



Análise

# O Microbioma da Pele: Panorama Atual e Oportunidades futuras

Smythe

1,2 e Holly N. Wilkinson 1,2,\* Paisleigh

<sup>1</sup> Centro de Biomedicina, Hull York Medical School, Universidade de Hull, Hull HU6 7RX, Reino Unido Centro<sup>2</sup> de Pesquisa de Pele, Hull York Medical School, Universidade de York, York YO10 5DD, Reino Unido \*

Correspondência: hnwilkinson@hull.ac.uk

**Resumo:** Nossa pele é o maior órgão do corpo, servindo como uma barreira importante contra o ambiente extrínseco hostil. Além de prevenir a dessecação, danos químicos e hipotermia, essa barreira protege o corpo de patógenos invasores por meio de uma sofisticada resposta imune inata e consórcio coadaptado de microrganismos comensais, coletivamente denominados microbiota. Esses microrganismos habitam regiões biogeográficas distintas ditadas pela fisiologia da pele. Portanto, segue-se que perturbações na homeostase normal da pele, como ocorre com o envelhecimento, diabetes e doenças de pele, podem causar disbiose microbiana e aumentar o risco de infecção. Nesta revisão, discutimos conceitos emergentes na pesquisa do microbioma da pele, destacando ligações pertinentes entre o envelhecimento da pele, o microbioma e o reparo cutâneo. Além disso, abordamos lacunas no conhecimento atual e destacamos áreas-chave que requerem maior exploração. Avanços futuros neste campo podem revolucionar a maneira como tratamos a disbiose microbiana associada ao envelhecimento da pele e outras patologias.

**Palavras-chave:** microbioma; pele; envelhecimento; senescência; cicatrização de feridas; infecção; antimicrobianos; metagenômica; modelos de pele

**Citação:** Smythe, P.; Wilkinson, HN

O Microbioma da Pele: Atual

Paisagem e oportunidades futuras.

Português Int. J. Mol. Ciência. 2023 ,

24, 3950. [https://doi.org/10.3390/](https://doi.org/10.3390/ijms24043950)

ijms24043950

Editor acadêmico: Rustam I.

Aminov

Recebido: 13 de janeiro de 2023

Revisado: 11 de fevereiro de 2023

Aceito: 12 de fevereiro de 2023

Publicado: 16 de fevereiro de 2023

**Direitos autorais:** © 2023 dos autores.

Licenciado MDPI, Basileia, Suíça.

Este artigo é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos e

condições do Creative Commons

Licença de atribuição (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introdução

A pele é um órgão altamente dinâmico, composto por uma variedade de tipos de células e estruturas que trabalham juntas para preservar a barreira cutânea e combater desafios externos. As camadas principais são a epiderme e a derme, com o tecido adiposo subcutâneo subjacente fornecendo amortecimento e reservas de energia para o corpo [1]. A pele também abriga apêndices, como folículos capilares e glândulas, que estão envolvidos em muitas funções homeostáticas, da termorregulação ao reparo de feridas [2–4]. As glândulas sebáceas secretam lipídios não polares para evitar a perda de água [5], enquanto os peptídeos antimicrobianos (AMPs) excretados pelas glândulas sudoríparas limitam o crescimento de organismos patogênicos [6,7]. Embora a derme preserve a integridade estrutural da pele, a epiderme é a principal barreira de defesa que mantém contato direto com o ambiente extrínseco. Essa barreira compreende múltiplos componentes biológicos, estruturais e químicos cruciais para prevenir infecções internas. No entanto, perturbações na barreira cutânea, como ocorre com o envelhecimento da pele, patologia e lesão, podem causar disbiose microbiana e aumentar o risco de infecção [8–10]. Portanto, esta revisão resumirá o conhecimento existente sobre as interações dinâmicas entre a pele e seus micróbios residentes, destacando as principais disparidades e oportunidades futuras neste campo interessante.

## 2. A barreira da pele

A epiderme inclui múltiplas camadas heterogêneas, cada uma desempenhando uma função especializada para preservar a barreira da pele. A camada basal da epiderme contém queratinócitos com características semelhantes às células-tronco, que estão ligados a uma matriz especializada subjacente, a membrana basal [11]. Uma grande proporção dos queratinócitos basais permanece fixada à membrana basal, mas um subconjunto de células-filhas progride através das camadas epidérmicas por meio de mitose assimétrica [12]. Este mecanismo crucial permite a autorrenovação da

epiderme em um processo conhecido como diferenciação terminal [13]. Os queratinócitos-filhos entram primeiro no estrato espinhoso, formando uma camada de células poliédricas unidas por desmossomos, junções intracelulares que mediam a adesão célula-célula e reforçam a epiderme contra traumas físicos [14]. Acima do estrato espinhoso está o estrato granuloso, uma camada de queratinócitos achatados que formam grânulos de querato-hialina citoplasmáticos para reticular filamentos de queratina e criar a barreira impermeável à água [15]. Finalmente, os queratinócitos entram na camada externa da epiderme, o estrato córneo, onde liberam enzimas lisossômicas que degradam seus componentes intracelulares [16]. Isso resulta em células que são diferenciadas terminalmente, enucleadas e fortemente reticuladas para fortalecer a barreira da pele. Como o estrato córneo é constantemente eliminado e substituído a cada quatro semanas, o ciclo de estratificação é contínuo e deve ser rigorosamente controlado para evitar rupturas na superfície da pele [17,18].

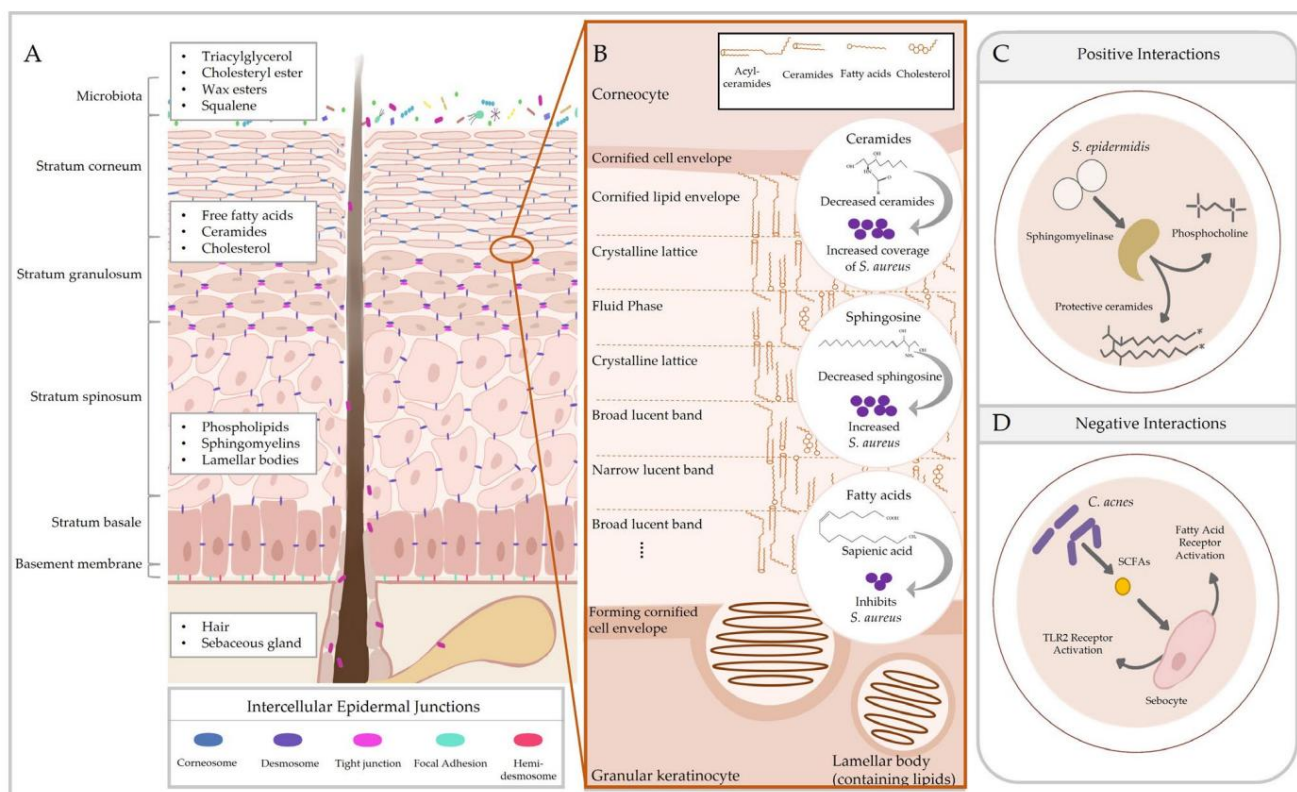
Como outras barreiras do corpo, a barreira cutânea consiste em componentes microbianos, imunológicos, químicos e físicos [19]. No entanto, diferentemente de outros epitélios, a pele exibe uma barreira de permeabilidade epidérmica que compreende o estrato córneo e um complexo de junções estreitas, proteínas de adesão e redes citoesqueléticas. Juntas, essas estruturas previnem a perda passiva de água do corpo e protegem contra agentes químicos e biológicos nocivos [20]. Isso é aparente em investigações da função epidérmica, onde deficiências em proteínas de barreira da pele resultam em formação inadequada de barreira, aumento da perda de água transepidérmica [21], redução da proliferação e diferenciação epidérmica [22,23] e distúrbios da barreira da pele [22,24]. Os corneócitos do estrato córneo são cimentados juntos por uma matriz lipídica tridimensional densamente compactada composta de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres [5,25]. Esta matriz é formada a partir do sebo produzido pelas glândulas sebáceas, mas também contém lipídios epidérmicos e AMPs liberados dos corpos lamelares dos queratinócitos no estrato granuloso [26]. A camada lipídica do estrato córneo protege a pele da dessecação, formando uma barreira impermeável e fornece um substrato para uma série de interações microbianas (resumidas na Figura 1). Em áreas particularmente espessas da pele, como o pé, há uma camada adicional entre o estrato granuloso e o estrato córneo, o estrato lúcido, que atua como outra barreira impenetrável à água [27].

A geração de ácidos graxos livres na superfície da pele cria um ambiente de pH baixo (pH 4–6) essencial para a homeostase da barreira [28]. Um pH ácido da pele é crucial para a atividade das enzimas epidérmicas necessárias para o processamento de lipídios e regulação das proteínas de coesão, preservando assim o estrato córneo e mantendo os níveis de hidratação [29,30]. O baixo pH da pele também conserva a microflora comensal da pele, que atua como uma defesa de primeira linha contra patógenos por meio da competição direta, influenciando a imunidade cutânea e apoiando a homeostase da barreira [31–34]. Uma variedade de subconjuntos de células imunes existe na pele, secretando uma infinidade de citocinas e quimiocinas para modular a resposta do hospedeiro [35]. De fato, a colonização da pele com bactérias comensais molda a imunidade por meio da ativação de receptores de reconhecimento de padrões, com a assinatura de ativação distinta ditando a fisiologia da pele. A ativação das vias de resposta imune por espécies estafilocócicas comensais fortalece a barreira imunológica para prevenir infecções patogênicas [33], enquanto os comensais também desencadeiam a ativação de receptores Toll-like (TLRs) para reforçar a imunidade e acelerar o reparo de feridas [36]. Além disso, a eliminação de certos receptores de reconhecimento de padrões, como o NOD2, causa disbiose microbiana e atraso na cicatrização de feridas [37], demonstrando ainda mais a importância da detecção imunológica eficaz na regulação da colonização microbiana cutânea.

Os queratinócitos também possuem importantes funções imunológicas inatas, expressando TLRs e outras proteínas imunomoduladoras (por exemplo, NOD2; [38]) que reconhecem substâncias patogênicas (padrões moleculares associados a patógenos; [39]). As vias de resposta imune são ativadas de maneira específica para TLRs, causando a liberação de citocinas, quimiocinas e AMPs para atrair células imunes circulantes. Além dos TLRs, os queratinócitos expressam constitutivamente certos AMPs, como HBD1, enquanto outros são induzidos em resposta a lesões e infecções [34,40,41]. Os lipídios do sebo contribuem de forma semelhante para a vigilância imunológica, pois muitos ácidos graxos livres regulam positivamente os AMPs e citocinas nas glândulas sebáceas [42–44] e exibem propriedades antibacterianas diretas [45]. Além disso, os locais ricos em glândulas sebáceas da pele abrigam ma

propriedades antibacterianas diretas [45]. Além disso, os locais ricos em glândulas sebáceas da pele abrigam níveis mais altos de AMPs (por exemplo, S100A7, DEF4B e LCN2), quimiocinas e genes de barreira do que os locais pobres em glândulas sebáceas [46]. Quimiocinas e genes de barreira imunológicos distintos de AMPs (por exemplo, topografts, locs, pqr, e sem, pqr, e sem) também podem desempenhar um papel na determinação da composição microbiana de diferentes áreas da pele.

a pele humana não é necessariamente a TLR2 e eleva a expressão alelopática de TLR3a iniciar [36]. Enquanto a ativação de TLR2 eleva a expressão de proteínas de junção estreita humana [40]. Como os TLRs são ativados por sinais moleculares da barreira da pele, essas descobertas indicam que os micróbios residentes podem ser vistos por células moleculares intermediárias dessas descobertas indicando que os micróbios residentes podem ser essenciais para a manutenção e reparo da barreira. Esta é certamente uma das outras funções dos outros receptores xenobióticos: por exemplo, por exemplo, quando o receptor de hidróxido de arilino exibe uma barreira cutânea e repurificação e ação mais sensíveis à oxidação e redução. Além disso, a colonização do sistema imunológico com a comunidade da pele humana reduz a perda de permeabilidade e a água e a menor expressão de genes de barreira em camadas profundas glicotóxicos [48]. Além disso, nos humanos, as perturbações da barreira cutânea (por exemplo, na dermatite atópica) estão associadas a uma menor abundância de comunidades protetoras da pele e, portanto, a perturbações na expressão de TLR [47]. Apesar desses estudos pertinentes elucidarem os principais papéis do padrão reconhecimento de padrões na homeostase da pele, a paisagem vastamente diversa da relação hospedeiro-micróbio receptores de liberação na homeostase da pele, a paisagem vastamente diversa de interações hospedeiro-micróbio permanece em grande parte inexporada devido à complexidade dessas interações e aos desafios associados à pesquisa do microbioma (discutido na Seção 8).



**Figura 1.** Os lipídios cutâneos preservam a barreira de permeabilidade epidérmica e influenciam o hospedeiro-micróbio interações. A epiderme consiste em múltiplas camadas de queratinócitos fenotipicamente distintos que contribuem para a estratificação. **(A)** Os queratinócitos em cada camada exibem diferentes estruturas de adesão responsáveis pela manutenção da integridade da pele. Os lipídios epidérmicos são observados nas camadas de diferentes profundidade da pele. Os lipídios sebáceos são observados nas glândulas sebáceas. **(B)** Estrutura molecular dos *Staphylococcus aureus* e *Cutibacterium acnes* e seus lipídios solúveis. **(C)** Estrutura molecular dos principais lipídios do estrato córneo e seus efeitos na pele. **(D)** Arranjo molecular dos principais lipídios do estrato córneo e seus efeitos na pele. **(E)** A homeostase da barreira por exemplo, a síntese de lipídios e a produção de ceramídeos. **(F)** Em condições patológicas, essas interações podem afetar negativamente a pele e a fisiologia da pele. **(G)** Em condições patológicas, essas interações podem afetar negativamente a pele e a fisiologia (por exemplo, *Cutibacterium acnes* aumentando a inflamação [56]).

### 3. Topografia da pele e o microbioma

A manutenção da barreira cutânea é claramente crítica para prevenir infecções patogênicas, com a microbiologia tradicional da pele focando na prevenção e tratamento de infecções por patógenos bem conhecidos por esse mesmo motivo [57]. No entanto, o advento da pesquisa do microbioma intestinal agora mudou nosso foco para a compreensão das interações dinâmicas que ocorrem entre a pele e sua comunidade amplamente simbiótica de habitantes bacterianos, fúngicos, virais e arqueanos, coletivamente considerados a microbiota [58]. Nossa pele fica atrás apenas do intestino em termos de densidade bacteriana, com uma densidade aproximada de 10<sup>4</sup> a 10<sup>6</sup> bactérias por centímetro quadrado e mais de 200 gêneros caracterizados [59]. A pele abriga 18 filos, com 4 dominantes: Actinobacteria (51,8%), Firmicutes (24,4%), Proteobacteria (16,5%) e Bacteroidetes (6,3%) [60]. Embora a pesquisa sobre o microbioma da pele ainda esteja em sua infância, especialmente em comparação com a do intestino, estudos pertinentes identificaram papéis-chave para a microbiota da pele na manutenção da homeostase. Isso inclui fornecer nutrientes ( síntese de vitaminas e aminoácidos [61,62]), inibir o crescimento patogênico [63,64], preparar nosso sistema imunológico para diferenciar entre comensais e patógenos [65,66] e regular a diferenciação epidérmica [67]. Uma grande proporção do microbioma consiste em micróbios residentes que são geralmente estáveis, mas há uma porcentagem menor de micróbios transitórios que podem colonizar nichos oportunisticamente quando a pele está comprometida [10]. Semelhante ao intestino [68,69], a pele abriga comunidades microbianas que habitam regiões espacialmente distintas ditadas pela topografia cutânea (resumidas na Figura 2; [70,71]) e, embora a composição microbiana específica do local seja amplamente conservada, ela pode ser afetada por uma série de outros atributos individuais, como idade, etnia, genética, clima e cuidados com a pele [71–76]. As doenças de pele também podem alterar o microbioma e frequentemente se apresentam de maneira específica do local [10], indicando que a exploração da habitação microbiana de nichos ecológicos pode fornecer uma visão significativa de uma série de patologias da pele.

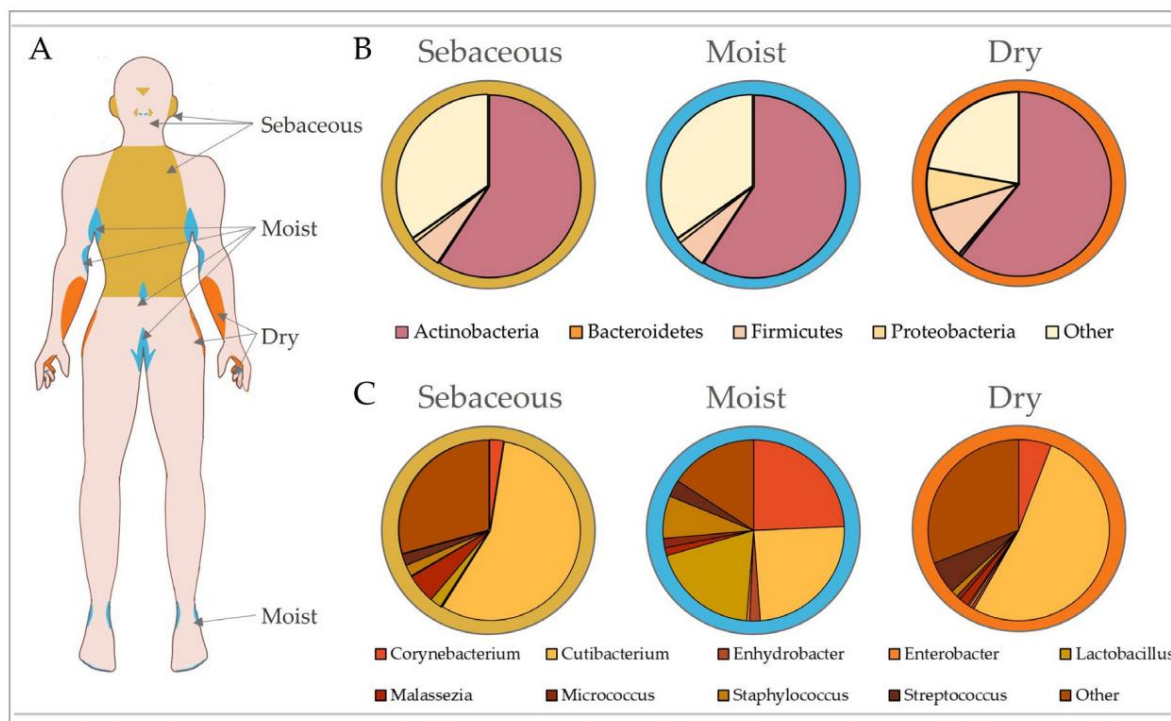
A biogeografia variada da pele fornece uma oportunidade sem precedentes para explorar como os nichos biológicos afetam a composição microbiana. Enquanto o intestino é rico em micro e macronutrientes que promovem o crescimento de bactérias benéficas [77], a pele é um ambiente hostil com recursos limitados disponíveis. Assim, a microbiota da pele é especializada para utilizar o meio químico do estrato córneo, glândulas sudoríparas e sebáceas. Portanto, não é surpreendente que certas bactérias prosperem em diferentes regiões da pele, onde há níveis variados de exposição à radiação ultravioleta (RUV), temperatura, umidade, conteúdo de sebo, disponibilidade de oxigênio e pH [78]. O microbioma da pele mostra a maior conservação em níveis taxonômicos mais altos [56], e embora as comunidades bacterianas se agrupem por tipo de pele (sebáceas, locais secos e úmidos), os fungos tendem a segregar apenas por região do corpo [79].

