758749 (2021).
24. Jiang, M.; Fan, X.; Jiang, Z.; Chen, H.; Liu, Y.; Yu, T.; Huang, Q.; Ma, Y. Comparative Proteomic Analysis of Membrane Vesicles from Clinical C. acnes Isolates with Differential Antibiotic Resistance. *Clin Cosmet Investig Dermatol* **15**, 703–712 (2022).
25. Chudzik, A., Migdał, P. & Paściak, M. Different Cutibacterium acnes Phylotypes Release Distinct Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci* **23**, 5797 (2022).
26. Isard, O.; Knol, A. C.; Ariès, M. F.; Nguyen, J. M.; Khammari, A.; Castex-Rizzi, N.; Dréno, B. Propionibacterium acnes Activates the IGF-1/IGF-1R System in the Epidermis and Induces Keratinocyte Proliferation. *Journal of Investigative Dermatology* **131**, 59–66 (2011).
27. Jarrousse, V., Castex-Rizzi, N., Khammari, A., Charveron, M. & Dréno, B. Modulation of integrins and filaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res* **299**, 441–447 (2007).
28. Grange, P. A.; Chéreau, C.; Raingeaud, J.; Nicco, C.; Weill, B.; Dupin, N.; Batteux, F. Production of superoxide anions by keratinocytes initiates P. acnes-induced inflammation of the skin. *PLoS Pathog* **5**, e1000527 (2009).
29. Mias, C., Mengeaud, V., Bessou-Touya, S. & Duplan, H. Recent advances in understanding inflammatory acne: Deciphering the relationship between Cutibacterium acnes and Th17 inflammatory pathway. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **37**, 3–11 (2023).

30. Burkhart, C. G. & Burkhart, C. N. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* **57**, 722–724 (2007).
31. Cavallo, I.; Sivori, F.; Truglio, M.; De Maio, F.; Lucantoni, F.; Cardinali, G.; Pontone, M.; Bernardi, T.; Sanguinetti, M.; Capitanio, B.; Cristaudo, A.; Ascenzioni, F.; Morrone, A.; Pimpinelli, F.; Di Domenico, E. G. Skin dysbiosis and Cutibacterium acnes biofilm in inflammatory acne lesions of adolescents. *Sci Rep* **12**, 21104 (2022).
32. Wang, Y.; Kuo, S.; Shu, M.; Yu, J.; Huang, S.; Dai, A.; Two, A.; Gallo, R. L.; Huang, C. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol* **98**, 411–424 (2014).
33. Racine, P.-J.; Janvier, X.; Clabaut, M.; Catovic, C.; Souak, D.; Boukerb, A. M.; Groboillot, A.; Konto-Ghiorgi, Y.; Duclairoir-Poc, C.; Lesouhaitier, O.; Orange, N.; Chevalier, S.; Feuilloley, M. G. J. Dialog between skin and its microbiota: Emergence of “Cutaneous Bacterial Endocrinology”. *Experimental Dermatology* **29**, 790–800 (2020).
34. Borrel, V.; thomas, P.; Catovic, C.; Racine, P.-j.; Konto-Ghiorgi, Y.; Lefeuvre, L.; Duclaroir-Poc, C.; Zouboulis, C. C.; Feuilloley, M. G. J. Acne and Stress: Impact of Catecholamines on Cutibacterium acnes. *Frontiers in Medicine* **6**, (2019).
35. Mohsin, N., Hernandez, L. E., Martin, M. R., Does, A. V. & Nouri, K. Acne treatment review and future perspectives. *Dermatologic Therapy* **35**, e15719 (2022).
36. Karoglan, A.; Paetzold, B.; Pereira de Lima, J.; Brüggemann, H.; Tüting, T.; Schanze, D.; Güell, M.; Gollnick, H. Safety and Efficacy of Topically Applied Selected Cutibacterium acnes Strains over Five Weeks in Patients with Acne Vulgaris: An Open-label, Pilot Study. *Acta Derm Venereol* **99**, 1253–1257 (2019).
37. Sinha, S., Lin, G. & Ferenczi, K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol* **39**, 829–839 (2021).
38. Callewaert, C., Knödseder, N., Karoglan, A., Güell, M. & Paetzold, B. Skin microbiome transplantation and manipulation: Current state of the art. *Comput Struct Biotechnol J* **19**, 624–631 (2021).
39. Habeebuddin, M.; Kumar Karnati, R.; Narayanappa Shiroorkar, P.; Nagaraja, S.; Basheeruddin Asdaq, S. M.; Khalin Anwer, Md.; Fattepur, S. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. *Pharmaceutics* **14**, 557 (2022).
40. Tsai, W.-H., Chou, C.-H., Chiang, Y.-J., Lin, C.-G. & Lee, C.-H. Regulatory effects of Lactobacillus plantarum-GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome. *Int J Med Sci* **18**, 1114–1120 (2021).
41. AOBiome LLC. *A Randomized, Double Blinded, Phase IIB/III, Decentralized Study of B244 Delivered as a Topical Spray to Determine Safety and Efficacy in Participants With Mild to Moderate Acne Vulgaris*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02832063> (2022).
42. Espinoza-Monje, M.; Campos, J.; Alvarez Villamil, E.; Jerez, A.; Dentice Maidana, S.; Elean, M.; Salva, S.; Kitazawa, H.; Villena, J.; Garcia-Cancino, A. Characterization of Weissella viridescens UCO-SMC3 as a Potential Probiotic for the Skin: Its Beneficial Role in the Pathogenesis of Acne Vulgaris. *Microorganisms* **9**, 1486 (2021).
43. Kim, J.; Kim, H.; Jeon, S.; Jo, J.; Kim, Y.; Kim, H. Synergistic Antibacterial Effects of Probiotic Lactic Acid Bacteria with Curcuma longa Rhizome Extract as Synbiotic against Cutibacterium acnes. *Applied Sciences* **10**, 8955 (2020).
44. Peyravian, N., Deo, S., Daunert, S. & Jimenez, J. J. The Anti-Inflammatory Effects of Cannabidiol (CBD) on Acne. *J Inflamm Res* **15**, 2795–2801 (2022).
45. Jiang, Z.; Jin, S.; Fan, X.; Cao, K.; Liu, Y.; Wuang, X.; Ma, Y.; Xiang, L. Cannabidiol Inhibits Inflammation Induced by Cutibacterium acnes-Derived Extracellular Vesicles via Activation of CB2 Receptor in Keratinocytes. *J Inflamm Res* **15**, 4573–4583 (2022).