As seguintes publicações seminais revelam a distribuição topográfica e temporal da microbiota da pele, mas uma grande desvantagem desses estudos é que eles fornecem baixa resolução taxonômica, raramente classificando micróbios além do nível de gênero. Isso é importante, dado que a pele abriga uma infinidade de espécies microbianas com ampla representação filogenética [80,81]. Cepas individuais de bactérias também mostram associações diferenciais com a saúde e patologia da pele, um exemplo principal sendo espécies dentro do gênero *Staphylococcus* [82–84]. Consequentemente, estudos futuros devem mudar seu foco para a compreensão da diversidade temporoespacial em nível de cepa da pele.

Locais sebáceos (oleosos) (por exemplo, tronco, costas e rosto) são altamente ácidos devido à abundância de ácidos graxos livres [28]. Essas regiões são predominantemente habitadas por bactérias que podem utilizar sebo metabolicamente e tolerar pH baixo, como *Cutibacterium* (anteriormente *Propionibacterium* [60]). Como *Cutibacterium* spp. requer condições de crescimento anaeróbico, elas são encontradas nas unidades pilosebáceas de áreas ricas em sebo, onde produzem lipases para converter triglicerídeos de sebo em ácidos graxos de cadeia curta, incluindo ácido propiônico [85]. Isso é ainda mais apoiado pelo fato de que os níveis de sebo facial se correlacionam diretamente com a prevalência de *Cutibacterium* [86]. *Staphylococcus* é o segundo gênero mais predominante no microbioma da pele sebácea. Os estafilococos, como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermis*, são tolerantes ao pH ácido encontrado na pele oleosa e produzem lipases para utilizar o substrato rico em lipídios desses locais [32,87,88]. Curiosamente, o sulco retr



Locais úmidos (por exemplo, fessas entre substratos úmidos e folhas apodrecidas) são ricos com uma maior temperatura e umidade e, assim, uma riqueza de colônias pilosas e glândulas [90]. A umidade favorece uma riqueza de muitas espécies de mofos, fungos, bactérias e dipteros e em alguns, permitindo o crescimento de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* [60]. *Corynebacterias* são organismos colonizando ambientes quentes e colonizadores de ambientes quentes e úmidos [91], enquanto os *estafilococos* halotolerantes estão em alta densidade em locais úmidos e frios e em locais secos, como as glândulas sudoríparas [92]. Embora a microbiota da pele única permaneça relativamente estável, mudando na diversidade de ordem que podem ser observadas entre indivíduos [93,94]. Em contraste, locais secos (por exemplo, palma hipotênica e antebraço volar) têm alta diversidade microbiana e baixa estabilidade temporal [60,70,94]. Curiosamente, diferentes estudos mostram variabilidade nas bactérias dominantes relacionadas na pele seca, que podem ser influenciadas pela biomassa bacteriana e estabilidade temporal. Por exemplo, Flavobacteriales e γ-Proteobacteria foram dominantes em Grice et al. [60], mas Cutibacterium apresentou o maior maior contribuição para locais secos em Oh et al. [70].

[illegible]

em [96]). Métodos baseados em cultura identificaram inicialmente *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Debaromyces*, *Cryptococcus* e *Candida* como flora cutânea comensal [97–99]. Essas descobertas foram estendidas usando sequenciamento de amplicon para revelar variação específica do local em comunidades fúngicas, onde há uma predominância geral de *Malassezia*. Além disso, o microbioma do pé é muito mais diverso do que o de outros locais do corpo e inclui *Malassezia*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* e *Epicoccum* [79]. Investigações adicionais são necessárias para caracterizar completamente a residência fúngica na pele e fornecer insights sobre as interações entre comunidades fúngicas, bacterianas e hospedeiras.

#### 4. O microbioma da pele ao longo do curso de vida

Compreender a fisiologia normal da pele e as interações microbianas permite uma maior apreciação dos mecanismos homeostáticos, mas também fornece insights sobre como as perturbações na função cutânea normal estão associadas à doença. De fato, a topografia da pele, a função e a composição microbiana não são apenas ditadas pelo local do corpo, mas podem ser influenciadas por uma série de fatores endógenos (por exemplo, genética, idade e gênero) e ambientais (por exemplo, estilo de vida, clima, poluição do ar e uso de cosméticos) [78,100,101]. A alta complexidade e variabilidade inerentes do microbioma da pele tornam desafiador delinear seu papel em processos fisiológicos específicos [102]. Apesar disso, vários estudos pertinentes lançaram luz sobre como a microbiota da pele muda ao longo do curso da vida [103–105] e como as perturbações na composição microbiana estão associadas à doença de pele e ao envelhecimento [106–108].

Embora se pense que o primeiro contato microbiano começa no útero [109], a colonização microbiana se expande rapidamente no nascimento com a exposição ao ambiente atmosférico [110]. A colonização microbiana inicial é limitada a um conjunto particular de táxons bacterianos do canal do parto, mas é ditada pela via de parto, pois os bebês nascidos por cesariana exibem perfis de microbioma que imitam mais de perto a pele da mãe (dominada por *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Cutibacterium*) do que a vagina (dominada por *Lactobacillus* e *Prevotella* [111]). O modo de parto também afeta a abundância relativa de espécies fúngicas específicas, com partos vaginais resultando em níveis mais altos de *Candida albicans* [112]. No entanto, por volta das seis semanas de idade, a composição microbiana não pode ser distinguida pela via de parto [113]. Além disso, o microbioma vaginal muda ao longo da gestação, com mães grávidas apresentando menor diversidade bacteriana e maior contribuição de *Lactobacillus* em comparação com mulheres não grávidas [114,115] e mulheres no pós-parto [116].

A colonização microbiana inicial da pele é responsável por moldar a transição sucessional do ecossistema microbiano para a idade adulta. Este primeiro contato, juntamente com mecanismos pré-programados, é crucial para o desenvolvimento da imunidade infantil [117], que desenvolve preferencialmente tolerância aos comensais da pele [66,118]. Foi postulado que a interrupção da transferência microbiana nativa, como observado na cesárea, aumenta o risco de diabetes tipo 1 devido às ligações entre a microbiota e o sistema imunológico [119]. No entanto, as meta-análises que avaliam esses riscos encontraram resultados mistos [120,121]. Por outro lado, a interrupção da microbiota durante a gravidez (por exemplo, com o uso de antibióticos) pode contribuir para o risco de doenças na prole. Isso é certamente verdade in vivo, pois a vancomicina administrada a fêmeas grávidas altera significativamente a composição microbiana intestinal e aumenta a gravidade da asma em filhotes murinos [122,123]. Assim, uma apreciação do desenvolvimento do microbioma no início da vida fornece uma visão sobre as associações entre disbiose microbiana e patologia, propondo que a microbiota da pele pode ser aproveitada para melhorar a saúde.

A microbiota dos recém-nascidos é indiferenciada em diferentes regiões do corpo [111,113], mas mudanças específicas do local começam a ocorrer dentro de três meses de idade, com a diversidade microbiana se estabilizando ao longo do primeiro ano de vida [113,124]. A diversidade do microbioma da pele continua a se adaptar ao longo da infância [125] e adolescência [126] e é moldada pela mudança do microambiente de diferentes locais da pele durante a maturação sexual [127]. Por exemplo, tanto *Cutibacterium acnes* quanto *S. epidermidis* aumentam de maneira específica do local após a maturidade sexual em machos e fêmeas, enquanto o *C. acnes* lipofílico e o *Malassezia restricta* se correlacionam positivamente com maiores concentrações de certos hormônios sexuais em crianças do sexo feminino (estrone, 17 $\beta$ -estradiol e testosterona [127]). Essas alterações são provavelmente influenciadas pelos efeitos

de hormônios na pele, como andrógenos, aumentando a atividade das glândulas sebáceas [128]. Além disso, prevê-se que certas estirpes de *C. acnes* produzam porfirina excessiva, o que pode causar inflamação da pele e contribuir para o desenvolvimento da acne vulgar [129]. Estas descobertas podem talvez lançar luz sobre o motivo pelo qual certas patologias cutâneas ligadas ao microbioma são dependentes do estágio de vida.

Em adultos, a microbiota da pele permanece relativamente estável, mas, como discutido anteriormente, é altamente ditada pela topografia da pele [94]. Foi até mesmo sugerido que a estabilidade observada do microbioma da pele adulta poderia ser usada para prever a idade cronológica de um indivíduo em quatro anos [130]. A pele adulta exibe níveis mais altos de *Cutibacterium* e *Corynebacterium*, enquanto crianças pequenas mostram uma dominância de *Gammaproteobacteria* e *Streptococcaceae* em vários locais [131]. Essas mudanças na composição microbiana coincidem com mudanças físicas na pele, pois a pele de bebês é mais fina, mais alcalina e tem uma taxa de renovação celular mais alta em comparação com a de adultos [132–134]. Portanto, não é surpreendente que a pele naturalmente envelhecida, apresentando muitas modificações fisiológicas e estruturais, exiba alterações composicionais drásticas no microbioma da pele [76,104,105,134].

## 5. Envelhecimento da pele e o microbioma

A pele é única em comparação com outros órgãos, pois o envelhecimento da pele é ditado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Locais do corpo protegidos pelo sol, como as nádegas, passam em grande parte por processos de envelhecimento intrínsecos influenciados por alterações genéticas, metabólicas e hormonais (por exemplo, redução no 17  $\beta$ -estradiol; [135]). A pele envelhecida intrinsecamente é caracterizada pela redução da função das glândulas sebáceas, diminuição do fluxo sanguíneo e degradação das matrizes extracelulares fibrosas e colágenas (ECMs), levando à atrofia, redução do conteúdo lipídico, xerose e linhas finas [136,137]. Em contraste, o envelhecimento extrínseco é desencadeado por fatores ambientais, mas é predominantemente ditado pela exposição à UVR [138]. Portanto, a pele envelhecida extrinsecamente é comumente encontrada em locais do corpo expostos ao sol, como o rosto e as mãos, e é retratada por telangiectasia, hiperpigmentação, rugas profundas e aparência de couro [139]. A pele envelhecida intrínseca e extrinsecamente tem um pH mais alto, menos hidratação e expressão reduzida de proteínas de junção estreita em comparação com a pele de um adulto jovem, mas, ao contrário do envelhecimento intrínseco, o fotoenvelhecimento causa proliferação elevada e. Certos constituintes da pele que são alterados com a idade (por exemplo, lipídios) também estão ligados à vigilância microbiana e à homeostase da barreira cutânea [42,141]; portanto, não é surpreendente que a pele envelhecida apresente disbiose acentuada na composição microbiana (resumida na Figura 3).

O envelhecimento intrínseco e extrínseco desencadeiam alterações estruturais e funcionais diferenciais na pele, mas ambos os processos causam mudanças semelhantes relacionadas à idade na riqueza de espécies em comparação com a pele de adultos jovens [106]. Como o envelhecimento intrínseco sustenta ambos os tipos de envelhecimento, esses resultados sugerem que a diversidade microbiana é altamente ditada por mecanismos de envelhecimento intrínseco. Isso foi corroborado em outros estudos em mulheres, com a diversidade microbiana dentro da amostra de pele envelhecida sendo significativamente maior do que na pele de adultos jovens e mais significativa em locais protegidos do sol [9,104,108,141]. A abundância geral de bactérias aumenta com a idade, mas isso não é diretamente proporcional, pois certas bactérias se tornam mais dominantes (por exemplo, *Corynebacterium*) enquanto outras diminuem em número (por exemplo, *Cutibacterium* e *Lactobacillus* [9,104,108,141]) de maneira independente do local. Certos gêneros também são alterados pelo local do corpo, como maior abundância de *Streptococcus* e menor abundância de *Staphylococcus* nas nádegas [9]. As mudanças no microbioma relacionadas à idade incluem redução de *M. restricted* e maior abundância de outras espécies de fungos nas bochechas [104].

Vários estudos realizaram análises correlacionais para tentar vincular as alterações associadas à idade no microbioma da pele às mudanças estruturais e fisiológicas que ocorrem com o envelhecimento intrínseco e extrínseco da pele [9,86,104,141]. De fato, Howard et al. [9] demonstraram que o envelhecimento diminui a área da glândula sebácea facial e aumenta o número de ceramidas, lipídios e fatores hidratantes naturais, que se correlacionam positiva e negativamente com gêneros bacterianos específicos. Além disso, Kim et al. [104] revelaram que as vias metabólicas dominantes das bactérias da pele envelhecida estavam ligadas à degradação de ácidos graxos, biossíntese de antibióticos e motilidade bacteriana. No entanto, é difícil vincular diretamente as



correlações observadas entre disbiose microbiana e envelhecimento da pele sem empreender correlações entre disbiose microbiana e envelhecimento da pele sem empreender investigações mecanicistas. Muitos desses estudos são simultaneamente limitados por investigações utilitárias. Muitos desses estudos são simultaneamente limitados pela utilização de listagem de pequenas coortes, um gênero e um grupo étnico, dificultando a generalização de pequenas coortes, um gênero e um grupo étnico, dificultando a generalização dos resultados. descobertas. Além disso, esses estudos muitas vezes não identificam micróbios além do nível de gênero, mas é sabido que estirpes individuais de bactérias estão associadas a patologias cutâneas associadas à idade [82–84,142].

[82–84,142]. Investigações futuras devem, portanto, ter como objetivo caracterizar as alterações no microbioma relacionadas com a idade, utilizando técnicas mais sofisticadas, coortes de estudo apropriadas e seleção de coortes de pele.

cortes e seleção de locais da pele que permitam delimitações entre envelhecimento intrínseco e extrínseco.

no. Um punhado de investigações pertinentes começou a elucidar como as alterações relacionadas com a idade nas bactérias podem afetar a aptidão do hospedeiro; foi sugerido que a dominância específica da idade

As interações em bactérias podem afetar a aptidão do hospedeiro; foi sugerido que os micróbios dominantes específicos da idade podem influenciar a imunidade e a inflamação [108,113]. Não podem regular o processo intrínseco de envelhecimento (revisado em [144]).

processo de envelhecimento téxico (revisado em [144]). Notavelmente, a prevenção de declínio relacionado a idade na compartimentalização limita a disbiose microbiana e prolonga a vida útil [145]. Na pele,

a compactimentalização intestinal limita a disbiose microbiana e prolonga a vida útil [145]. Nas mudanças relacionadas à idade na estrutura da comunidade microbiana podem levar a colonização patogênica,

patogênicas, contribuindo para muitos dos efeitos deletérios descritos acima. Na verdade, *Cutibacterium*, que é reduzido na pele envelhecida, produz ácidos graxos livres e antimicrobianos lipopeptídicos para

suprimir o crescimento de *S. aureus* resistente à metilina e *Streptococcus* do grupo A [146,147].

Outras bactérias comensais, como *Bacillus* e *Staphylococcus* coagulase negativa, também podem

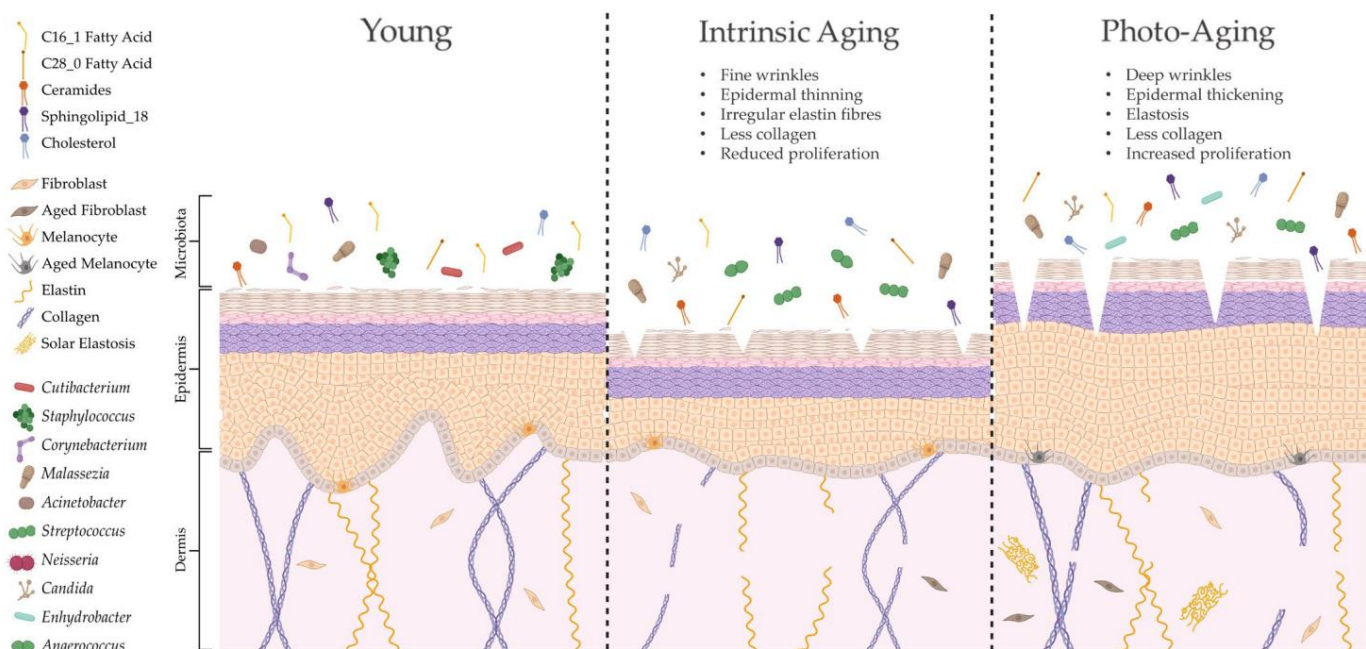
produzir antimicrobianos e induzir a resposta imune inata da pele para prevenir patógenos. [148,149].

Na verdade, no entanto, nosso conhecimento sobre mudanças relacionadas à idade na taxa de crescimento microbiana contribui para o crescimento patogênico [133,141,148]. No entanto, essa relação entre as

mudanças relacionadas à idade na função permanece enigmática, dificultando a extrapolação da função associada a taxonomia microbiana.

A taxa de crescimento microbiana permanece enigmática, dificultando a extrapolação das consequências

consequências funcionais para a pele.



**Figura 3.** O envelhecimento altera a estrutura da pele, a função e a colonização microbiana. Envelhecimento intrínseco e fotoenvelhecimento causam alterações diferenciais na arquitetura e fisiologia cutâneas, resultando em fotoenvelhecimento e alterações diferenciais na arquitetura e fisiologia cutâneas, resultando em mudanças marcantes na composição microbiana [86,106]. Na verdade, esse microbioma cutâneo alterado pode ser moldado por modificações específicas na composição lipídica [9], o que poderia contribuir ainda mais para a idade patológica relacionada. Criado com biorender.com (acessado em 11 de janeiro de 2023).

## 6. Envelhecimento celular e disbiose microbiana

A senescência celular (envelhecimento celular) é uma área de pesquisa que está ganhando força considerável por seu papel no envelhecimento intrínseco da pele e potencial para direcionamento terapêutico [149]. A senescência é um mecanismo pelo qual as células sofrem cessação transitória ou permanente de capacidade proliferativa em resposta a estressores intrínsecos e/ou extrínsecos ligados ao envelhecimento



processo, como danos ao DNA, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inflamação e encurtamento do telômero [150]. As células senescentes permanecem viáveis, mas apresentam alterações metabólicas e genéticas significativas em comparação com suas contrapartes não senescentes, incluindo a reorganização da cromatina [151], aumento da atividade lisossomal [152,153] e ativação de uma resposta a danos ao DNA [154]. O dogma central é que a senescência evoluiu para suprimir tumores em organismos jovens, prevenindo o crescimento neoplásico [155]. No entanto, as células senescentes acumulam-se com o aumento da idade fisiológica, contribuindo para uma série de doenças relacionadas com a idade em virtude das suas perturbações funcionais e secretoma único (ou fenótipo secretor associado à senescência, SASP [156]. O SASP inclui uma série de produtos celulares secretados (por exemplo, fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas, proteases e lípidos [156–158]) que alteram o microambiente do tecido de uma forma dependente do contexto. Por exemplo, em feridas, um SASP transitório mediado por PDGF-AA permite a deposição eficaz de ECMs durante a reparação da pele [159], enquanto um SASP crônico governado por CXCR2 atrasa a cura na diabetes [160].

Sabe-se que os genes SASP são regulados positivamente no nível transcricional por NF- $\kappa$ B e C/EBP  $\beta$ , mas outras vias também estão envolvidas (por exemplo, mTOR) [161,162]. Além disso, o SASP pode induzir a senescência de forma parácrina, exacerbando assim a destruição do tecido e os fenótipos de envelhecimento [163–165].

A pele envelhecida é caracterizada por altos níveis de senescência na epiderme, derme, apêndices cutâneos e tecido subcutâneo [166–169]. Os fibroblastos dérmicos da pele intrinsecamente envelhecida também produzem um secretoma incluindo fatores SASP canônicos (por exemplo, IL-1 $\beta$ , MIF e PAI-2 [156]) e proteínas que podem ser exclusivas do envelhecimento da pele [170]. O acúmulo de células senescentes em tecidos envelhecidos é parcialmente impulsionado pelo declínio relacionado à idade nos sistemas imunológicos inato e adaptativo, que são necessários para limpar efetivamente as células senescentes [171]. Além disso, as células senescentes são capazes de escapar da depuração imunológica expressando antígenos para inibir a ativação das células assassinas naturais e evitar o reconhecimento das células T [172,173]. Mais recentemente, foi até sugerido que os fibroblastos senescentes podem escapar da detecção imunológica secretando lisofosfolípidios específicos [158]. Tecidos com altos níveis de senescência apresentam funcionalidade reduzida, aumento da inflamação e degradação da MEC, devido em parte à produção excessiva de metaloproteínases de matriz (MMPs) [174–176]. A fragmentação dos componentes da MEC, como colágeno e elastina, é claramente aparente na derme envelhecida exibindo altos níveis de senescência e MMPs [177–179]. Vários autores demonstraram que a atividade da catalase é reduzida na pele intrínseca e fotoenvelhecida, levando ao estresse oxidativo elevado, expressão de MMP1 e fragmentação do colágeno [180,181]. Essa fragmentação do colágeno estimula até mesmo a produção de MMP1 em fibroblastos cultivados in vitro [181] para causar mais degradação da MEC.

Embora poucas ligações diretas tenham sido feitas entre o acúmulo de células senescentes e as características físicas do envelhecimento da pele, está estabelecido que os fibroblastos senescentes causam sinais característicos do envelhecimento da pele, como espessura epidérmica reduzida e formação de barreira prejudicada in vitro [182] e em modelos equivalentes de pele 3D [183,184]. Sabemos muito menos sobre o papel da senescência epidérmica no envelhecimento da pele, com a maioria dos estudos nesta área se concentrando nos efeitos da exposição UV na indução da senescência em queratinócitos e fibroblastos [185–187].

Curiosamente, a senescência epidérmica eleva a permeabilidade da barreira da pele [188], o que pode ser instigado pela ruptura de junções estreitas [189,190], perda de proteínas estruturais [191] e aquaporinas [192] e diminuição da produção das enzimas responsáveis pela síntese de esfingolípídeos [193]. Na epiderme, os melanócitos são o principal tipo de célula que expressa o marcador canônico de senescência, p16<sup>ink4a</sup>, durante o envelhecimento da pele [166,194] e contribuem para a atrofia da pele em equivalentes de pele 3D por meio de um SASP governado por CXCR3 [164].

De fato, esses estudos revelam que a senescência causa defeitos na barreira da pele, o que pode afetar a disbiose microbiana durante o envelhecimento da pele.

Embora as alterações do microbioma na pele se correlacionem com alterações associadas à idade na fisiologia cutânea [9,104], as ligações funcionais entre a microbiota da pele e o envelhecimento celular ainda precisam ser investigadas. A maioria dos estudos pertinentes que ligam a microbiota à senescência celular envolvem o intestino, demonstrando que a disbiose microbiana aumenta a senescência e contribui para estados de doença relacionados à idade [195,196]. Além disso, a ablação de células senescentes

células que usam drogas direcionadas à senescência (senolíticos) alteram a composição microbiana intestinal e melhoram a patologia do envelhecimento em camundongos [197,198], enquanto um microbioma intestinal saudável está diretamente ligado ao envelhecimento saudável em humanos [199]. Notavelmente, *Cutibacterium* spp. comensais, que são esgotados na pele envelhecida, produzem antioxidantes capazes de proteger a pele contra o envelhecimento celular [200], enquanto genotoxinas produzidas por bactérias patogênicas induzem prontamente a senescência em células T [201]. Coletivamente, essas descobertas sugerem uma importante ligação terapêutica entre o microbioma, a senescência celular e a patologia relacionada à idade que pode se estender à pele. Investigações futuras devem, portanto, começar a explorar essa área, talvez identificando os condutores microbianos das mudanças relacionadas à idade na pele usando caracterização metagenômica longitudinal, seguida por avaliação mecanicista do papel dessas bactérias “relacionadas à idade” na barreira da pele e na matriz dérmica. Além disso, estudos devem ser realizados para explorar como a manipulação da senescência (por exemplo, usando modelos de envelhecimento murino e senolíticos) pode alterar o microbioma da pele e afetar a função da pele. Isso também terá implicações importantes para a integridade da pele e reparo de feridas.

## 7. Patologia de Feridas, Envelhecimento e Infecção

As violações da barreira cutânea expõem o tecido subcutâneo à colonização microbiana. Em indivíduos jovens e saudáveis, o fechamento dessa barreira ocorre rapidamente por meio de uma série orquestrada de eventos celulares [202]. No entanto, no envelhecimento e patologias relacionadas, o reparo da pele é severamente atrasado [203], aumentando o risco de infecção e o desenvolvimento de feridas crônicas que não cicatrizam [204–206]. As feridas crônicas são um grande fardo socioeconômico, custando bilhões aos provedores de saúde do Reino Unido e dos EUA para tratar anualmente [207,208]; portanto, há uma necessidade urgente não atendida de elucidar completamente os fatores que contribuem para a cicatrização tardia da pele relacionada à idade para desenvolver terapias novas e eficazes. Na cicatrização normal, uma senescência transitória de curto prazo é necessária para permitir a deposição eficaz de novo tecido conjuntivo [159] e prevenir fibrose excessiva [209]. No entanto, em feridas de cicatrização ruim, há altos níveis de infecção e inflamação que prolongam a senescência e promovem a degradação do tecido [160,210–212]. Além disso, demonstramos que a senescência em feridas diabéticas está diretamente ligada ao resultado da cicatrização, uma vez que a ablação da senescência acelera significativamente o reparo de feridas em camundongos [160], enquanto outros mostram que os níveis de senescência podem prever a cicatrização em feridas crônicas humanas [212].

A pele envelhecida é mais suscetível à infecção, em parte porque o sistema imunológico se torna senescente [213]. A composição microbiana alterada também pode aumentar o risco de infecção após lesão, devido ao maior número de patobiontes [82,214] e menores níveis de comensais conhecidos por proteger contra patógenos modulando a imunidade do hospedeiro e inibindo os mecanismos de virulência bacteriana [33,146,215]. Isso se estende a pacientes idosos com diabetes que apresentam alto risco de desenvolver úlceras diabéticas nos pés. Esses pacientes apresentam expressão reduzida de AMPs, como RNase 7 [216], e uma abundância de cepas virulentas de *S. aureus* em seus pés, ambas as quais podem aumentar independentemente o risco de infecção [217]. Curiosamente, o estresse oxidativo (um indutor-chave da senescência) pode promover adicionalmente a disbiose microbiana no envelhecimento e no diabetes [218].

A infecção de ferida recalcitrante é um fator-chave para a má cicatrização em idosos, que é exacerbada por altos níveis de resistência antimicrobiana (RAM) e pela presença de biofilmes bacterianos [219–222]. A insuficiência vascular é outro fator importante ligado à infecção em feridas crônicas, diminuindo o influxo de células imunes e reduzindo a eficácia dos antibióticos sistêmicos [223]. Além disso, vasculopatia e neuropatia mascaram sinais característicos de infecção, como dor e eritema, dificultando o diagnóstico da infecção em um estágio de intervenção precoce [224]. Apesar desses riscos, nenhum estudo até o momento correlacionou alterações no microbioma da pele com vasculopatia ou neuropatia.

Na cicatrização normal, as interações entre bactérias comensais (por exemplo, *S. epidermidis*) e a imunidade do hospedeiro são necessárias para mediar o reparo eficaz [225], mas a resposta prejudicada do hospedeiro leva à disbiose microbiana e à cicatrização retardada em camundongos [226]. Muitos relatórios mediram a composição microbiana de feridas crônicas [227,228] e correlacionaram a composição microbiana ao resultado da cicatrização [82,229–232]. No entanto, essas investigações raramente avaliam mecanicamente

demonstram as ligações funcionais entre a disbiose microbiana e a cicatrização. Devido à barreira cutânea comprometida, as feridas apresentam uma maior contribuição de patógenos oportunistas, como *S. aureus*, e menores quantidades de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* comensais, do que a pele intacta [82,231,232]. Feridas crônicas que não cicatrizam também apresentam super-representação de anaeróbios facultativos, como *Enterobacter* e *Proteus*, em comparação com feridas que cicatrizam em seis meses [232]. Além disso, as observações recentes de que cepas específicas de *S. aureus* estão associadas a resultados de cicatrização precários [82] e infecção [83], enquanto outras reforçam a resposta do hospedeiro e a regeneração da pele [233,234], destacam a necessidade de perfis em nível de subespécie para elucidar os fatores microbianos da cicatrização precária em idosos.

## 8. Desafios na Pesquisa do Microbioma da Pele

### 8.1. Identificação Microbiana

A pesquisa microbiana tradicional se concentra em entender as interações entre o hospedeiro e organismos patogênicos individuais isoladamente. No entanto, a evidência emergente de que o microbioma desempenha papéis importantes na saúde e na doença criou a necessidade de (1) identificar com precisão os micróbios que habitam nichos biológicos e (2) permitir o perfil coletivo de comunidades microbianas nativas [235]. No entanto, desenvolver técnicas de identificação que possam cobrir adequadamente a amplitude e a profundidade de nossos ecossistemas microbianos é um grande desafio na pesquisa do microbioma. Tradicionalmente, as comunidades microbianas têm sido exploradas principalmente usando métodos baseados em cultura, que selecionam espécies capazes de crescer em condições artificiais de laboratório e sub-representam muito a diversidade do ambiente microbiano nativo [236,237]. De fato, ensaios baseados em cultura podem subestimar a biocarga de úlceras do pé diabético em até 26 espécies bacterianas e não conseguem identificar *S. aureus* em mais de 50% das amostras [238]. Várias técnicas 16S também foram consideradas vantajosas em relação aos protocolos baseados em cultura para análise de zaragatoas e biópsias de feridas, identificando cerca de 50% mais espécies bacterianas, incluindo anaeróbios obrigatórios e facultativos [238]. Apesar da baixa resolução fornecida pelas práticas baseadas em cultura, elas ainda são necessárias para permitir a exploração completa das interações hospedeiro-bactéria, e sua combinação com abordagens de nível de sistema, como tecnologias ômicas [239] e modelagem computacional [240,241], pode fornecer insights cruciais sobre a diversidade e função microbiana.

Há mais de trinta anos, Woese e Fox [242] foram pioneiros na criação de perfis comunitários não baseados em cultura para contornar alguns dos desafios associados às técnicas tradicionais de cultura. Eles demonstraram que a amplificação direcionada de genes de RNA ribossômico 16S (rRNA) altamente conservados poderia ser utilizada para identificação taxonômica porque incluem regiões hipervariáveis que podem ser usadas para classificar bactérias com base na homologia de sequência [243]. A abordagem de sequenciamento 16S rRNA continua sendo o método mais amplamente utilizado em pesquisas de microbioma até o momento, mas não está isenta de desvantagens. Vieses podem ser introduzidos pelos métodos de amplificação de PCR e plataformas de sequenciamento usadas, resultando em estimativas imprecisas da diversidade microbiana [244–246]. Além disso, o sequenciamento 16S rRNA fornece resolução limitada, sendo raramente capaz de classificar bactérias além do nível de gênero. Esta é uma consideração importante para a pesquisa da pele, pois bactérias dentro do mesmo gênero podem estimular efeitos diferenciais no hospedeiro. Por exemplo, pacientes com dermatite atópica com predominância de *S. aureus* apresentam doença mais grave do que aqueles com alta prevalência de *S. epidermidis*, enquanto a progressão da doença pode ser ligada a uma cepa dominante de *S. aureus* sozinha.

As primeiras tecnologias de sequenciamento melhoraram muito nossa compreensão da diversidade microbiana, mas permaneceram incapazes de fornecer resolução microbiana completa ou extrapolar informações fenotípicas. O desenvolvimento do sequenciamento de última geração facilitou a caracterização mais detalhada da paisagem microbiana, revolucionando assim a pesquisa do microbioma da pele [248]. O sequenciamento de última geração ainda utiliza métodos de amplificação direcionados, como 16S rRNA para bactérias e regiões espaçadoras transcritas internas do cistron rRNA para fungos [249], mas também permite o sequenciamento metagenômico de genomas inteiros de maneira econômica e de alto rendimento [250]. As tecnologias metagenômicas atuais incluem sequenciamento shotgun e técnicas mais recentes de sequenciamento de leitura longa de molécula única de “terceira geração” (por exemplo, Oxford Nanopore e PacBio; revisados de forma abrangente em [251]).

O sequenciamento de leitura (<10 pares de quilobases), embora exiba taxas de erro mais altas do que as abordagens de leitura curta, melhora significativamente a precisão da classificação taxonômica [252]. No entanto, plataformas individuais exibem seus próprios vieses na detecção de táxons, dificultando discernir a verdadeira estrutura da comunidade e comparar com precisão as descobertas de estudos individuais [253]. Também foi sugerido que técnicas de sequenciamento amplamente utilizadas superestimam muito a riqueza e a diversidade de espécies porque não distinguem entre DNA extracelular e DNA de bactérias viáveis [254]. Para contornar alguns desses problemas, vários estudos estão agora adotando uma abordagem metagenômica integrada para utilizar várias plataformas, obtendo a maior precisão do Illumina de leitura curta junto com a maior resolução do Nanopore de leitura longa [255]. No entanto, integrar fluxos de trabalho de plataformas totalmente diferentes continua sendo um desafio [256], o que significa que essa abordagem ainda não é amplamente empregada. Os vieses podem até ser resolvidos usando modelagem matemática para identificar a fonte do viés nos fluxos de trabalho e corrigi-los [253], enquanto novos métodos estão sendo adotados para permitir o perfil do DNA bacteriano vivo [254].

Uma grande vantagem do uso da metagenômica em comparação à amplificação direcionada é que ela pode permitir a montagem de genomas inteiros, fornecendo caracterização funcional juntamente com maior resolução taxonômica, o que é crucial, dado que diferentes cepas bacterianas estão associadas a doenças de pele (por exemplo, *C. acnes* [257,258]). Tecnologias metagenômicas têm sido utilizadas na montagem de genomas bacterianos para criar um perfil abrangente do microbioma da pele [259], juntamente com a identificação de perfis taxonômicos e funcionais de microrganismos intestinais na obesidade [260]. O sequenciamento metagenômico também permite a caracterização do reservatório do gene AMR de micróbios da pele (por exemplo, *S. epidermidis* [80]). As abordagens emergentes de células únicas têm até o potencial de levar essa tecnologia mais longe, não apenas facilitando a resolução em nível de cepa, mas também permitindo a investigação das interações entre bactérias individuais e bacteriófagos colocalizados [261]. Essas tecnologias certamente serão essenciais para o desenvolvimento futuro de terapias direcionadas para lidar com a AMR em infecções de pele e feridas.

Apesar das vantagens óbvias da metagenômica para a pesquisa do microbioma, a resolução funcional completa e a montagem de novo são frequentemente restritas a cepas altamente abundantes devido à alta cobertura de profundidade de leitura necessária. Isso é particularmente desafiador na pele, para a qual as amostras (por exemplo, swabs) geralmente contêm rendimentos bacterianos muito pequenos com massa microbiana variável e altos níveis de contaminação do DNA do hospedeiro [262]. Há também uma demanda computacional maior para montar, mapear e analisar os dados. Para começar a abordar esses desafios, pacotes estatísticos foram desenvolvidos para utilizar dados taxonômicos e filogenéticos para prever perfis funcionais e redundâncias genéticas e para identificar diferenças biologicamente relevantes entre perfis microbianos [263–265]. Além disso, técnicas avançadas estão melhorando a cobertura de profundidade de leitura (por exemplo, sequenciamento adaptativo [266]) e aumentando a reprodutibilidade e a traduzibilidade da pesquisa do microbioma por meio da padronização de pipelines. Na verdade, a combinação destes avanços na metagenômica microbiana com outras tecnologias (por exemplo, sequenciação de RNA [269]) permitirá uma compreensão completa ao nível do sistema do papel do microbioma na saúde e na doença da pele.

## 8.2. Modelagem do Microbioma da

Pele Está se tornando mais aparente que o microbioma da pele está crucialmente ligado à saúde e patologia cutânea [33,108]. Assim, modelos adequados de microbioma da pele são necessários para testes pré-clínicos de potenciais terapias e cosméticos, juntamente com uma melhor compreensão das interações hospedeiro-microbiano. No entanto, o desenvolvimento de modelos adequados de microbioma cutâneo continua desafiador devido à complexidade e diversidade da microbiota e às interações dinâmicas que existem entre o hospedeiro e a comunidade microbiana [270,271].

Além disso, ainda há uma escassez de estudos que utilizam modelos de pele para pesquisa de microbioma, com um grande número focando na colonização patogênica [272–274]. As principais considerações no desenvolvimento de modelos de microbioma realistas incluem fornecer uma comunidade microbiana estável que represente a microbiota normal da pele e usar modelos que imitam fielmente a estrutura e a fisiologia da pele.



Os modelos de microbioma mais simples fornecem uma plataforma para elucidar relações fundamentais entre bactérias individuais e monocamadas de células hospedeiras in vitro [275]. Embora esses modelos nos permitam delinear interações específicas entre hospedeiro e bactéria, como a forma como *S. aureus* pode induzir atividade de serina protease [276] e como *S. epidermidis* pode ativar a defesa epidérmica em queratinócitos [277], eles continuam sendo uma abordagem reducionista que não pode recapitular as complexidades de um ecossistema microbiano completo na pele viva. Além disso, o crescimento de células (bacterianas e mamíferas) em cultura artificial altera suas respostas fisiológicas, pois o meio de cultura celular fornece uma fonte nutricional muito diferente do meio natural da pele [278], e as temperaturas da cultura são vários graus mais altas do que a temperatura da pele [279]. Para contornar alguns dos desafios associados aos sistemas de cultura in vitro, Van Der Krieken et al. desenvolveram um modelo de estrato córneo para permitir a avaliação de comunidades bacterianas expostas a um substrato mais nativo [280]. Curiosamente, os autores demonstraram que a diversidade bacteriana foi mantida por até sete dias após a inoculação. No entanto, essa abordagem ainda é limitada pelo fato de que o componente hospedeiro do modelo não é viável.

Equivalentes tridimensionais de pele humana fornecem uma maneira mais dinâmica de explorar a fisiologia cutânea, compreendendo estruturas epidérmicas e dérmicas produzidas por células da pele. Eles modelam mais de perto os comportamentos celulares naturais, fornecendo uma ECM mais nativa e permitindo a sinalização parácrina verdadeira entre as células [281]. Como a estratificação é um componente importante da fisiologia da pele e da resposta do hospedeiro, um dos principais objetivos do desenvolvimento de construções 3D é criar uma barreira epidérmica que se assemelhe muito à pele nativa, com camadas diferenciadas e uma composição semelhante de lipídios epidérmicos [282]. Esses modelos podem ser úteis para explorar interações patológicas hospedeiro-micróbio, como demonstrar que a expressão reduzida de filagrina aumenta a colonização por *S. aureus* [283]. Equivalentes de pele humana também estão disponíveis comercialmente (revisado em [284]), fornecendo aos pesquisadores modelos altamente reprodutíveis que exigem recursos adicionais mínimos. Modelos equivalentes de pele até facilitaram nossa compreensão do papel de comunidades únicas e mistas de bactérias na regulação da proliferação, diferenciação e metabolismo epidérmico.

Apesar de suas vantagens, construções de pele projetadas frequentemente carecem de aspectos mais complexos da estrutura e fisiologia da pele, como glândulas, apêndices, vasos sanguíneos e células imunes [202]. Nos últimos anos, construções de pele tridimensionais foram desenvolvidas que abrigam componentes-chave da fisiologia inata da pele, como vasculatura [286,287], apêndices [288] e imunocompetência aprimorada [289,290]. Isso não apenas aumentará a relevância fisiológica desses modelos, mas simultaneamente apresentará um ambiente mais realista para estudar o microbioma da pele. Por exemplo, as glândulas sebáceas fornecem um nicho para *Cutibacterium*, um membro altamente prevalente da microbiota nativa da pele [60,85]. Assim, o desenvolvimento de modelos de pele mais sofisticados incorporando estruturas semelhantes às sebáceas facilitaria muito os estudos futuros do microbioma.

De longe, a abordagem de laboratório não animal mais translacional é usar pele humana viva, porque ela fornece a vantagem de preservar a estrutura intrínseca da pele e a heterogeneidade celular. A pele nativa mantém alguma competência imunológica em virtude de conter células imunes residentes que permanecem presentes durante os primeiros dias de cultura [291]. Os explantes de pele podem ser coletados de uma variedade de locais do corpo e doadores abrangendo diferentes idades, gêneros, etnias e condições patológicas para fornecer representação completa da população humana [293]. De fato, mudanças estruturais e funcionais na pele envelhecida estão associadas a alterações na composição microbiana [9,106], e etnia e gênero podem alterar diferencialmente o pH da pele [294], um fator-chave na determinação da composição microbiana. A pele humana fresca é um recurso incrivelmente valioso para a pesquisa da pele, mas geralmente é difícil de acessar e deve ser utilizada dentro de uma janela específica de viabilidade. Além disso, a pele cultivada ex vivo não tem uma resposta sistêmica, o que é particularmente importante ao explorar as ligações entre a imunidade da pele e a microbiota. Um influxo sistêmico de células imunes também é imperativo para a cicatrização de feridas [295] e a eliminação de infecções patogênicas [296]. De fato, novos métodos de cultura, como a microfluídica, podem contornar algumas dessas limitações ao estender a viabilidade do tecido ex vivo [297] e melhorar a imunocompetência de equivalentes de pele humana [298].

Grande parte da nossa compreensão da função do microbioma foi derivada de modelos murinos in vivo que permitem uma visão mecanicista das interações hospedeiro-microbiano em sistemas vivos complexos. A pesquisa do microbioma da pele in vivo varia desde a elucidação do papel das bactérias comensais no desenvolvimento e manutenção da pele [299,300] até a avaliação de como a disbiose patogênica leva à doença de pele [10,29] e atrasa o reparo [37,226]. Os modelos murinos também são usados para avaliar a eficácia de terapias antimicrobianas contra patógenos específicos da pele, como *S. aureus* [301,302]. É importante notar, no entanto, que há diferenças fundamentais na fisiologia, imunologia e microbiologia da pele entre camundongos e humanos, o que restringe a traduzibilidade dos estudos murinos [303,304]. Além disso, há uma série de fatores que podem influenciar os resultados experimentais, desde a estirpe animal e as condições de alojamento até ao tipo de modelo de infecção utilizado [305–307], enquanto a subnotificação simultânea de protocolos de investigação animal dificulta a extrapolação dos resultados [308].

Os porcos oferecem um modelo mais relevante para humanos para avaliar a fisiologia da pele [309], mas são menos tratáveis do que os roedores, e o microbioma da pele suína é menos compreendido. Assim, pesquisas futuras devem se concentrar no desenvolvimento de métodos para aumentar a reprodutibilidade e representar mais fielmente a diversidade microbiana e a complexidade da pele humana.

### 9. Direções futuras

A rápida expansão da pesquisa do microbioma intestinal forneceu um canal para explorar o papel da microbiota em outros sistemas fisiológicos, incluindo a pele. Uma apreciação aprofundada dos fatores que moldam a distribuição temporoespacial das comunidades microbianas cutâneas pode oferecer insights sobre o papel da microbiota no envelhecimento e patologia da pele. De fato, a pesquisa atual é frequentemente limitada pela análise correlativa e baixa resolução taxonômica; portanto, é fundamental que investigações futuras utilizem métodos de sequenciamento de ponta e modelos traduzíveis para fornecer insights funcionais do mundo real sobre as interações hospedeiro-micróbio na pele.

Apesar de nossa compreensão limitada do papel fisiológico da microbiota da pele na biologia cutânea, várias estratégias foram implementadas para modular o microbioma para melhorar a saúde. Isso inclui o uso de produtos antimicrobianos produzidos por bactérias para tratar infecções de pele [148,310,311] e transplante de bactérias Gram-negativas comensais para melhorar doenças de pele [49,312]. Além disso, o uso de probióticos e pós-bióticos mostra -se promissor no alívio da patologia do envelhecimento [313–315] e na aceleração do reparo de feridas [316,317] em modelos experimentais. Seria fascinante estender essas descobertas para caracterizar como os tratamentos derivados de bactérias modulam o microbioma, juntamente com a elucidação dos potenciais impulsionadores microbianos do envelhecimento da pele e da patologia de feridas relacionada à senescência. A adoção mais ampla de tecnologias metagenômicas sofisticadas poderia facilitar a caracterização funcional do microbioma e talvez até mesmo fornecer uma abordagem personalizada para diagnosticar e tratar condições sustentadas pela disbiose microbiana.

Além disso, a RAM representa um desafio global urgente para a saúde [318]; portanto, é essencial desenvolver terapias não antibióticas para tratar infecções. Agora também é reconhecido que antibióticos de amplo espectro esgotam a microbiota residente, contribuindo para o crescimento de organismos RAM [319,320]. Portanto, terapias emergentes devem ter como alvo específico patógenos para melhorar qualquer impacto em comensais hospedeiros. Uma área que é promissora é a formulação de produtos derivados de bacteriófagos projetados exogenamente, capazes de matar seletivamente patógenos específicos da pele (por exemplo, *S. aureus* [301]). No entanto, ainda precisamos de uma maior compreensão do cenário patogênico da pele e dos mecanismos fisiológicos que promovem a patogenicidade, para utilizar antimicrobianos de forma mais eficaz. De fato, abordagens integradas em nível de sistema podem nos permitir abordar isso, fornecendo uma maior compreensão da dinâmica da comunidade microbiana e delineando as relações funcionais que existem entre a pele e a microbiota. Métodos computacionais emergentes podem ser utilizados para integrar conjuntos de dados e remover vieses individuais de diferentes estudos [253], oferecendo, portanto, uma visão sem precedentes do panorama microbiano global da pele na saúde e na doença. Métodos computacionais podem até ser usados para prever a progressão longitudinal em condições sustentadas pela disbiose microbiana [241], contornando assim a ne

amostras longitudinais. De fato, a identificação das assinaturas moleculares bacterianas associadas a certos estados de doença poderia até mesmo permitir o desenvolvimento de terapias novas e eficazes para patologias cutâneas e além.

**Contribuições dos autores:** Conceitualização, HNW; redação — preparação do rascunho original, PS e HNW; redação — revisão e edição, PS e HNW; visualização, PS; supervisão, HNW

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

**Financiamento:** O PS é apoiado por uma bolsa de doutorado da British Skin Foundation (003/S/20).

**Declaração do Conselho de Revisão Institucional:** Não aplicável.

**Declaração de consentimento informado:** Não aplicável.

**Declaração de disponibilidade de dados:** Três bancos de dados de busca foram usados (PubMed, Google Scholar e Web of Science) para estabelecer literatura pertinente para remover vieses associados a mecanismos de busca individuais. Palavras-chave foram associadas a tópicos relevantes quando aplicável. Não excluímos publicações com base na data de publicação, local da pesquisa ou periódico de publicação. Baseamos nossa avaliação somente na qualidade da pesquisa (conforme a Declaração de São Francisco sobre Avaliação de Pesquisa). Também não buscamos metodologias específicas (exceto a Seção 8), pois elas podem ser indexadas de forma inconsistente.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## Referências

- Zwick, RK; Guerrero-Juarez, CF; Horsley, V.; Plikus, MV Diversidade anatómica, fisiológica e funcional do tecido adiposo. *Cell Metab.* **2018**, *27*, 68–83. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ito, M.; Liu, Y.; Yang, Z.; Nguyen, J.; Liang, F.; Morris, RJ; Cotsarelis, G. Células-tronco na protuberância do folículo piloso contribuem para o reparo da ferida, mas não para a homeostase da epiderme. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 1351–1354. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lu, CP; Polak, L.; Rocha, AS; Pasolli, HA; Chen, SC; Sharma, N.; Blanpain, C.; Fuchs, E. Identificação de populações de células-tronco em glândulas sudoríparas e ductos revela papéis na homeostase e no reparo de feridas. *Cell* **2012**, *150*, 136–150. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rittie, L.; Sachs, DL; Orringer, JS; Voorhees, JJ; Fisher, GJ As glândulas sudoríparas écrinas são as principais contribuintes para a reepitelização de feridas humanas. **2013**, *182*, 163–171. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pappas, A. Lipídios de superfície epidérmica. *Dermatoendocrinologia* **2009**, *1*, 72–76. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rieg, S.; Seeber, S.; Steffen, H.; Humeny, A.; Kalbacher, H.; Stevanovic, S.; Kimura, A.; Garbe, C.; Schitteck, B. Geração de múltiplos peptídeos antimicrobianos estáveis derivados de dermcidin no suor de diferentes locais do corpo. *J. Investig. Dermatol.* **2006**, *126*, 354–365. [\[Referência Cruzada\]](#)
- Schitteck, B.; Hipfel, R.; Sauer, B.; Bauer, J.; Kalbacher, H.; Stevanović, S.; Schirle, M.; Schroeder, K.; Blin, N.; Meier, F.; e outros. Dermcidin: Um novo peptídeo antibiótico humano secretado por glândulas sudoríparas. *Nat. Immunol.* **2001**, *2*, 1133–1137. [\[CrossRef\]](#)
- Zelândia, PL; Boekhorst, J.; van den Bogaard, EH; de Koning, HD; van de Kerkhof, PM; Saulnier, DM; van Swam, II; van Hijum, SAFT; Kleerebezem, M.; Schalkwijk, J.; et al. Dinâmica do microbioma da epiderme humana após ruptura da barreira cutânea. *Genoma Biol.* **2012**, *13*, R101. [\[RefCruz\]](#)
- Howard, B.; Bascom, CC; Hu, P.; Binder, RL; Fadayel, G.; Huggins, TG; Jarrold, BB; Osborne, R.; Rocchetta, HL; Swift, D.; et al. Alterações associadas ao envelhecimento no microbioma da pele humana adulta e os fatores do hospedeiro que afetam a composição do microbioma da pele. *J. Investig. Dermatol.* **2022**, *142*, 1934–1946.e21. [\[CrossRef\]](#)
- Kong, HH; Oh, J.; Deming, C.; Conlan, S.; Grice, EA; Beatson, MA; Nomicos, E.; Polley, EC; Komarow, HD; NISC Comparative Sequencing Program; et al. Mudanças temporais no microbioma da pele associadas a surtos de doenças e tratamento em crianças com dermatite atópica. *Genome Res.* **2012**, *22*, 850–859. [\[CrossRef\]](#)
- Kretschmar, K.; Watt, FM Marcadores de subpopulações de células-tronco epidérmicas na pele de mamíferos adultos. *Cold Spring Harb. Perspect. Com.* **2014**, *4*, a013631. [\[RefCruz\]](#)
- Lang, E.; Polec, A.; Aparência.; Valk, M.; Blicher, P.; Rowe, AD; Tonseth, KA; Jackson, CJ; Utheim, TP; Janssen, LMC; e outros. Migração coletiva coordenada e divisão celular assimétrica em queratinócitos humanos confluentes sem ferimento. *Nat. Comun.* **2018**, *9*, 3665. [\[CrossRef\]](#)
- Watt, FM Diferenciação terminal de ceratinócitos epidérmicos. *Curr. Opinião. Biol.* **1989**, *1*, 1107–1115. [\[CrossRef\]](#)
- Johnson, JL; Najor, NA; Green, KJ Desmosomas: Reguladores da sinalização celular e adesão na saúde e doença epidérmica. *Cold Spring Harb. Perspectiva. Med.* **2014**, *4*, a015297. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Usui, K.; Kadono, N.; Furuichi, Y.; Shiraga, K.; Saitou, T.; Kawasaki, H.; Toyooka, K.; Tamura, H.; Kubo, A.; Amagai, M.; e outros. A imagem 3D in vivo da rede de filamentos de queratina no estrato granuloso do camundongo revela a regulação dependente da profilagrina do agrupamento de queratina. *J. Dermatol. Ciência.* **2019**, *94*, 346–349. [\[RefCruz\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Monteleon, CL; Agnihotri, T.; Dahal, A.; Liu, M.; Rebecca, VW; Beatty, GL; Amaravadi, RK; Ridky, TW Os lisossomos suportam a degradação, sinalização e metabolismo mitocondrial necessários para a diferenciação epidérmica humana. *J. Investig. Dermatol.* **2018**, *138*, 1945–1954. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)

17. Lechler, T.; Fuchs, E. Divisões celulares assimétricas promovem estratificação e diferenciação da pele de mamíferos. *Nature* **2005**, *437*, 275–280. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Koria, P.; Andreadis, ST Morfogênese epidérmica: O programa transcricional de queratinócitos humanos durante a estratificação. *J. Investigação. Dermatol.* **2006**, *126*, 1834–1841. [\[CrossRef\]](#)
19. Eyerich, S.; Eyerich, K.; Biedermann, T. Barreiras cutâneas e imunidade da pele: diferenciando uma Rede. *Tendências Imunol.* **2018**, *39*, 315–327. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Kirschner, N.; Brandner, JM Barreiras e mais: Funções de proteínas de junção estreita na pele. *Ann. NY Acad. Sci.* **2012**, *1257*, 158–166. [\[Referência cruzada\]](#)
21. Furuse, M.; Hata, M.; Furuse, K.; Yoshida, Y.; Haratake, A.; Sugitani, Y.; Noda, T.; Kubo, A.; Tsukita, S. Junções estreitas baseadas em claudina são cruciais para a barreira epidérmica de mamíferos: Uma lição de camundongos deficientes em claudina-1. **2002**, *156*, 1099–1111. [\[Referência Cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Chamcheu, JC; Siddiqui, IA; Syed, DN; Adhami, VM; Liovic, M.; Mukhtar, H. Mutações do gene da queratina em distúrbios da coagulação humana pele e seus apêndices. *Arch. Biochem. Biophys.* **2011**, *508*, 123–137. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Zhang, H.; Pasolli, HA; Fuchs, E. Funções do coativador transcricional da proteína associada ao YAP (Yes-associated protein) no equilíbrio do crescimento e diferenciação na pele. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **2011**, *108*, 2270–2275. [\[CrossRef\]](#)
24. O'Regan, GM; Sandilands, A.; Irvine, AD Filagrina na dermatite atópica. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2008**, *122*, 689–693. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. van Smeden, J.; Bouwstra, JA Lipídios do estrato córneo: seu papel na função de barreira da pele em indivíduos saudáveis e atópicos Pacientes com dermatite. *Curr. Probl. Dermatol.* **2016**, *49*, 8–26. [\[PubMed\]](#)
26. Mahanty, S.; Setty, SRG Biogênese do Corpo Lamelar Epidérmico: Insight Sobre os Papéis do Golgi e dos Lisossomos. *Frente. Cell Dev. Português Biologia.* **2021**, *9*, 701950. [\[Ref. cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Arda, O.; Tüzün, Y. Estrutura histológica básica e funções da pele facial. **2014**, *32*, 3–13. [\[Referência Cruzada\]](#)
28. Fluhr, JW; Kao, J.; Jain, M.; Ahn, SK; Feingold, KR; Elias, PM A geração de ácidos graxos livres a partir de fosfolipídios regula a acidificação e a integridade do estrato córneo. *J. Investig. Dermatol.* **2001**, *117*, 44–51. [\[CrossRef\]](#)
29. Hulpusch, C.; Tremmel, K.; Hammel, G.; Bhattacharyya, M.; de Tomassi, A.; Nussbaumer, T.; Neumann, AU; Reiger, M.; Traidl-Hoffmann, C. Abundância de *Staphylococcus aureus* dependente do pH da pele como preditor do aumento da gravidade da dermatite atópica. *Alergia* **2020**, *75*, 2888–2898. [\[CrossRef\]](#)
30. Hachem, JP; Crumrine, D.; Fluhr, J.; Brown, BE; Feingold, KR; Elias, PM pH regula diretamente a homeostase da barreira de permeabilidade epidérmica e a integridade/coesão do estrato córneo. *J. Investig. Dermatol.* **2003**, *121*, 345–353. [\[CrossRef\]](#)
31. Ohkubo, T.; Matsumoto, Y.; Sugita, T. O estresse alcalino inibe o crescimento de *Staphylococcus epidermidis* induzindo a produção de ROS desencadeada pelo ciclo TCA. *Bioquímica. Biofísica. Res. Comun.* **2022**, *588*, 104–110. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Lambers, H.; Piessens, S.; Bloem, A.; Pronk, H.; Finkel, P. O pH natural da superfície da pele é em média inferior a 5, o que é benéfico para a sua flora residente. *Int. J. Cosmet. Ciência.* **2006**, *28*, 359–370. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Naik, S.; Bouladoux, N.; Linehan, JL; Han, SJ; Harrison, OJ; Wilhelm, C.; Conlan, S.; Himmelfarb, S.; Byrd, AL; Deming, C.; et al. A interação comensal-dendrítica-célula específica uma assinatura imune protetora única da pele. *Nature* **2015**, *520*, 104–108. [\[CrossRef\]](#)
34. Wanke, I.; Christ, C.; Krismer, B.; Gotz, F.; Peschel, A.; Schaller, M.; Schitteck, B. Comensais da pele amplificam a resposta imune inata a patógenos pela ativação de vias de sinalização distintas. *J. Investig. Dermatol.* **2011**, *131*, 382–390. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Nguyen, AV; Soulika, AM A dinâmica do sistema imunológico da pele. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1811. [\[CrossRef\]](#)
36. Lai, Y.; Di Nardo, A.; Nakatsuji, T.; Leichtle, A.; Yang, Y.; Cogen, AL; Wu, ZR; Hooper, LV; Schmidt, RR; von Aulock, S.; e outros. Bactérias comensais regulam inflamação dependente do receptor Toll-like 3 após lesão cutânea. *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1377–1382. [\[Referência Cruzada\]](#)
37. Williams, H.; Campbell, L.; Crompton, RA; Singh, G.; McHugh, BJ; Davidson, DJ; McBain, AJ; Cruickshank, SM; Hardman, MJ Interações microbianas com o hospedeiro e cicatrização prejudicada de feridas em camundongos e humanos: definindo um papel para BD14 e NOD2. *J. Investigação. Dermatol.* **2018**, *138*, 2264–2274. [\[Ref. cruzada\]](#)
38. Lebre, MC; van der Aar, AM; van Baarsen, L.; van Capel, TM; Schuitemaker, JH; Kapsenberg, ML; de Jong, EC Os queratinócitos humanos expressam o receptor Toll-like funcional 3, 4, 5 e 9. *J. Investig. Dermatol.* **2007**, *127*, 331–341. [\[RefCruz\]](#)
39. Askarian, F.; Wagner, T.; Johannessen, M.; Nizet, V. Modulação de respostas imunes inatas por *Staphylococcus aureus* por meio de receptores Toll-like (TLR), (NOD)-like (NLR) e lectina tipo C (CLR). *Rev.* **2018**, *42*, 656–671. [\[CrossRef\]](#)
40. Zhao, C.; Lehrer, RI Expressão generalizada de beta-defensina hBD-1 em glândulas secretoras humanas e células epiteliais. *FEBS Lett.* **1996**, *396*, 319–322. [\[Ref. cruzada\]](#)
41. Sorensen, OE; Thapa, DR; Rosenthal, A.; Liu, L.; Roberts, AA; Ganz, T. Regulação diferencial da expressão de beta-defensina em pele humana por estímulos microbianos. *J. Immunol.* **2005**, *174*, 4870–4879. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Nakatsuji, T.; Kao, MC; Zhang, L.; Zouboulis, CC; Gallo, RL; Huang, CM Os ácidos graxos livres do sebo aumentam a defesa imunológica inata dos sebócitos humanos ao regular positivamente a expressão da beta-defensina-2. *J. Investig. Dermatol.* **2010**, *130*, 985–994. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)



43. Dajnoki, Z.; Beke, G.; Capitão, A.; Mocsai, G.; Gaspar, K.; Ruhl, R.; Henrik, Z.; Juhasz, I.; Zouboulis, CC; Bacsí, A.; e outros.  
A pele rica em glândulas sebáceas é caracterizada pela expressão de TSLP e vigilância imunológica distinta que é perturbada na rosácea. *J. Investig. Dermatol.* **2017**, *137*, 1114–1125. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Fischer, CL; Drake, DR; Dawson, DV; Blanchette, DR; Brogden, KA; Wertz, PW Atividade antibacteriana de bases esfingoides e ácidos graxos contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 1157–1161. [\[CrossRef\]](#)
45. Nguyen, MT; Hanzelmann, D.; Hartner, T.; Peschel, A.; Gotz, F. Ácidos graxos insaturados específicos da pele estimulam o *Staphylococcus* Resposta imune inata aureus. *Infect. Immun.* **2016**, *84*, 205–215. [\[CrossRef\]](#)
46. Beke, G.; Dajnoki, Z.; Capitão, A.; Gaspar, K.; Medgesi, B.; Poliska, S.; Henrik, Z.; Pedro, Z.; Torocsik, D.; Bureau, T.; e outros.  
Diferenças imunotopográficas da pele humana. *Frente. Immunol.* **2018**, *9*, 424. [\[CrossRef\]](#)
47. Kuo, IH; Carpenter-Mendini, A.; Yoshida, T.; McGirt, LY; Ivanov, AI; Barnes, KC; Gallo, RL; Borkowski, AW; Yamasaki, K.; Leung, DY; et al. A ativação do receptor toll-like 2 epidérmico melhora a função da junção estreita: implicações para dermatite atópica e reparo da barreira cutânea. *J. Investig. Dermatol.* **2013**, *133*, 988–998. [\[CrossRef\]](#)
48. Uberoi, A.; Bartow-McKenney, C.; Zheng, Q.; Flowers, L.; Campbell, A.; Knight, SAB; Chan, N.; Wei, M.; Lovins, V.; Bugayev, J.; et al. A microbiota comensal regula a função da barreira da pele e o reparo por meio da sinalização através do receptor de hidrocarboneto de arila. *Cell Host Microbe* **2021**, *29*, 1235–1248.e8. [\[CrossRef\]](#)
49. Myles, IA; Williams, KW; Reckhow, JD; Jammeh, ML; Pincus, NB; Sastalla, I.; Saleem, D.; Stone, KD; Datta, SK  
Transplante de microbiota de pele humana em modelos de dermatite atópica. *JCI Insight.* **2016**, *1*, e86955. [\[CrossRef\]](#)
50. Nakatsuji, T.; Chen, TH; Narala, S.; Chun, KA; Dois, AM; Yun, T.; Shafiq, F.; Kotol, PF; Bouslimani, A.; Melnik, AV; e outros.  
Os antimicrobianos de bactérias comensais da pele humana protegem contra *Staphylococcus aureus* e são deficientes na dermatite atópica. *Ciência. Tradução Med.* **2017**, *9*, eaah4680. [\[CrossRef\]](#)
51. Vietri Rudan, M.; Watt, FM Epiderme de mamíferos: Um compêndio de funcionalidade lipídica. *Frente.* **2022**, *12*, 804824.  
[\[Referência Cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Cleary, JM; Lipsky, ZW; Kim, M.; Marques, CN; German, GK Distribuições heterogêneas de ceramida alteram o crescimento espacialmente resolvido de *Staphylococcus aureus* no estrato córneo humano. *JR Soc. Interface.* **2018**, *15*, 20170848. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Arikawa, J.; Ishibashi, M.; Kawashima, M.; Takagi, Y.; Ichikawa, Y.; Imokawa, G. Níveis reduzidos de esfingosina, um agente antimicrobiano natural, podem estar associados à vulnerabilidade do estrato córneo de pacientes com dermatite atópica à colonização por *Staphylococcus aureus*. *J. Investig. Dermatol.* **2002**, *119*, 433–439. [\[CrossRef\]](#)
54. Moran, JC; Alorabi, JA; Horsburgh, MJ A transcriptômica comparativa revela respostas discretas de sobrevivência de *S. aureus* e *S. epidermidis* ao ácido sapiênico. *Frente. Microbiol.* **2017**, *8*, 33. [\[CrossRef\]](#)
55. Zheng, Y.; Villaruz, AE; Fisher, EL; Liu, R.; Liu, Q.; Cheung, GYC; Li, M.; Otto, M. *Staphylococcus epidermidis* comensal contribui para a homeostase da barreira da pele gerando ceramidas protetoras. *Cell Host Microbe* **2022**, *30*, 301–313.e9.  
[\[Referência Cruzada\]](#)
56. Sanford, JA; O'Neill, AM; Zouboulis, CC; Gallo, RL Ácidos graxos de cadeia curta de *Cutibacterium acnes* ativam uma resposta inflamatória canônica e epigenética em sebócitos humanos. *J. Immunol.* **2019**, *202*, 1767–1776. [\[CrossRef\]](#)
57. McNeil, JC; Fritz, SA Estratégias de prevenção para infecções recorrentes de pele e tecidos moles por *Staphylococcus aureus* associadas à comunidade. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2019**, *21*, 12. [\[CrossRef\]](#)
58. Chen, YE; Fischbach, MA; Belkaid, Y. Interações microbiota da pele-hospedeiro. *Nature* **2018**, *553*, 427–436. [\[CrossRef\]](#)
59. Cundell, AM Ecologia microbiana da pele humana. **2018**, *76*, 113–120. [\[CrossRef\]](#)
60. Grice, EA; Kong, HH; Conlan, S.; Davis, J.; Young, AC; Bouffard, GG; Blakesley, RW; Murray, PR; Programa de Sequenciamento Comparativo Nisc; et al.  
Diversidade Topográfica e Temporal do Microbioma da Pele Humana. *Science* **2009**, *324*, 1190–1192. [\[CrossRef\]](#)
61. Roux, PF; Stamatas, G. Decifrando o papel do microbioma da superfície da pele na saúde da pele: uma abordagem multiômica integrativa revela três grupos distintos de metabólitos — micróbios. *J. Investig. Dermatol.* **2022**, *142*, 469–479.e5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Swaney, MH; Sandstrom, S.; Kalan, LR O compartilhamento de cobamamida é previsto no microbioma da pele humana. *mSystems* **2022**, *7*, e0067722. [\[Referência Cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Parlet, CP; Brown, MM; Horswill, AR Estafilócocos comensais influenciam a colonização da pele por *Staphylococcus aureus* e Doença. *Tendências Microbiol.* **2019**, *27*, 497–507. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Harris, TA; Gattu, S.; Propheter, DC; Kuang, Z.; Bel, S.; Ruhn, KA; Chara, AL; Edwards, M.; Zhang, C.; Jo, JH; et al. Molécula semelhante à resistina alfa fornece proteção antimicrobiana dependente de vitamina A na pele. *Cell Host Microbe* **2019**, *25*, 777–788.e8.  
[\[Referência Cruzada\]](#)
65. Lunjani, N.; Ahearn-Ford, S.; Dube, FS; Hlela, C.; O'Mahony, L. Mecanismos de diálogo micróbio-sistema imunológico dentro do pele. *Genes Immun.* **2021**, *22*, 276–288. [\[CrossRef\]](#)
66. Leech, JM; Dhariwala, MO; Lowe, MM; Chu, K.; Merana, GR; Cornuot, C.; Weckel, A.; Ma, JM; Leitner, EG; Gonzalez, JR; et al. A sinalização do receptor de interleucina-1 desencadeada por toxina permite a discriminação precoce de bactérias da pele patogênicas versus comensais. *Cell Host Microbe* **2019**, *26*, 795–809.e5. [\[CrossRef\]](#)
67. Meisel, JS; Sfyroera, G.; Bartow-McKenney, C.; Gimblet, C.; Bugayev, J.; Horwinski, J.; Kim, B.; Brestoff, JR; Tyldsley, AS; Zheng, Q.; et al. A microbiota comensal modula a expressão gênica na pele. *Microbiome* **2018**, *6*, 20. [\[CrossRef\]](#)
68. Duncan, K.; Carey-Ewend, K.; Vaishnav, S. A análise espacial do microbioma intestinal revela um nicho ecológico distinto associado a a camada de muco. *Gut Microbes* **2021**, *13*, 1874815. [\[CrossRef\]](#)

69. Lu, HP; Lai, YC; Huang, SW; Chen, HC; Hsieh, CH; Yu, HT A heterogeneidade espacial da microbiota intestinal revela múltiplas comunidades bacterianas com características distintas. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 6185. [\[CrossRef\]](#)
  70. Oh, J.; Deming, C.; Conlan, S.; Kong, HH; Segre, JA; Programa de Sequenciamento Comparativo NISC. Biogeografia e função de forma de individualidade no metagenoma da pele humana. *Nature* **2014**, *514*, 59–64. [\[CrossRef\]](#)
  71. Costello, EK; Lauber, CL; Hamady, M.; Fierer, N.; Gordon, JI; Knight, R. Variação da comunidade bacteriana em habitats do corpo humano através do espaço e do tempo. *Science* **2009**, *326*, 1694–1697. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
  72. Gupta, VK; Paul, S.; Dutta, C. Geografia, Etnia ou Variações Específicas de Subsistência na Composição e Diversidade do Microbioma Humano. *Frente. Microbiol.* **2017**, *8*, 1162. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
  73. Leung, MH; Lee, PK Insights sobre o pan-microbioma: Comunidades microbianas da pele de indivíduos chineses diferem de outros grupos raciais. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 11845. [\[CrossRef\]](#)
  74. Ross, AA; Doney, AC; Neufeld, JD O microbioma da pele de casais que coabitam. *mSystems* **2017**, *2*, e00043-17. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
  75. Kim, HJ; Kim, JJ; Myeong, NR; Kim, T.; Kim, D.; An, S.; Kim, H.; Park, T.; Jang, SI; Yeon, JH; et al. Segregação de características do microbioma da pele relacionadas à idade por funcionalidade. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 16748. [\[CrossRef\]](#)
  76. Staudinger, T.; Redl, B. Análise molecular da microbiota prevalente da pele da testa de homens e mulheres em comparação com a pele do antebraço e a influência da maquiagem. *J. Appl. Microbiol.* **2011**, *110*, 1381–1389. [\[CrossRef\]](#)
  77. Yang, Q.; Liang, Q.; Balakrishnan, B.; Belobrajdic, DP; Feng, QJ; Zhang, W. Papel dos nutrientes dietéticos na modulação do intestino Microbiota: Uma revisão narrativa. *Nutrients* **2020**, *12*, 381. [\[CrossRef\]](#)
  78. Grice, EA; Segre, JA O microbioma da pele. *Nat. Rev. Microbiol.* **2011**, *9*, 244–253. [\[CrossRef\]](#)
  79. Findley, K.; Oh, J.; Yang, J.; Conlan, S.; Deming, C.; Meyer, JA; Schoenfeld, D.; Nomicos, E.; Park, M.; NIH Intramural Sequencing Center Comparative Sequencing Program; et al. Diversidade topográfica de comunidades fúngicas e bacterianas na pele humana. *Natureza* **2013**, *498*, 367–370. [\[Referência cruzada\]](#)
  80. Zhou, W.; Spoto, M.; Hardy, R.; Guan, C.; Fleming, E.; Larson, PJ; Brown, JS; Oh, J. A dinâmica evolutiva e de transmissão específica do hospedeiro molda a diversificação funcional do *Staphylococcus epidermidis* na pele humana. *Cell* **2020**, *180*, 454–470.e18. [\[Referência Cruzada\]](#)
  81. Conwill, A.; Kuan, AC; Damerla, R.; Poret, AJ; Baker, JS; Tripp, AD; Alm, EJ; Lieberman, TD Anatomia promove coexistência neutra de cepas no microbioma da pele humana. *Cell Host Microbe* **2022**, *30*, 171–182.e7. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
  82. Kalan, LR; Meisel, JS; Loesche, MA; Horwinski, J.; Soaita, I.; Chen, X.; Uberoi, A.; Gardner, SE; Grice, EA A variação em nível de cepa e espécie no microbioma de feridas diabéticas está associada a resultados clínicos e eficácia terapêutica. *Microbe hospedeiro celular* **2019**, *25*, 641–655.e5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
  83. Acker, KP; Wong Fok Lung, T.; West, E.; Craft, J.; Narechania, A.; Smith, H.; O'Brien, K.; Moustafa, AM; Lauren, C.; Planet, PJ; et al. Cepas de *Staphylococcus aureus* que colonizam e infectam a pele abrigam mutações em genes metabólicos. *iScience* **2019**, *19*, 281–290. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) 84. Meric, G.; Mageiros, L.; Pensando, J.; Laabei, M.; Yahara, K.; Pascoe, B.; Kittiwon, N.; Tadee, P.; Postagem, V.; Lambie, S.; e outros. Genótipos associados a doenças da bactéria comensal da pele *Staphylococcus epidermidis*. *Nat. Comum.* **2018**, *9*, 5034. [\[CrossRef\]](#)
85. Fitz-Gibbon, S.; Tomida, S.; Chiu, BH; Nguyen, L.; Du, C.; Liu, M.; Elashoff, D.; Erfe, MC; Loncaric, A.; Kim, J.; e outros. Populações da cepa *Propionibacterium acnes* no microbioma da pele humana associada à acne. *J. Investig. Dermatol.* **2013**, *133*, 2152–2160. [\[CrossRef\]](#)
  86. Mukherjee, S.; Mitra, R.; Maitra, A.; Gupta, S.; Kumaran, S.; Chakraborty, A.; Majumder, PP Níveis de sebo e hidratação em regiões específicas do rosto humano predizem significativamente a natureza e a diversidade do microbioma da pele facial. **2016**, *6*, 36062. [\[Referência Cruzada\]](#)
  87. Iyer, V.; Dasgupta, A. Impacto do pH no crescimento de *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* in vitro. *J. Med. Microbiol.* **2021**, *70*. [\[Ref. cruzada\]](#)
  88. Nakamura, K.; Williams, MR; Kwiecinski, JM; Horswill, AR; Gallo, RL *Staphylococcus aureus* entra nos folículos capilares usando lipases de triacilglicerol preservadas pelo gênero *Staphylococcus*. *J. Investig. Dermatol.* **2021**, *141*, 2094–2097. [\[CrossRef\]](#)
  89. Zhou, Y.; Mihindukulasuriya, KA; Gao, H.; La Rosa, PS; Wylie, KM; Martin, JC; Kota, K.; Shannon, WD; Mitreva, M.; Sodergren, E.; et al. Exploração de classes de comunidades bacterianas em grandes habitats humanos. *Genome Biol.* **2014**, *15*, R66. [\[CrossRef\]](#)
  90. Roth, RR; James, WD Ecologia microbiana da pele. *Annu. Rev. Microbiol.* **1988**, *42*, 441–464. [\[CrossRef\]](#)
  91. Hartmann, AA A influência de vários fatores na flora da pele humana residente. *Semin. Dermatol.* **1990**, *9*, 305–308. [\[PubMed\]](#)
  92. Otto, M. Colonização da pele por *Staphylococcus* e peptídeos antimicrobianos. *Expert Rev. Dermatol.* **2010**, *5*, 183–195. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
  93. Callewaert, J.; Kerckhof, FM; Granitsiotis, MS; Van Gele, M.; Van de Wiele, T.; Boon, N. Caracterização de aglomerados de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* na região axilar humana. *PLoS UM* **2013**, *8*, e70538. [\[RefCruz\]](#) [\[Pub Med\]](#)
  94. Oh, J.; Park, M.; Kong, HH; Segre, JA Estabilidade temporal do microbioma da pele humana. *Cell* **2016**, *165*, 854–866. [\[Referência Cruzada\]](#)
  95. Gao, Z.; Perez-Perez, GI; Chen, Y.; Blaser, MJ Quantificação das principais populações bacterianas e fúngicas cutâneas humanas. *J. Clin. Microbiol.* **2010**, *48*, 3575–3781. [\[Referência cruzada\]](#)

96. Nguyen, UT; Kalan, LR Fungos esquecidos: A importância do microbioma da pele. *Curr. Opin. Microbiol.* **2022**, *70*, 102235.  
[Referência Cruzada]
97. Gueho, E.; Midgley, G.; Guillot, J. O gênero *Malassezia* com descrição de quatro novas espécies. *Antonie Van Leeuwenhoek* **1996**, *69*, 337–355. [Referência cruzada]
98. Gupta, AK; Kohli, Y.; Summerbell, RC; Faergemann, J. Cultura quantitativa de espécies de *Malassezia* de diferentes locais do corpo de indivíduos com ou sem dermatoses. *Med. Mycol.* **2001**, *39*, 243–251. [CrossRef]
99. Sugita, T.; Suto, H.; Unno, T.; Tsuboi, R.; Ogawa, H.; Shinoda, T.; Nishikawa, A. Análise molecular da microflora de *Malassezia* na pele de pacientes com dermatite atópica e indivíduos saudáveis. *J. Clin. Microbiol.* **2001**, *39*, 3486–3490. [CrossRef]
100. Vierkotter, A.; Krutmann, J. Influências ambientais no envelhecimento da pele e manifestações étnicas específicas. *Dermatoendocrinologia* **2012**, *4*, 227–231. [CrossRef]
101. Dimitriu, PA; Iker, B.; Malik, K.; Leung, H.; Mohn, WW; Hillebrand, GG Novos insights sobre os fatores intrínsecos e extrínsecos Que moldam o microbioma da pele humana. *mBio* **2019**, *10*, e00839-19. [CrossRef] [PubMed]
102. Ursell, LK; Clemente, JC; Rideout, JR; Gevers, D.; Caporaso, JG; Knight, R. A diversidade interpessoal e intrapessoal da microbiota associada ao ser humano em locais-chave do corpo. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *129*, 1204–1208. [CrossRef] [PubMed]
103. Ying, S.; Zeng, DN; Chi, L.; Tan, Y.; Galzote, C.; Cardona, C.; Lax, S.; Gilbert, J.; Quan, ZX A influência da idade e do gênero em comunidades microbianas associadas à pele em populações humanas urbanas e rurais. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0141842. [CrossRef] [PubMed]
104. Kim, HJ; Oh, HN; Park, T.; Kim, H.; Lee, HG; An, S.; Sul, WJ Microbioma da pele humana relacionado à idade e microbioma em Mulheres coreanas. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 2351. [CrossRef]
105. Shibagaki, N.; Suda, W.; Clavaud, C.; Bastien, P.; Takayasu, L.; Ilioka, E.; Kurokawa, R.; Yamashita, N.; Hattori, Y.; Shindo, C.; e outros. Mudanças relacionadas ao envelhecimento na diversidade dos microbiomas da pele das mulheres associadas às bactérias orais. *Ciência. Representante. Rev.* **2017**, *7*,  
[Referência Cruzada]
106. Li, Z.; Bai, X.; Peng, T.; Yi, X.; Luo, L.; Yang, J.; Liu, J.; Wang, Y.; Ele, T.; Wang, X.; et al. Novos Insights Sobre a Microbiota da Pele Comunidades e Envelhecimento da Pele. *Frente. Microbiol.* **2020**, *11*, 565549. [CrossRef]
107. Fyhrquist, N.; Prast-Nielsen, S.; Jeanmougin, M.; Olah, P.; Skoog, T.; Jules-Clement, G.; Feld, M.; Barrientos-Somarribas, M.; Sinkko, H.; et al. Interação micróbio-hospedeiro na dermatite atópica e psoríase. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4703.  
[Referência Cruzada]
108. Thevaranjan, N.; Puchta, A.; Schulz, J.; Naidoo, A.; Szamosi, JC; Schoor, CP; Loukov, D.; Schenck, LP; Júri, J.; Foley, KP; e outros. A disbiose microbiana associada à idade promove permeabilidade intestinal, inflamação sistêmica e disfunção de macrófagos. *Micróbio hospedeiro celular* **2017**, *21*, 455–466.e4. [RefCruz]
109. Perez-Munoz, ME; Arrieta, MC; Ramer-Tait, AE; Walter, J. Uma avaliação crítica das hipóteses do “útero estéril” e da “colonização in utero”: Implicações para a pesquisa sobre o microbioma infantil pioneiro. *Microbiome* **2017**, *5*, 48. [CrossRef]
110. Gensollen, T.; Iyer, SS; Kasper, DL; Blumberg, RS Como a colonização pela microbiota no início da vida molda o sistema imunológico. *Ciência* **2016**, *352*, 539–544. [CrossRef]
111. Dominguez-Bello, MG; Costello, EK; Contreras, M.; Magris, M.; Fierer, N.; Knight, R. O modo de entrega molda a aquisição e a estrutura da microbiota inicial em vários habitats corporais em recém-nascidos. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **2010**, *107*, 11971–11975. [CrossRef] [PubMed]
112. Ward, TL; Dominguez-Bello, MG; Heisel, T.; Al-Ghalith, G.; Knights, D.; Gale, CA Desenvolvimento do microbioma humano ao longo do primeiro mês de vida e em todos os locais do corpo. *mSystems* **2018**, *3*, e00140-17. [CrossRef] [PubMed]
113. Chu, DM; Ma, J.; Prince, AL; Antony, KM; Seferovic, MD; Aagaard, KM Maturação da estrutura e função da comunidade do microbioma infantil em vários locais do corpo e em relação ao modo de parto. *Nat. Med.* **2017**, *23*, 314–326. [CrossRef] [PubMed]
114. Freitas, AC; Chaban, B.; Bocking, A.; Rocco, M.; Yang, S.; Hill, JE; Money, DM; Group, VR O microbioma vaginal de mulheres grávidas é menos rico e diverso, com menor prevalência de *Mollicutes*, em comparação com mulheres não grávidas. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 9212. [CrossRef]
115. Romero, R.; Hassan, SS; Gajer, P.; Tarca, AL; Fadrosch, DW; Nikita, L.; Galuppi, M.; Lamont, RF; Chaemsaitong, P.; Miranda, J.; et al. A composição e a estabilidade da microbiota vaginal de mulheres grávidas normais são diferentes daquelas de mulheres não grávidas. *Microbiome* **2014**, *2*, 4. [CrossRef]
116. MacIntyre, DA; Chandiramani, M.; Lee, YS; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, TG; et al. O microbioma vaginal durante a gravidez e o período pós-parto em uma população europeia. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8988. [CrossRef]
117. Gomez de Agüero, M.; Ganai-Vonarburg, SC; Fuhrer, T.; Rupp, S.; Uchimura, Y.; Li, H.; Steinert, A.; Heikenwalder, M.; Hapfelmeier, S.; Sauer, U.; et al. A microbiota materna impulsiona o desenvolvimento imunológico inato pós-natal precoce. *Science* **2016**, *351*, 1296–1302. [CrossRef]
118. Scharschmidt, TC; Vásquez, KS; Truong, HA; Gearty, SV; Pauli, M.L.; Nosbaum, A.; Gratz, IK; Otto, M.; Lua, JJ; Liese, J.; e outros. Uma onda de células T reguladoras na pele neonatal medeia a tolerância aos micróbios comensais. *Imunidade* **2015**, *43*, 1011–1121. [RefCruz]

119. Jensen, ET; Bertoni, AG; Crago, OL; Rotter, JI; Chen, YI; Wood, A.; Rich, SS; Goodarzi, MO Parto cesáreo e sensibilidade à insulina em adultos mais velhos: o estudo de avaliação longitudinal do microbioma e da insulina. *J. Endocr. Soc.* **2022**, *6*, bvac072. [\[Referência Cruzada\]](#)
120. Begum, M.; Smithers, L. Cesariana e risco de diabetes tipo 1: Estudo de toda a população. *Diabet. Med.* **2019**, *36*, 1686–1693. [\[CrossRef\]](#)
121. Cardwell, CR; Stene, LC; Joner, G.; Cinek, O.; Svensson, J.; Goldacre, MJ; Parslow, RC; Pozzilli, P.; Brigis, G.; Stoyanov, D.; e outros. A cesárea está associada a um risco aumentado de diabetes mellitus tipo 1 de início na infância: uma meta-análise de estudos observacionais. *Diabetologia* **2008**, *51*, 726–735. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
122. Alhasan, MM; Cait, AM; Heimesaat, MM; Blaut, M.; Klopffleisch, R.; Wedel, A.; Conlon, TM; Yildirim, AO; Sodemann, EB; Mohn, WW; et al. O uso de antibióticos durante a gravidez aumenta a gravidade da asma na prole de maneira dose-dependente. *Allergy* **2020**, *75*, 1979–1990. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
123. Russell, SL; Gold, MJ; Hartmann, M.; Willing, BP; Thorson, L.; Wlodarska, M.; Gill, N.; Blanchet, MR; Mohn, WW; McNagny, KM; et al. Alterações na microbiota induzidas por antibióticos no início da vida aumentam a suscetibilidade à asma alérgica. *EMBO Rep.* **2012**, *13*, 440–447. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
124. Capone, KA; Dowd, SE; Stamatas, GN; Nikolovski, J. Diversidade do microbioma da pele humana no início da vida. *J. Investig. Dermatol.* **2011**, *131*, 2026–2032. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
125. Zhu, T.; Liu, X.; Kong, FQ; Duan, YY; Yee, AL; Kim, M.; Galzote, C.; Gilbert, JA; Quan, ZX Idade e mães: potentes Influências da microbiota da pele infantil. *J. Investig. Dermatol.* **2019**, *139*, 2497–2505.e6. [\[CrossRef\]](#)
126. Oh, J.; Conlan, S.; Polley, EC; Segre, JA; Kong, HH Mudanças na microbiota da pele e das narinas humanas de crianças e adultos saudáveis. *Genoma Med.* **2012**, *4*, 77. [\[CrossRef\]](#)
127. Park, J.; Zhang, Z.; Pillai, V.; Brady, SM; Portillo, JA; MacGibeny, MA; Liang, H.; et al. Mudanças nas comunidades bacterianas e fúngicas da pele de crianças saudáveis em transição pela puberdade. *J. Investig. Dermatol.* **2022**, *142*, 212–219. [\[CrossRef\]](#)
128. Makrantonaki, E.; Zouboulis, C. Uma atualização sobre o papel da glândula sebácea na patogênese da acne. *Dermatoendocrinologia* **2011**, *3*, 41–49. [\[CrossRef\]](#)
129. Schneider, AM; Nolan, ZT; Banerjee, K.; Paine, AR; Cong, Z.; Gettle, SL; Longenecker, AL; Zhan, X.; Agak, GW; Nelson, AM Evolução do microbioma da pele facial durante a puberdade em pele normal e com acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2023**, *37*, 166–175. [\[CrossRef\]](#)
130. Huang, S.; Haiminen, N.; Carrieri, AP; Hu, R.; Jiang, L.; Parida, L.; Russell, B.; Allaband, C.; Zarrinpar, A.; Vázquez-Baeza, Y.; e outros. Microbiomas da pele humana, oral e intestinal preveem a idade cronológica. *mSystems* **2020**, *5*, e00630-19. [\[CrossRef\]](#)
131. Yosipovitch, G.; Maayan-Metzger, A.; Merlob, P.; Sirota, L. Propriedades de barreira da pele em diferentes áreas do corpo em neonatos. *Pediatria* **2000**, *106*, 105–108. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
132. Giusti, F.; Martella, A.; Bertoni, L.; Seidenari, S. Barreira cutânea, hidratação e pH da pele de lactentes menores de 2 anos. *Pediatr. Dermatol.* **2001**, *18*, 93–96. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
133. Stamatas, GN; Nikolovski, J.; Luedtke, MA; Kollias, N.; Wiegand, BC A microestrutura da pele infantil avaliada in vivo difere da pele adulta em organização e no nível celular. *Pediatr. Dermatol.* **2010**, *27*, 125–131. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
134. Wilantho, A.; Deekaew, P.; Srisuttiyakorn, C.; Tongsim, S.; Somboonna, N. Diversidade de comunidades bacterianas na pele facial de homens tailandeses de diferentes faixas etárias. *PeerJ* **2017**, *5*, e4084. [\[CrossRef\]](#)
135. Wilkinson, HN; Hardman, MJ O papel do estrogênio no envelhecimento e reparo cutâneo. *Maturitas* **2017**, *103*, 60–64. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
136. Zouboulis, CC; Makrantonaki, E. Aspectos clínicos e diagnósticos moleculares do envelhecimento da pele. **2011**, *29*, 3–14. [\[Referência Cruzada\]](#)
137. Wilkinson, HN; Hardman, MJ Um papel para o estrogênio no envelhecimento da pele e na biomecânica dérmica. *Mech. Ageing Dev.* **2021**, *197*, 111513. [\[Referência Cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
138. Rabe, JH; Mamelak, AJ; McElgunn, PJ; Morison, WL; Sauder, DN Fotoenvelhecimento: Mecanismos e reparo. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, *55*, 1–19. [\[Referência cruzada\]](#)
139. Fang, JY; Wang, PW; Huang, CH; Chen, MH; Wu, YR; Pan, TL Envelhecimento da pele causado por processos intrínsecos ou extrínsecos caracterizado com proteômica funcional. *Proteômica* **2016**, *16*, 2718–2731. [\[CrossRef\]](#)
140. Zettersten, EM; Ghadially, R.; Feingold, KR; Crumrine, D.; Elias, PM As proporções ótimas de lipídios tópicos do estrato córneo melhoram recuperação da barreira na pele envelhecida cronologicamente. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1997**, *37*, 403–408. [\[CrossRef\]](#)
141. Jugé, R.; Rouaud-Tinguely, P.; Breugnot, J.; Servaes, K.; Grimaldi, C.; Roth, MP; Coppin, H.; Closs, B. Mudança na microbiota da pele de Mulheres da Europa Ocidental ao longo do envelhecimento. *J. Appl. Microbiol.* **2018**, *125*, 907–916. [\[CrossRef\]](#)
142. Nakatsuji, T.; Chen, TH; Açougueiro, AM; Trzoss, LL; Nome, SJ; Shirakawa, KT; Zhou, W.; Ah, J.; Otto, M.; Fenical, W.; e outros. Uma cepa comensal de *Staphylococcus epidermidis* protege contra neoplasia de pele. *Sci. Adv.* **2018**, *4*, eaao4502. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
143. Liu, H.; Arqueiro, NK; Dillen, CA; Wang, Y.; Ashbaugh, AG; Ortines, RV; Kao, T.; Lee, SK; Cai, SS; Moleiro, RJ; e outros. A exposição epicutânea ao *Staphylococcus aureus* impulsiona a inflamação da pele por meio de respostas de células T mediadas por IL-36. *Cell Host Microbe* **2017**, *22*, 653–666. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)



144. Bosco, N.; Noti, M. O envelhecimento do microbioma intestinal e seu impacto na imunidade do hospedeiro. *Genes Immun.* **2021**, *22*, 289–303. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
145. Li, H.; Qi, Y.; Jasper, H. A prevenção do declínio da compartimentalização intestinal relacionado à idade limita a disbiose da microbiota e estende tempo de vida. *Cell Host Microbe* **2016**, *19*, 240–253. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
146. Claesen, J.; Spagnolo, JB; Ramos, SF; Kurita, KL; Byrd, AL; Aksenov, AA; Melnik, AV; Wong, W.R.; Wang, S.; Hernández, RD; e outros. Um antibiótico *Cutibacterium acnes* modula a composição da microbiota da pele humana nos folículos capilares. *Ciência. Trad. Med.* **2020**, *12*, eaay5445. [\[RefCruz\]](#)
147. Shu, M.; Wang, Y.; Yu, J.; Kuo, S.; Coda, A.; Jiang, Y.; Gallo, RL; Huang, CM Fermentação de *Propionibacterium acnes*, uma bactéria comensal no microbioma da pele humana, como probióticos da pele contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e55380. [\[Ref. cruzada\]](#)
148. O'Sullivan, JN; Rea, MC; O'Connor, PM; Hill, C.; Ross, RP A microbiota da pele humana é uma fonte rica de bactérias produtoras de bacteriocina. *estafilococos que matam patógenos humanos. FEMS Microbiol. Ecol.* **2019**, *95*, fyy241. [\[CrossRef\]](#)
149. Zhang, L.; Pitcher, LE; Yousefzadeh, MJ; Niedernhofer, LJ; Robbins, PD; Zhu, Y. Senescência celular: um alvo terapêutico chave no envelhecimento e nas doenças. *J. Clin. Investig.* **2022**, *132*, e158450. [\[CrossRef\]](#)
150. Wilkinson, HN; Hardman, MJ Senescência celular no reparo de feridas agudas e crônicas. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2022**, *14*, a041221. [\[Referência Cruzada\]](#)
151. Chandra, T.; Ewels, PA; Schoenfelder, S.; Furlan-Magaril, M.; Wingett, SW; Kirschner, K.; Andrews, S.; Fraser, P.; Reik, W. Reorganização global da paisagem nuclear em células senescentes. *Cell Rep.* **2015**, *10*, 471–483. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
152. Kurz, DJ; Decary, S.; Erusalimsky, JD A senescência-associada (beta)-galactosidase reflete um aumento na massa lisossomal durante o envelhecimento replicativo de células endoteliais humanas. *J. Cell Sci.* **2000**, *113*, 3613–3622. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
153. Rovira, M.; Sereda, R.; Pladevall-Morera, D.; Ramponi, V.; Marin, I.; Maus, M.; Madrigal-Matute, J.; Diaz, A.; Garcia, F.; Munoz, J.; et al. O proteoma lisossomal de células senescentes contribui para o secretoma da senescência. *Aging Cell* **2022**, *21*, e13707. [\[Referência Cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
154. Rodier, F.; Muñoz, DP; Professoror, R.; Chu, V.; Le, O.; Bhaumik, D.; Coppe, JP; Campeau, E.; Beausejour, CM; Kim, SH; e outros. CICATRIZES DE DNA: Estruturas nucleares distintas que sustentam a parada do crescimento da senescência induzida por danos e a secreção de citocinas inflamatórias. *J. Cell Sci.* **2011**, *124*, 68–81. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
155. Perez-Mancera, PA; Young, AR; Narita, M. Por dentro e por fora: As atividades da senescência no câncer. *Rev. Câncer* **2014**, *14*, 547–558. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
156. Coppé, JP; Patil, CK; Rodier, F.; Sun, Y.; Muñoz, DP; Goldstein, J.; Nelson, PS; Desprez, PY; Campisi, J. Fenótipos secretores associados à senescência revelam funções não autônomas de células do RAS oncogênico e do supressor de tumor p53. *PLoS Biol.* **2008**, *6*, 2853–2868. [\[CrossRef\]](#)
157. Freund, A.; Campisi, J. p38MAPK é um novo regulador independente de resposta a danos no DNA do fenótipo secretor associado à senescência. *EMBO J.* **2011**, *30*, 1536–4158. [\[CrossRef\]](#)
158. Narzt, MS; Pils, V.; Kremslehner, C.; Nagelreiter, IM; Schosserer, M.; Bessonova, E.; Bayer, A.; Reifschneider, R.; Terlecki- Zaniewicz, L.; Waidhofer-Sollner, P.; et al. Filipidômica de fibroblastos dérmicos senescentes identificam lisofosfatidilcolinas como fatores do fenótipo secretor associado à senescência pleiotrópica (SASP). *J. Investig. Dermatol.* **2021**, *141*, 993–1006.e15. [\[CrossRef\]](#)
159. Demaria, M.; Ohtani, N.; Youssef, SA; Rodier, F.; Toussaint, W.; Mitchell, JR; Laberge, RM; Vijg, J.; Van Steeg, H.; Dollé, ME; et al. Um papel essencial para células senescentes na cicatrização ideal de feridas por meio da secreção de PDGF-AA. *Dev. Cell* **2014**, *31*, 722–733. [\[CrossRef\]](#)
160. Wilkinson, HN; Clowes, C.; Banyard, KL; Matteuci, P.; Mace, KA; Hardman, MJ Senescência local elevada na cicatrização de feridas diabéticas está ligada ao reparo patológico via CXCR2. *J. Investig. Dermatol.* **2019**, *139*, 1171–1181.e6. [\[CrossRef\]](#)
161. Lopes-Paciência, S.; St. Germain, E.; Rowell, MC; Ruiz, AF; Kalegari, P.; Ferbeyre, G. A secreção associada à senescência fenótipo e sua regulação. *Cytokine* **2019**, *117*, 15–22. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
162. Salminen, A.; Kauppinen, A.; Kaamiranta, K. Papel emergente da sinalização NF-kappaB na indução do fenótipo secretor associado à senescência (SASP). *Célula. Sinal.* **2012**, *24*, 835–845. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
163. Acosta, JC; Banito, A.; Wuestefeld, T.; Georgilis, A.; Janich, P.; Morton, JP; Athineos, D.; Kang, TW; Lasitschka, F.; Andrusis, M.; e outros. Um complexo programa secretor orquestrado pelo inflamassoma controla a senescência parácrina. *Nat. Biol. celular.* **2013**, *15*, 978–990. [\[RefCruz\]](#)
164. Vettorelli, S.; Lagnado, A.; Halim, J.; Moore, W.; Talbot, D.; Barrett, K.; Chapman, J.; Bétula, J.; Ogronnik, M.; Meves, A.; e outros. Melanócitos humanos senescentes conduzem o envelhecimento da pele por meio da disfunção do telômero parácrino. *EMBO J.* **2019**, *38*, e101982. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
165. Wilkinson, HN; Hardman, MJ Senescência de feridas: Uma ligação funcional entre diabetes e envelhecimento? **2021**, *30*, 68–73. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
166. Waaijer, ME; Paróquia, NÓS; Strongitharm, BH; van Heemst, D.; Slagboom, PE; de Craen, AJ; Sedivy, JM; Westendorp, RG; Gunn, DA; Maier, AB O número de células positivas para p16INK4a na pele humana reflete a idade biológica. *Célula de Envelhecimento* **2012**, *11*, 722–725. [\[Referência Cruzada\]](#)
167. Dimri, GP; Lee, X.; Basile, G.; Acosta, M.; Scott, G.; Roskelley, C.; Medrano, EE; Linskens, M.; Rubelj, I.; Pereira-Smith, O. Um biomarcador que identifica células humanas senescentes em cultura e em pele envelhecida in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **1995**, *92*, 9363–9367. [\[CrossRef\]](#)

168. Krishnamurthy, J.; Kovalev, GI; Al-Regaiey, K.; Su, L.; Sharpless, NE A expressão de Ink4a/Arf é uma biomarcador do envelhecimento. *J. Clin. Investig.* **2004**, *114*, 1299–1307. [\[CrossRef\]](#)
169. Jeyapalan, JC; Ferreira, M.; Herbig, U. Acúmulo de células senescentes em tecido mitótico de primatas envelhecidos. *Envelhecimento mecânico Dev.* **2007**, *128*, 36–44. [\[CrossRef\]](#)
170. Waldera Lupa, DM; Kalfalah, F.; Boukamp, P.; Poschmann, G.; Volpi, E.; Gotz-Rosch, C.; Bernerd, F.; Huebenthal, U.; et al. Caracterização de proteínas secretadas associadas ao envelhecimento da pele (SAASP) produzidas por fibroblastos dérmicos isolados de pele humana intrinsecamente envelhecida. *J. Investig. Dermatol.* **2015**, *135*, 1954–1968. [\[CrossRef\]](#)
171. Prata, L.; Tchkonja, T.; Kirkland, JL Eliminação de células senescentes pelo sistema imunológico: terapias emergentes oportunidades. *Semin. Immunol.* **2018**, *40*, 101275. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
172. Muñoz, DP; Yannoni, SM; Daemen, A.; Sol, Y.; Vakar-Lopez, F.; Kawahara, M.; Freund, AM; Rodier, F.; Wu, JD; Desprez, PY; e outros. Mecanismos direcionáveis que conduzem a imunoevasão de células senescentes persistentes ligam o câncer resistente à quimioterapia ao envelhecimento. *JCI Insight* **2019**, *5*, e124716. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
173. Pereira, BI; Devine, OP; Vukmanovic-Stejic, M.; Câmaras, ES; Subramanian, P.; Patel, N.; Virasami, A.; Sebire, NJ; Kinsler, V.; Waldovinos, A.; e outros. As células senescentes evitam a depuração imunológica através da inibição de células T NK e CD8 (+) mediada por HLA-E. *Nat. Comum.* **2019**, *10*, 2387. [\[Referência cruzada\]](#)
174. Le Maitre, CL; Freemont, AJ; Hoyland, JA Senescência celular acelerada em discos intervertebrais degenerados: Um possível papel na patogênese da degeneração do disco intervertebral. *Arthritis Res. Ther.* **2007**, *9*, R45. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
175. Parrinello, S.; Coppe, JP; Krtolica, A.; Campisi, J. Interações estromais-epiteliais no envelhecimento e no câncer: fibroblastos senescentes alteram diferenciação de células epiteliais. *J. Cell Sci.* **2005**, *118*, 485–496. [\[CrossRef\]](#)
176. Dasgupta, J.; Kar, S.; Liu, R.; Joseph, J.; Kalyanaraman, B.; Remington, SJ; Chen, C.; Melendez, JA Espécies reativas de oxigênio controlam a metaloproteinase-1 da matriz associada à senescência por meio da cinase c-Jun-N-terminal. **2010**, *225*, 52–62. [\[Referência Cruzada\]](#)
177. Qin, Z.; Balimunkwe, RM; Quan, T. A redução do tamanho dos fibroblastos dérmicos relacionada à idade aumenta a metaloproteção da matriz múltipla teinases observadas na pele humana envelhecida in vivo. *Br. J. Dermatol.* **2017**, *177*, 1337–1348. [\[CrossRef\]](#)
178. Fligiel, SE; Varani, J.; Datta, SC; Kang, S.; Fisher, GJ; Voorhees, JJ Degradação de colágeno em pele envelhecida/fotodanificada in vivo e após exposição à metaloproteinase-1 da matriz in vitro. *J. Investig. Dermatol.* **2003**, *120*, 842–848. [\[CrossRef\]](#)
179. Takaya, K.; Kishi, K. O envelhecimento dos fibroblastos afeta adversamente a formação da matriz extracelular por meio do humoral senescente Fator Ependimina-Proteína Relacionada 1. *Células* **2022**, *11*, 3749. [\[CrossRef\]](#)
180. Shin, E.-K.; Park, H.; Noh, J.-Y.; Lim, K.-M.; Chung, J.-H. Alterações na forma das plaquetas e dinâmica do citoesqueleto como nova terapia Alvos para Medicamentos Antitrombóticos. *Biomol. Ther.* **2017**, *25*, 223–230. [\[CrossRef\]](#)
181. Fisher, GJ; Quan, T.; Purohit, T.; Shao, Y.; Cho, MK; He, T.; Varani, J.; Kang, S.; Voorhees, JJ A fragmentação do colágeno promove estresse oxidativo e eleva a metaloproteinase-1 da matriz em fibroblastos na pele humana envelhecida. **2009**, *174*, 101–114. [\[Referência Cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
182. Choi, EJ; Kil, IS; Cho, EG Vesículas extracelulares derivadas de fibroblastos senescentes atenuam o efeito dérmico sobre os queratinócitos Diferenciação. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1022. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
183. Adamus, J.; Bosko, C.; Lee, JM p16INK4A influencia o fenótipo de envelhecimento no equivalente de pele viva. *J. Investigação. Dermatol.* **2014**, *134*, 1131–1133. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
184. Weinmullner, R.; Zbiral, B.; Becirovic, A.; Stelzer, EM; Nagelreiter, F.; Schosserer, M.; Lammermann, I.; Liendl, L.; Lang, M.; Terlecki-Zaniewicz, L.; et al. Modelos organotípicos de cultura de pele humana construídos com fibroblastos senescentes mostram características do envelhecimento da pele. *Envelhecimento Mecânico. Dis.* **2020**, *6*, 4. [\[CrossRef\]](#)
185. Bauwens, E.; Páree, T.; Meurant, S.; Bouriez, I.; Hannart, J.; Wera, AC; Khelfi, A.; Fattaccioni, A.; Burteau, S.; Demazy, J.; e outros. Senescência induzida por UVB em queratinócitos prejudica o equilíbrio de aminoácidos. *J. Investig. Dermatol.* 2022, no prelo. [\[CrossRef\]](#)
186. Moon, KC; Yang, JP; Lee, JS; Jeong, SH; Dhong, ES; Han, SK Efeitos da irradiação ultravioleta na senescência celular em ceratinócitos versus fibroblastos. *J. Craniofac. Surg.* **2019**, *30*, 270–275. [\[CrossRef\]](#)
187. Chainiaux, F.; Magalhães, JP; Eliaers, F.; Remacle, J.; Toussaint, O. Senescência prematura induzida por UVB da pele diplóide humana fibroblastos. *Int. J. Biochem. Biologia Celular.* **2002**, *34*, 1331–1339. [\[CrossRef\]](#)
188. Lowenau, LJ; Zoschke, C.; Brodewolf, R.; Volz, P.; Hausmann, C.; Wattanapitayakul, S.; Boreham, A.; Alexiev, U.; Schafer-Korting, M. Aumento da permeabilidade da epiderme humana reconstruída a partir de queratinócitos irradiados com UVB. *Eur. J. Farmácia. Biofarmácia.* **2017**, *116*, 149–154. [\[CrossRef\]](#)
189. Jin, SP; Han, SB; Kim, YK; Parque, EE; Dó, EJ; Kim, KH; Lee, D.H.; Chung, JH Mudanças na expressão da proteína de junção estreita no envelhecimento intrínseco e fotoenvelhecimento na pele humana in vivo. *J. Dermatol. Sci.* **2016**, *84*, 99–101. [\[CrossRef\]](#)
190. Krower, VJ; Caramba, LH; Langelaar-Makkinje, M.; Regan-Klapisz, E.; Post, JA A senescência das células endoteliais está associada a junções célula-célula rompidas e permeabilidade de monocamada aumentada. *Vasc. Cell* **2012**, *4*, 12. [\[CrossRef\]](#)
191. Takahashi, M.; Tezuka, T. O conteúdo de aminoácidos livres no estrato córneo é aumentado na xerose senil. *Arch. Dermatol. Res.* **2004**, *295*, 448–452. [\[Ref. cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
192. Li, J.; Tang, H.; Hu, X.; Chen, M.; Xie, H. A expressão do gene e da proteína da aquaporina-3 na pele humana protegida do sol diminui com envelhecimento da pele. *Australas. J. Dermatol.* **2010**, *51*, 106–112. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
193. Jensen, JM; Forl, M.; Winoto-Morbach, S.; Seite, S.; Schunck, M.; Proksch, E.; Schutze, S. Atividades de esfingomielinase ácida e neutra, ceramida sintase e ceramidase ácida no envelhecimento cutâneo. *Exp. Dermatol.* **2005**, *14*, 609–618. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

194. Pawlikowski, JS; McBryan, T.; van Tuyn, J.; Drotar, ME; Hewitt, RN; Maier, AB; King, A.; Blyth, K.; Wu, H.; Adams, PD A sinalização Wnt potencializa a nevogênese. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **2013**, *110*, 16009–16014. [\[CrossRef\]](#)
195. Ele, C.; Wu, Q.; Hayashi, N.; Nakano, F.; Nakatsukasa, E.; Tsuduki, T. Dieta restrita em carboidratos altera a microbiota intestinal, promove a senescência e encurta o tempo de vida em camundongos propensos à senescência acelerada. *J. Nutr. Biochem.* **2020**, *78*, 108326. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
196. Xing, J.; Mao, C.; Liu, Y.; Wang, T.; Zhao, Q.; Zhang, X.; Yan, F.; Zhang, H. A hipóxia induz a senescência da medula óssea células-tronco mesenquimais via microbiota intestinal alterada. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2020. [\[CrossRef\]](#)
197. Saccon, TD; Nagpal, R.; Cavalcante, MB; Nunes, ADC; Schneider, A.; Gesing, A.; Hughes, B.; Yousefzadeh, M.; Tchkonja, T.; et al. Combinação senolítica de dasatinibe e quercetina alivia a senescência intestinal e a inflamação e modula o microbioma intestinal em camundongos idosos. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **2021**, *76*, 1895–1905. [\[CrossRef\]](#)
198. Mi, W.; Hu, Z.; Xu, L.; Bian, X.; Lian, W.; Yin, S.; Zhao, S.; Gao, W.; Guo, C.; Shi, T. A quercetina afeta positivamente os perfis de expressão gênica e a via metabólica da microbiota intestinal de camundongos tratados com antibióticos. *Front. Microbiol.* **2022**, *13*, 983358. [\[CrossRef\]](#)
199. Wilmanski, T.; Diener, C.; Rappaport, N.; Patwardhan, S.; Wiedrick, J.; Lapidus, J.; Earls, JC; Zimmer, A.; Glusman, G.; Robinson, M.; et al. O padrão do microbioma intestinal reflete o envelhecimento saudável e prevê a sobrevivência em humanos. *Metab.* **2021**, *3*, 274–286. [\[Referência Cruzada\]](#)
- Português 200. Andersson, T.; Erturk Bergdahl, G.; Saleh, K.; Magnusdottir, H.; Stodkilde, K.; Andersen, CBF; Lundqvist, K.; Jensen, A.; Bruggemann, H.; Lood, R. Bactérias comuns da pele protegem seu hospedeiro do estresse oxidativo por meio do antioxidante secretado RoxP. *Ciência Rep.* **2019**, *9*, 3596. [\[CrossRef\]](#)
201. Mathiasen, SL; Gall-Mas, L.; Pateras, IS; Theodorou, SDP; Namini, MRJ; Hansen, MB; Martin, OCB; Vadivel, CK; Ntostoglou, K.; Manteiga, D.; e outros. As genotoxinas bacterianas induzem a senescência das células T. *Célula Rep.* **2021**, *35*, 109220. [\[CrossRef\]](#) [\[Pub Med\]](#)
202. Wilkinson, HN; Hardman, MJ Cicatrização de feridas: mecanismos celulares e resultados patológicos. *Open Biol.* **2020**, *10*, 200223. [\[Referência Cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
203. Gosain, A.; DiPietro, LA Envelhecimento e cicatrização de feridas. *World J. Surg.* **2004**, *28*, 321–326. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
204. Gould, L.; Abadir, P.; Brem, H.; Carter, M.; Conner-Kerr, T.; Davidson, J.; DiPietro, L.; Falanga, V.; Fife, C.; Gardner, S.; e outros. Reparo e cicatrização de feridas crônicas em adultos mais velhos: Status atual e pesquisa futura. *Wound Repair Regen.* **2015**, *23*, 427–438. [\[Referência Cruzada\]](#)
205. Tun, K.; Shurko, JF; Ryan, L.; Lee, GC Saúde baseada na idade e carga econômica de infecções de pele e tecidos moles nos Estados Unidos Estados, 2000 e 2012. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0206893. [\[CrossRef\]](#)
206. Wicke, C.; Bachinger, A.; Coerper, S.; Beckert, S.; Witte, MB; Konigsrainer, A. O envelhecimento influencia a cicatrização de feridas em pacientes com feridas crônicas nas extremidades inferiores tratadas em um centro especializado em tratamento de feridas. *Wound Repair Regen.* **2009**, *17*, 25–33. [\[CrossRef\]](#)
207. Guest, JF; Vowden, K.; Vowden, P. O fardo econômico da saúde que as feridas agudas e crônicas impõem a um doente clínico médio grupo de comissionamento/conselho de saúde no Reino Unido. *J. Wound Care* **2017**, *26*, 292–303. [\[CrossRef\]](#)
208. Nussbaum, SR; Carter, MJ; Fife, CE; DaVanzo, J.; Haught, R.; Nussgart, M.; Cartwright, D. Uma avaliação econômica do impacto, custo e implicações da política do Medicare de feridas crônicas que não cicatrizam. *Value Health* **2018**, *21*, 27–32. [\[CrossRef\]](#)
209. Jun, JI; Lau, LF A senescência celular controla a fibrose na cicatrização de feridas. *Aging* **2010**, *2*, 627–631. [\[CrossRef\]](#)
210. Sindrilaru, A.; Peters, T.; Wieschalka, S.; Baican, C.; Baican, A.; Peter, H.; Hainzl, A.; Schatz, S.; Qi, Y.; Schlecht, A.; et al. Uma população de macrófagos M1 pró-inflamatórios desenfreada induzida por ferro prejudica a cicatrização de feridas em humanos e camundongos. *J. Clin. Investigação.* **2011**, *121*, 985–997. [\[CrossRef\]](#)
211. Mendez, MV; Stanley, A.; Park, HY; Shon, K.; Phillips, T.; Menzoian, JO Fibroblastos cultivados de úlceras venosas apresentam características celulares da senescência. *J. Vasc. Surg.* **1998**, *28*, 876–883. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
212. Stanley, A.; Osler, T. Senescência e as taxas de cura de úlceras venosas. *J. Vasc. Surg.* **2001**, *33*, 1206–1211. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
213. Fontes, E.; Fontes, M.; Alarcón, M.; Palomo, I. Disfunção do Sistema Imunológico em Idosos. *UM. Acad. Grande. Ciência.* **2017**, *89*, 285–299. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Português 214. Shibata, K.; Ogai, K.; Ogura, K.; Urai, T.; Aoki, M.; Arisandi, D.; Takahashi, N.; Okamoto, S.; Sanada, H.; Sugama, J. Fisiologia da pele e seu microbioma como fatores associados à recorrência de lesões por pressão. **2021**, *23*, 75–81. [\[Referência Cruzada\]](#)
215. Paharik, AE; Parlet, CP; Chung, N.; Todd, DA; Rodriguez, EI; Van Dyke, MJ; Cech, NB; Horswill, AR Cepa estafilocócica coagulase-negativa previne colonização por *Staphylococcus aureus* e infecção de pele ao bloquear o quorum sensing. *Cell Host Microbe* **2017**, *22*, 746–756.e5. [\[CrossRef\]](#)
- [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) 216. Rodriguez-Carlos, A.; Trujillo, V.; González-Curiel, I.; Marin-Luevano, S.; Torres-Juárez, F.; Santo-Marido, A.; Rivas-James, C.; Enciso-Moreno, JA; Zaga-Clavellina, V.; Rivas-Santiago, B. O peptídeo RNase 7 de defesa do hospedeiro é regulado negativamente na pele de pacientes diabéticos com ou sem úlceras crônicas, e sua expressão é alterada com metformina. *Arco. Med. Res. Rev.* **2020**, *51*, 327–3 [\[Referência Cruzada\]](#)
217. Redel, H.; Gao, Z.; Li, H.; Alekseyenko, AV; Zhou, Y.; Perez-Perez, GI; Weinstock, G.; Sodergren, E.; Blaser, MJ Quantificação e composição da microbiota cutânea em homens diabéticos e não diabéticos. *J. Infectar. Dis.* **2013**, *207*, 1105–1114. [\[RefCruz\]](#)
218. Kim, JH; Ruegger, PR; Lebig, EG; VanSchalkwyk, S.; Jeske, DR; Hsiao, A.; Borneman, J.; Martins-Green, M. Altos níveis de estresse oxidativo criam um microambiente que diminui significativamente a diversidade da microbiota em feridas crônicas diabéticas e promove a formação de biofilme. *Frente. Célula. Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, 259. [\[CrossRef\]](#)

219. Wilkinson, HN; Iveson, S.; Hardman, MJ Um novo vidro bioativo de prata provoca eficácia antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* em um modelo de biofilme de ferida cutânea ex vivo. *Frente. Microbiol.* **2018**, *9*, 1450.  
[\[Referência Cruzada\]](#)
220. Wolcott, RD; Hanson, JD; Rees, EJ; Koenig, LD; Phillips, CD; Wolcott, RA; Cox, SB; White, JS Análise da microbiota de feridas crônicas de 2.963 pacientes por pirosequenciamento de 16S rDNA. *Wound Repair Regen.* **2016**, *24*, 163–174. [\[CrossRef\]](#)
221. Colsky, AS; Kirsner, RS; Kerdell, FA Análise das suscetibilidades a antibióticos da flora de feridas cutâneas em pacientes hospitalizados de dermatologia . A crise da resistência a antibióticos veio à tona. *Arch. Dermatol.* **1998**, *134*, 1006–1009. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
222. James, GA; Swogger, E.; Pulcini, E.; Secor, P.; Costerton, JW; Stewart, PS Biofilmes em feridas crônicas. *Regeneração de Reparo de Feridas.* **2008**, *16*, 37–44. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
223. Siddiqui, AR; Bernstein, JM Infecção crônica de ferida: fatos e controvérsias. *Clin. Dermatol.* **2010**, *28*, 519–526. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
224. Glaudemans, AW; Lipsky, BA Desafios no diagnóstico de infecção no pé diabético. *Diabet. Med.* **2015**, *32*, 748–759.  
[\[Referência Cruzada\]](#)
225. Pastar, I.; O'Neill, K.; Pádula, L.; Chiefe, CR; Burgess, JL; Chen, V.; García, D.; Stojadinovic, O.; Hower, S.; Plano, GV; e outros. *Staphylococcus epidermidis* aumenta a resposta imune inata pela ativação de células T gama delta e indução de perforina-2 na pele humana. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 550946. [\[CrossRef\]](#)
226. Williams, H.; Crompton, RA; Thomason, HA; Campbell, L.; Singh, G.; McBain, AJ; Cruickshank, SM; Hardman, MJ 2017. A expressão cutânea de Nod2 regula o microbioma da pele e a cicatrização de feridas em um modelo murino. *J. Investig. Dermatol.* **2017**, *137*, 2427–2436. [\[CrossRef\]](#)
227. Dowd, SE; Sun, Y.; Secor, PR; Rhoads, DD; Wolcott, BM; James, GA; Wolcott, RD Pesquisa de diversidade bacteriana em feridas crônicas usando pirosequenciamento, DGGE e sequenciamento shotgun de ribossomo completo. *BMC Microbiol.* **2008**, *8*, 43. [\[CrossRef\]](#)
228. Loesche, M.; Gardner, SE; Kalan, L.; Horwinski, J.; Zheng, Q.; Hodkinson, BP; Tyldsley, AS; Franciscus, CL; Hillis, SL; Mehta, S.; et al. Estabilidade temporal na microbiota de feridas crônicas está associada à má cicatrização. *J. Investig. Dermatol.* **2017**, *137*, 237–244. [\[CrossRef\]](#)
229. MacDonald, A.; Brodell, JD, Jr.; Daiss, JL; Schwarz, EM; Oh, I. Evidência de microbiomas diferenciais na cicatrização versus não cicatrização de úlceras do pé diabético antes e após a terapia de salvamento do pé. *J. Orthop. Res.* **2019**, *37*, 1596–1603. [\[CrossRef\]](#)
230. Sloan, TJ; Turton, JC; Tyson, J.; Musgrove, A.; Fleming, VM; Lister, MM; Loose, MW; Sockett, RE; Diggle, M.; Game, FL; et al. Examinando úlceras diabéticas de calcanhar através de uma lente ecológica: Dinâmica da comunidade microbiana associada à cura e infecção. *J. Med. Microbiol.* **2019**, *68*, 230–240. [\[CrossRef\]](#)
231. Verbanic, S.; Shen, Y.; Lee, J.; Deacon, JM; Chen, IA Preditores microbianos de cicatrização e efeito de curto prazo do desbridamento na microbiota de feridas crônicas. *NPJ Biofilms Microbiomes* **2020**, *6*, 21. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
232. Gardner, SE; Hillis, SL; Heilmann, K.; Segre, JA; Grice, EA O microbioma da úlcera neuropática do pé diabético está associado a fatores clínicos. *Diabetes* **2013**, *62*, 923–930. [\[CrossRef\]](#)
233. Wang, G.; Sweren, E.; Liu, H.; Wier, E.; Afonso, deputado; Chen, R.; Islã, N.; Li, A.; Xue, Y.; Chen, J.; e outros. A bactéria induz a regeneração da pele através da sinalização IL-1beta. *Micróbio hospedeiro celular* **2021**, *29*, 777–791.e6. [\[RefCruz\]](#) [\[Pub Med\]](#)
234. Wang, G.; Sweren, E.; Andrews, W.; Li, Y.; Chen, J.; Xue, Y.; Wier, E.; Afonso, deputado; Luo, L.; Miao, Y.; e outros. O microbioma comensal promove a regeneração do folículo capilar induzindo a sinalização HIF-1alfa dos queratinócitos e o metabolismo da glutamina. *Ciência Adv.* **2023**, *9*, eabo7555. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
235. Kong, HH; Anderson, B.; Clavel, T.; Comum, JE; Jackson, SA; Olson, ND; Segre, JA; Traidl-Hoffmann, C. Pele Performativa Pesquisa de Microbioma: Um Método para a Loucura. *J. Investig. Dermatol.* **2017**, *137*, 561–568. [\[CrossRef\]](#)
236. Gupta, S.; Mortensen, MS; Schjorring, S.; Trivedi, U.; Vestergaard, G.; Estocolmo, J.; Bisgaard, H.; Kroghfelt, KA; Sorensen, SJ O sequenciamento de amplicon fornece informações mais precisas sobre o microbioma em crianças saudáveis em comparação à cultura. *Comun. Biol.* **2019**, *2*, 291. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
237. Botterel, F.; Angebault, C.; Cabaret, O.; Stressmann, FA; Costa, JM; Wallet, F.; Wallaert, B.; Bruce, K.; Delhaes, L. Diversidade fúngica e bacteriana da microbiota das vias aéreas em adultos com fibrose cística: concordância entre métodos convencionais e sequenciamento ultraprofundo e seu uso prático no laboratório clínico. *Mycopathologia* **2018**, *183*, 171–183. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
238. Mahnic, A.; Rupnik, M. Comparação entre abordagens baseadas em cultivo e sequenciamento para Análise de microbiota em swabs e biópsias de feridas crônicas. *Frente. Med.* **2021**, *8*, 607255. [\[CrossRef\]](#)
239. Timm, CM; Loomis, K.; Stone, W.; Mehoke, T.; Brensing, B.; Pellicore, M.; Staniczenko, PPA; Charles, C.; Nayak, S.; Karig, DK Isolamento e caracterização de diversos representantes microbianos do microbioma da pele humana. *Microbiome* **2020**, *8*, 58.  
[\[Referência Cruzada\]](#)
240. Bauer, E.; Baldini, F.; Thiele, I.; Kaleta, C. BacArena: Modelagem metabólica individual de heterogêneos micróbios em comunidades complexas. *PLoS Comput. Biol.* **2017**, *13*, e1005544. [\[CrossRef\]](#)
241. Li, L.; Genco, RJ; Wactawski-Wende, J.; Goodison, S.; Diaz, PI; Sun, Y. Abordagem computacional para modelar paisagens de microbioma associadas à progressão de doenças humanas crônicas. *PLoS Comput. Biol.* **2022**, *18*, e1010373. [\[CrossRef\]](#)
242. Woese, CR; Fox, GE Estrutura filogenética do domínio procariótico: Os reinos primários. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **1977**, *74*, 5088–5090. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)



243. Olsen, GJ; Lane, DJ; Giovannoni, SJ; Pace, NR; Stahl, DA Ecologia e evolução microbiana: uma abordagem de RNA ribossômico. *Revista de Microbiologia*. **1986**, *40*, 337–365. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
244. Brooks, JP; Edwards, DJ; Harwich, MD, Jr.; Rivera, MC; Fettweis, JM; Serrano, MG; Reris, RA; Sheth, NU; Huang, B.; Girerd, P.; et al. A verdade sobre a metagenômica: quantificando e neutralizando o viés em estudos de 16S rRNA. *BMC Microbiol.* **2015**, *15*, 66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
245. Schloss, PD; Gevers, D.; Westcott, SL Reduzindo os efeitos da amplificação de PCR e artefatos de sequenciamento em estudos baseados em 16S rRNA . *PLoS ONE* **2011**, *6*, e27310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
246. Poulsen, CS; Ekstrom, CT; Aarestrup, FM; Pamp, SJ Plataforma de preparação e sequenciamento de biblioteca introduz preconceito em Caracterizações baseadas em metagenômica de microbiomas. *Microbiol. Spectr.* **2022**, *10*, e00090-22. [[CrossRef](#)]
247. Byrd, AL; Deming, C.; Cassidy, SK; Harrison, OJ; Ng, WI; Conlan, S.; Belkaid, Y.; Segre, JA; Kong, HH; Programa de Sequenciamento Comparativo NISC. Diversidade de cepas de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* subjacentes à dermatite atópica pediátrica. *Sci. Transl. Med.* **2017**, *9*, eaal4651. [[CrossRef](#)]
248. Kong, HH Microbioma da pele: Insights baseados em genômica sobre a diversidade e o papel dos micróbios da pele. *Trends Mol. Med.* **2011**, *17*, 320–328. [[Referência Cruzada](#)]
249. De Filippis, F.; Laiola, M.; Blaiotta, G.; Ercolini, D. Diferentes alvos de amplicon para estudos baseados em sequenciamento da diversidade fúngica. Aplicação. *Ambiente. Microbiol.* **2017**, *83*, e00905-17. [[CrossRef](#)]
250. Marizzoni, M.; Gurry, T.; Provasi, S.; Greub, G.; Lopizzo, N.; Ribaldi, F.; Festari, C.; Mazzelli, M.; Mombelli, E.; Salvatore, M.; e outros. Comparação de Pipelines de Bioinformática e Sistemas Operacionais para Análises de Sequências de Amplicon do Gene 16S rRNA em Amostras Fecais Humanas. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 1262. [[CrossRef](#)]
251. Malla, MA; Dubey, A.; Kumar, A.; Yadav, S.; Hashem, A.; Abd\_Allah, EF Explorando o Microbioma Humano: O Potencial Papel Futuro do Sequenciamento de Próxima Geração no Diagnóstico e Tratamento de Doenças. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 2868. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
252. Pearman, WS; Freed, NE; Silander, OK Testando as vantagens e desvantagens de células eucarióticas de leitura curta e longa metagenômica usando leituras simuladas. *BMC Bioinform.* **2020**, *21*, 220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
253. McLaren, MR; Willis, AD; Callahan, BJ Viés consistente e corrigível em experimentos de sequenciamento metagenômico. *eLife* **2019**, *8*, e46923. [[Referência Cruzada](#)] [[PubMed](#)]
254. Acosta, EM; Little, KA; Bratton, BP; Mao, X.; Payne, A.; Devenport, D.; Gitai, Z. DNA bacteriano na superfície da pele superrepresenta o microbioma viável da pele. *BioRxiv* **2021**, 455933. [[CrossRef](#)]
255. Chen, L.; Zhao, N.; Cao, J.; Liu, X.; Xu, J.; Ma, Y.; Yu, Y.; Zhang, X.; Zhang, W.; Guan, X.; et al. Metagenômica de leitura curta e longa expande variações estruturais individualizadas em microbiomas intestinais. *Nat Commun.* **2022**, *13*, 3175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
256. Xia, Y.; Li, X.; Wu, Z.; Nie, C.; Cheng, Z.; Sun, Y.; Liu, L.; Zhang, T. Estratégias e ferramentas em iluminação integrada e nanoporos análise metagenômica de dados do microbioma. *iMeta* **2023**, e72. [[CrossRef](#)]
257. Spittaels, KJ; Ongena, R.; Zouboulis, CC; Crabbe, A.; Coenye, T. *Cutibacterium acnes* As cepas de filotipo I e II interagem Diferentemente com células da pele humana. *Frente. Infecção celular. Microbiol.* **2020**, *10*, 575164. [[CrossRef](#)]
258. Yu, Y.; Champer, J.; Agak, GW; Kao, S.; Modlin, RL; Kim, J. Diferentes filotipos de *Propionibacterium acnes* induzem respostas imunes distintas e expressam proteomas de superfície e secretados únicos. *J. Investig. Dermatol.* **2016**, *136*, 2221–2228. [[CrossRef](#)]
259. Saheb Kashaf, S.; Proctor, DM; Deming, C.; Saary, P.; Holzer, M.; Taylor, ME; Kong, HH; Segre, JA; Almeida, A.; Programa de Sequenciamento Comparativo NISC; et al. Integrando cultivo e metagenômica para uma visão multi-reino da diversidade e funções do microbioma da pele. *Nat. Microbiol.* **2022**, *7*, 169–179. [[CrossRef](#)]
260. Thingholm, LB; Ruhlemann, MC; Koch, M.; Fuqua, B.; Laucke, G.; Boehm, R.; Bang, C.; Franzosa, EA; Hubenthal, M.; Rahnavard, A.; et al. Indivíduos obesos com e sem diabetes tipo 2 mostram diferentes capacidades funcionais e composições microbianas intestinais. *Cell Host Microbe* **2019**, *26*, 252–264.e10. [[CrossRef](#)]
261. Zheng, W.; Zhao, S.; Yin, Y.; Zhang, H.; Needham, DM; Evans, ED; Dai, CL; Lu, PJ; Alm, EJ; Weitz, DA Genômica de alto rendimento, de micróbio único com resolução de tensão, aplicada a um microbioma intestinal humano. *Science* **2022**, *376*, eabm1483. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
262. Gotschlich, EC; Colbert, RA; Gill, T. Métodos em pesquisa de microbioma: passado, presente e futuro. *Melhor. Prática. Res. Clínica. Reumatol.* **2019**, *33*, 101498. [[Referência cruzada](#)]
263. Ruiz-Perez, CA; Conrad, RE; Konstantinidis, KT MicrobeAnnotator: Um pipeline de anotação funcional abrangente e amigável para genomas microbianos. *BMC Bioinform.* **2021**, *22*, 11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
264. Wemheuer, F.; Taylor, JA; Daniel, R.; Johnston, E.; Meinicke, P.; Thomas, T.; Wemheuer, B. Tax4Fun2: Predição de perfis funcionais específicos de habitat e redundância funcional com base em sequências do gene 16S rRNA. *Environ. Microbiome* **2020**, *15*, 11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
265. Parks, DH; Tyson, GW; Hugenholtz, P.; Beiko, RG STAMP: Análise estatística de perfis taxonômicos e funcionais. *Bioinformática* **2014**, *30*, 3123–3124. [[CrossRef](#)]
266. Martin, S.; Céus, D.; Lan, Y.; Horsfield, S.; Clark, MD; Leggett, RM Amostragem adaptativa de nanoporos: uma ferramenta para enriquecimento de espécies de baixa abundância em amostras metagenômicas. *Genome Biol.* **2022**, *23*, 11. [[CrossRef](#)]
267. Sinha, R.; Abu-Ali, G.; Vogtmann, E.; Fodor, AA; Ren, B.; Amir, A.; Schwager, E.; Crabtree, J.; Ma, S.; O Consórcio do Projeto de Controle de Qualidade do Microbioma; et al. Avaliação da variação no sequenciamento do amplicon da comunidade microbiana pelo consórcio do projeto Controle de Qualidade do Microbioma (MBQC). **2017**, *35*, 1077–1086. [[CrossRef](#)]

268. Peabody, MA; Van Rossum, T.; Lo, R.; Brinkman, FS Avaliação de métodos de classificação de sequências de metagenômica shotgun usando comunidades simuladas in silico e in vitro. *BMC Bioinformatics* **2015**, *16*, 363. [\[CrossRef\]](#)
269. Wilkinson, HN; Guinn, BA; Hardman, MJ O perfil combinado de metalômica/transcriptômica revela um papel importante para os metais em Reparo de Feridas. *Frente. Célula. Dev. Biol.* **2021**, *9*, 788596. [\[CrossRef\]](#)
270. Belkaid, Y.; Harrison, OJ Imunidade Homeostática e a Microbiota. *Imunidade* **2017**, *46*, 562–576. [\[CrossRef\]](#)
271. Larson, PJ; Chong, D.; Fleming, E.; Oh, J. Desafios no desenvolvimento de um sistema modelo humano para pesquisa do microbioma da pele. *J. Investigação. Dermatol.* **2021**, *141*, 228–231.e4. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
272. Kohda, K.; Li, X.; Soga, N.; Nagura, R.; Duerna, T.; Nakajima, S.; Nakagawa, I.; Ito, M.; Ikeuchi, A. Um modelo de infecção mista in vitro com estafilococos comensais e patogênicos para a exploração de interações interespecíficas e seus impactos na fisiologia da pele. *Frente. Célula. Infect. Microbiol.* **2021**, *11*, 712360. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
273. Wilkinson, HN; McBain, AJ; Stephenson, C.; Hardman, MJ Comparando a eficácia de dispositivos de desbridamento de polímeros usando um modelo de biofilme de ferida suína. *Adv. Tratamento de feridas.* **2016**, *5*, 475–485. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
274. Popov, L.; Amieva, MR Modelos tridimensionais de pele humana para compreender a colonização e infecção da pele por *Staphylococcus aureus*. *Frente. Immunol.* **2014**, *5*, 41. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
275. Di Grazia, A.; Luca, V.; Segev-Zarko, LA; Shai, Y.; Mangoni, ML Temporinas A e B estimulam a migração de ceratinócitos HaCaT e matam *Staphylococcus aureus* intracelular. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 2520–2527. [\[CrossRef\]](#)
276. Williams, MR; Nakatsuji, T.; Sanford, JA; Vrbanc, AF; Gallo, RL *Staphylococcus aureus* induz aumento da serina protease Atividade em Queratinócitos. *J. Investig. Dermatol.* **2017**, *137*, 377–384. [\[CrossRef\]](#)
277. Rademacher, F.; Simanski, M.; Hesse, B.; Dombrowsky, G.; Glaser, R.; Harder, J. *Staphylococcus epidermidis* ativa a sinalização do receptor de hidrocarboneto arila em queratinócitos humanos: implicações para a defesa cutânea. *J. Innate Immun.* **2019**, *11*, 125–135. [\[CrossRef\]](#)
278. McKee, TJ; Komarova, SV É hora de reinventar o meio básico de cultura celular? **2017**, *312*, C624–C626.  
[\[Referência Cruzada\]](#)
279. Viano, M.; Alotto, D.; Aillon, A.; Castagnoli, C.; Silvagno, F. Um gradiente térmico modula o metabolismo oxidativo e o crescimento de queratinócitos humanos. *FEBS Open Bio.* **2017**, *7*, 1843–1853. [\[CrossRef\]](#)
280. van der Krieken, DA; Ederveen, TH; van Hijum, SA; Jansen, PA; Melchers, WJ; Scheepers, PT; Schalkwijk, J.; Zelândia, PL Um modelo in vitro para crescimento bacteriano no estrato córneo humano. *Acta Derm. Venereol.* **2016**, *96*, 873–879. [\[CrossRef\]](#)
281. Clement, V.; Roy, V.; Pare, B.; Goulet, CR; Deschenes, LT; Berthod, F.; Gros-Louis, F. Cultura de células tridimensionais de fibroblastos dérmicos promove secreção mediada por exossomo de proteínas da matriz extracelular. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 19786. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
282. Mieremet, A.; Rietveld, M.; Absalá, S.; van Smeden, J.; Bouwstra, JA; El Ghalbzouri, A. Melhor formação de barreira epidérmica em modelos de pele humana por matrizes dérmicas moduladas por quitosana. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0174478. [\[RefCruz\]](#) [\[PubMed\]](#)
283. van Drongelen, V.; Haisma, EM; Out-Luiting, JJ; Nibbering, PH; El Ghalbzouri, A. A expressão reduzida de filagrina é acompanhada por uma colonização aumentada de *Staphylococcus aureus* em modelos de pele epidérmica. *Clin. Exp. Alergia* **2014**, *44*, 1515–1524. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
284. Zhang, Z.; Michniak-Kohn, BB Equivalentes de pele humana de engenharia tecidual. *Farmacêutica* **2012**, *4*, 26–41. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
285. Loomis, KH; Wu, SK; Ernlund, A.; Zudock, K.; Reno, A.; Blount, K.; Karig, DK Uma comunidade mista de representantes do microbioma da pele influencia os processos cutâneos mais do que os membros individuais. *Microbiome* **2021**, *9*, 22. [\[CrossRef\]](#)
286. Lemoine, L.; Diekmann, R.; Al Dahouk, S.; Vincze, S.; Luch, A.; Tralau, T. Pele 3D microbianamente competente: Um sistema de teste que revela insights sobre interações hospedeiro-micróbio e seu potencial impacto toxicológico. *Arch. Toxicol.* **2020**, *94*, 3487–3502.  
[\[Referência Cruzada\]](#)
287. Abaci, HE; Guo, Z.; Coffman, A.; Gillette, B.; Lee, WH; Sia, SK; Christiano, AM Construções de pele humana com vasculatura espacialmente controlada usando células endoteliais primárias e derivadas de iPSC. *Adv. Mater.* **2016**, *5*, 1800–1807. [\[CrossRef\]](#)
288. Abaci, HE; Coffman, A.; Doucet, Y.; Chen, J.; Jackow, J.; Wang, E.; Guo, Z.; Shin, JU; Jahoda, CA; Christiano, AM Engenharia de tecidos de folículos capilares humanos usando uma abordagem de desenvolvimento biomimético. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 5301. [\[CrossRef\]](#)
289. Griffoni, C.; Neidhart, B.; Yang, K.; Groeber-Becker, F.; Maniura-Weber, K.; Dandekar, T.; Walles, H.; Rottmar, M. Meios de cultura de pele in vitro influenciam a viabilidade e a resposta inflamatória de macrófagos primários. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 7070. [\[CrossRef\]](#)
290. Shin, JU; Abaci, HE; Herron, L.; Guo, Z.; Sallee, B.; Pappalardo, A.; Jackow, J.; Wang, EHC; Doucet, Y.; Cristiano, AM Recapitulando a infiltração de células T em modelos de pele psoriática 3D para testes de medicamentos específicos para pacientes. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 4123. [\[CrossRef\]](#)
291. Rakita, A.; Matiassek, J.; Elbe-Burger, A. Reepitelização e comportamento de células imunes em um modelo de pele humana ex vivo. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
292. Wilkinson, HN; Kidd, AS; Roberts, ER; Hardman, MJ Modelo de ferida ex vivo humana e abordagem de coloração de montagem inteira para avaliar com precisão o reparo da pele. *J. Vis. Exp.* **2021**, *168*, e62326.
293. Lebonvallet, N.; Danoux, L.; Sibille, P.; Misery, L. A evolução e o uso de explantes de pele: potencial e limitações para pesquisa dermatológica. *Eur. J. Dermatol.* **2010**, *20*, 671–684. [\[PubMed\]](#)
294. Choi, EH Gênero, idade e etnia como fatores que podem influenciar o pH da pele. **2018**, *54*, 48–53.
295. Larouche, J.; Sheoran, S.; Maruyama, K.; Martino, MM Regulação imunológica da cicatrização de feridas cutâneas: mecanismos e novidades Alvos terapêuticos. *Adv. Tratamento de feridas.* **2018**, *7*, 209–231. [\[CrossRef\]](#)

296. Zimmermann, C.; Troeltzsch, D.; Gimenez-Rivera, VA; Galli, SJ; Metz, M.; Maurer, M.; Siebenhaar, F. Mastócitos são essenciais para controlar a carga bacteriana e a cicatrização de feridas infectadas. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **2019**, *116*, 20500–20504. [\[CrossRef\]](#)
297. Atac, B.; Wagner, I.; Lauster, R.; Marx, U.; Tonevitsky, AG; Azar, RP; Lindner, G. Pele e cabelo em um chip: modelos de pele in vitro versus manutenção de tecido ex vivo com perfusão dinâmica. *Lab Chip*. **2013**, *13*, 3555–3561. [\[CrossRef\]](#)
298. Ramadan, Q.; Ting, FC Modelo imunocompetente microfisiológico in vitro da pele humana. *Lab Chip*. **2016**, *16*, 1899–1908. [\[Referência Cruzada\]](#)
299. Linehan, JL; Harrison, OJ; Han, SJ; Byrd, AL; Vujkovic-Cvijin, I.; Villarino, AV; Sen, SK; Shaik, J.; Smelkinson, M.; Tamoutounour, S.; et al. Imunidade não clássica controla o impacto da microbiota na imunidade da pele e no reparo do tecido. *Cell* **2018**, *172*, 784–796.e18. [\[CrossRef\]](#)
300. Scharschmidt, TC; Vasquez, KS; Pauli, ML; Leitner, EG; Chu, K.; Truong, HA; Lowe, MM; Sanchez Rodriguez, R.; Ali, N.; Laszik, ZG; et al. Micróbios comensais e morfogênese do folículo piloso conduzem coordenadamente a migração de Treg para a pele neonatal. *Microbe hospedeiro celular* **2017**, *21*, 467–477.e5. [\[CrossRef\]](#)
301. Ovchinnikov, KV; Kranjec, C.; Diep, DB Desenvolvimento bem-sucedido de bacteriocinas em formulação terapêutica para tratamento de infecção de pele por MRSA em um modelo murino. *Agentes antimicrob. Químicos*. **2020**, *64*, e00829-20. [\[Referência Cruzada\]](#)
302. Eichenseher, F.; Herpers, BL; Badoux, P.; Leyva-Castillo, JM; Gehá, RS; van der Zwart, M.; McKellar, J.; Janssen, F.; de Rooij, B.; Selvakumar, L.; e outros. A endolisina química melhorada com linker mata seletivamente *Staphylococcus aureus* in vitro, na epiderme humana reconstituída e em um modelo murino de infecção de pele. *Antimicrobiano. Agentes Quimoter.* **2022**, *66*, e0227321. [\[RefCruz\]](#) [\[PubMed\]](#)
303. Shay ,T.; Jolij, V.; Zuk, O.; Rothamel, K.; Puyraimond-Zemmour, D.; Feng, T.; Wakamatsu, E.; Benoist, J.; Koller, D.; Regev, A.; e outros. Conservação e divergência nos programas transcricionais dos sistemas imunológicos humano e de camundongo. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **2013**, *110*, 2946–2951. [\[CrossRef\]](#)
304. Zomer, HD; Trentin, AG Cicatrização de feridas cutâneas em humanos e camundongos: Desafios na pesquisa translacional. *J. Dermatol. Sci.* **2018**, *90*, 3–12. [\[Referência Cruzada\]](#)
305. Youn, C.; Archer, NK; Miller, LS Técnicas de pesquisa simplificadas: modelos de infecção bacteriana da pele em camundongos para imunidade Pesquisa. *J. Investig. Dermatol.* **2020**, *140*, 1488–1497.e1. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
306. Xiao, L.; Liang, S.; Sonne, SB; Xia, Z.; Qiu, X.; Li, X.; Long, H.; Zhang, J.; Zhang, D.; et al. Um catálogo do metagenoma intestinal do camundongo. *Nat. Biotechnol.* **2015**, *33*, 1103–1108. [\[CrossRef\]](#)
307. Campbell, JH; Foster, CM; Vishnivetskaya, T.; Campbell, AG; Yang, ZK; Wymore, A.; Palumbo, AV; Chesler, EJ; Podar, M. Efeitos genéticos e ambientais do hospedeiro na microbiota intestinal do camundongo. *ISME J.* **2012**, *6*, 2033–2044. [\[CrossRef\]](#)
308. Percie du Sert, N.; Avey, MT; Baker, M.; Clark, A.; Cuthill, IC; Dirnagl, U.; Emerson, M.; et al. Relatando pesquisa animal: Explicação e elaboração para as diretrizes ARRIVE 2.0. *PLoS Biol.* **2020**, *18*, e3000411. [\[Referência Cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
309. Summerfield, A.; Ricklin, ME A imunologia da pele suína e seu valor como modelo para a pele humana. *Mol. Immunol.* **2015**, *66*, 14–21. [\[Ref. cruzada\]](#)
310. O'Neill, AM; Nakatsuji, T.; Hayachi, A.; Williams, MR; Mills, RH; Gonzalez, DJ; Gallo, RL Identificação de uma bactéria comensal da pele humana que mata seletivamente *Cutibacterium acnes*. *J. Investig. Dermatol.* **2020**, *140*, 1619–1628.e2. [\[CrossRef\]](#)
311. Ovchinnikov, KV; Kranjec, C.; Telke, A.; Kjos, M.; Thorstensen, T.; Scherer, S.; Carlsen, H.; Diep, DB Uma forte sinergia entre o tiopeptídeo bacteriocina micrococcina P1 e rifampicina contra MRSA em um modelo de infecção de pele murina. *Frente. Immunol.* **2021**, *12*, 676534. [\[Referência cruzada\]](#)
312. Myles, IA; Earland, NJ; Anderson, ED; Moore, IN; Kieh, MD; Williams, KW; Saleem, A.; Fontecilla, NM; Welch, PA; Darnell, DA; et al. Primeiro transplante tópico de microbioma em humanos com *Roseomonas mucosa* para dermatite atópica. *JCI Insight*. **2018**, *3*, e120608. [\[CrossRef\]](#)
313. Ni, Y.; Yang, X.; Zheng, L.; Wang, Z.; Wu, L.; Jiang, J.; Yang, T.; Ma, L.; Fu, Z. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* melhoram a função fisiológica e a capacidade cognitiva em camundongos idosos pela regulação da microbiota intestinal. **2019**, *63*, e1900603. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
314. Huang, SY; Chen, LH; Wang, MF; Hsu, CC; Chan, CH; Li, JX; Huang, HY *Lactobacillus paracasei* PS23 atrasa a progressão do declínio cognitivo relacionado à idade em camundongos Senescence Accelerated Mouse Prone 8 (SAMP8). *Nutrients* **2018**, *10*, 894. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
315. Morita, Y.; Jounai, K.; Sakamoto, A.; Tomita, Y.; Sugihara, Y.; Suzuki, H.; Ohshio, K.; Otake, M.; Fujiwara, D.; Kanauchi, O.; e outros. A ingestão de longo prazo de *Lactobacillus paracasei* KW3110 previne inflamação crônica relacionada à idade e perda de células da retina em camundongos fisiologicamente envelhecidos. *Aging* **2018**, *10*, 2723–2740. [\[CrossRef\]](#)
316. Nam, Y.; Kim, J.; Baek, J.; Kim, W. Melhoria da cicatrização de feridas cutâneas por meio da aplicação tópica de *Lactococcus chungangensis* CAU 1447 morto pelo calor em camundongos diabéticos. *Nutrients* **2021**, *13*, 2666. [\[CrossRef\]](#)
317. Mohtashami, M.; Saeidi, J.; Nia, FF; Ghasemi, A. *Lactobacillus bulgaricus* e *Lactobacillus plantarum* melhoram a cicatrização de feridas diabéticas por meio da modulação de fatores inflamatórios. *Biocologia*. **2021**, *68*, 1421–1431. [\[Referência Cruzada\]](#)
318. Hernando-Amado, S.; Coque, TM; Baquero, F.; Martinez, JL Definindo e combatendo a resistência aos antibióticos da One Health and Perspectivas da saúde global. *Nat. Microbiol.* **2019**, *4*, 1432–1442. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

319. Josefsdottir, KS; Baldrige, MT; Kadmon, CS; King, KY Os antibióticos prejudicam a hematopoiese murina ao esgotar o intestino microbiota. *Sangue* **2017**, *129*, 729–739. [\[CrossRef\]](#)

320. de Nies, L.; Busi, SB; Tsenkova, M.; Halder, R.; Letellier, E.; Wilmes, P. Evolução do resistoma intestinal murino seguindo tratamento antibiótico de amplo espectro. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2296. [\[CrossRef\]](#)

**Aviso Legal/Nota do Editor:** As declarações, opiniões e dados contidos em todas as publicações são exclusivamente dos autores e colaboradores individuais e não da MDPI e/ou do(s) editor(es). A MDPI e/ou o(s) editor(es) isentam-se de responsabilidade por quaisquer danos a pessoas ou propriedades resultantes de quaisquer ideias, métodos, instruções ou produtos mencionados no conteúdo.