

Updates in Clinical Dermatology

Series Editors: John Berth-Jones · Chee Leok Goh · Howard I. Maibach

Dae Hun Suh *Editor*

Acne - Mụn

Current Concepts and Management

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ
Bs. Trần Phương Tường Vy
Bs. Phạm Thị Lan Ninh

 Springer

Updates in Clinical Dermatology

Series Editors:

John Berth-Jones

Chee Leok Goh

Howard I. Maibach

More information about this series at <http://www.springer.com/series/13203>

Dae Hun Suh
Editor

Acne

Current Concepts and Management

Editor
Dae Hun Suh
Department of Dermatology
Seoul National University College of Medicine
Seoul
South Korea

ISSN 2523-8884 ISSN 2523-8892 (electronic)
Updates in Clinical Dermatology
ISBN 978-3-030-68995-7 ISBN 978-3-030-68996-4 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-68996-4>

© Springer Nature Switzerland AG 2021

This work is subject to copyright. All rights are reserved by the Publisher, whether the whole or part of the material is concerned, specifically the rights of translation, reprinting, reuse of illustrations, recitation, broadcasting, reproduction on microfilms or in any other physical way, and transmission or information storage and retrieval, electronic adaptation, computer software, or by similar or dissimilar methodology now known or hereafter developed.

The use of general descriptive names, registered names, trademarks, service marks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

The publisher, the authors, and the editors are safe to assume that the advice and information in this book are believed to be true and accurate at the date of publication. Neither the publisher nor the authors or the editors give a warranty, expressed or implied, with respect to the material contained herein or for any errors or omissions that may have been made. The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

This Springer imprint is published by the registered company Springer Nature Switzerland AG
The registered company address is: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland

Preface

Acne is one of the most common skin diseases. It was in 1996 when I started researching acne and opened an acne special clinic, but until then, acne research was not actively conducted at the university level in Korea. This is probably related to the trend of taking acne lightly. People regard acne as a symbol of youth and dismiss it as a passing process. Sometimes, even doctors (excluding dermatologists) seem to have this thought. However, acne is definitely a notable chronic skin disease. It can occur not only during puberty, but also before adolescence, and often continues to last for a long time. Acne patients suffer considerably from active inflammatory/non-inflammatory lesions and scars, and there are cases of suicide attempts due to mental stress. Acne is a serious disorder and deserves meticulous attention. There tends to be a misunderstanding that acne is an “easy” disease, but there is still much to uncover about its pathophysiology, and thus research on it is increasingly active. Novel therapeutic drugs and methods are also being tried.

In 2000, I went to study in the United States with my family for a full-fledged acne research, where I could learn a lot from Prof. Thiboutot's laboratory. With the creation of the Asian Acne Board in 2005, I had the opportunity to exchange opinions with numerous acne researchers. After becoming a member of “Global Alliance to Improve Outcomes of Acne,” a group of world-renowned acne researchers, I have had valuable opportunities to engage with famous scholars and hear their insights.

When Springer and Dr. Chee Leok Goh suggested I write a book about acne, I hesitated, knowing the difficulty of the task. However, the decision was made, as the collection of manuscripts written by acne researchers from around the globe should be of great help to dermatologists in the general hospital and private practice, dermatology residents, and medical students. I am grateful to the staff at Springer, including Ms. Asja Rehse and Ms. Maureen Alexander, for their efforts to complete my task. I'd also like to take this opportunity to thank my disciples and research associates for being a great help in my acne research. Last but not least, I express my gratitude to Prof. Jai Il Youn, Prof. Jouni Uitto, Prof. Joseph Gonnella, and Prof. Young Kauh for helping and encouraging me throughout my career.

The chapters' authors are all world-class acne masters, representing many regions. This combined knowledge has the advantage of being superior to the bulk of previously published books on acne. It is my great honor and glory to collaborate with these authors, and I deeply appreciate their kind and enormous work. These authors have laid out detailed and the most up-to-date

knowledge of acne pathophysiology, clinical features, differential diagnosis, treatment, and more. Pathophysiology, in particular, includes information on bacteria, immunity, endocrinologic factors, various deteriorating factors, and environmental factors. As for clinical features, adult acne, differences in clinical patterns by region and race, and acne fulminans are covered. Regarding treatment, the latest knowledge on existing treatments or treatment methods, new drugs, and core outcome measures are mentioned. The authors put forth their best efforts to bring state-of-the-art knowledge to readers, sharing their expertise. I hope this book will function as an expert of acne, easily be approachable for those interested, physicians and researchers alike.

Finally, I dedicate this book to my beloved family, especially my wife and son who always remind me of the joy of life and offer me strong support. I also dedicate this book to my father and mother. My mother, who passed away in April last year due to an exacerbation of rheumatic disease, always loved her son with great pride in his communicating with world-class scholars and giving lectures around the world. Indeed, she would be most delighted with the publication of this book in heaven.

Seoul, South Korea
January 2021

Dae Hun Suh

Contents

1	Update on <i>Cutibacterium acnes</i>	1
	Marie-Ange Dagnelie, Stéphane Corvec, Amir Khammari, and Brigitte Dréno	
2	Updates in Isotretinoin	17
	Katherine A. Berry, Katherine K. Hallock, and Diane Thiboutot	
3	Developing a Core Outcome Set for Acne Clinical Trials: Towards Standardization and Harmonization	25
	Jerry Tan, Diane Thiboutot, Alison Layton, and Maegan Miklas	
4	Adult Acne Vulgaris	35
	Hazel H. Oon, Shi Yu Derek Lim, and Chee Leok Goh	
5	Topical Retinoids and Acne	45
	Mark C. Marchitto, Sewon Kang, and Anna L. Chien	
6	New Drug Developments in Acne	55
	Harald P. M. Gollnick, Clio Dessinioti, and Christos C. Zouboulis	
7	Scientific Connection Between Acne and Diet	75
	Ji Hoon Yang and Dae Hun Suh	
8	Photodynamic Therapy for Acne Vulgaris: Mechanism and Clinical Practice	83
	Ying Ma and Leihong Flora Xiang	
9	Insulin Resistance Associated Acne	95
	Raj Kubba	
10	Acne Fulminans	111
	Federica Dall'Oglio, Davide Francesco Puglisi, and Giuseppe Micali	
11	Acne and Environmental Factors	121
	Ziyu Wei and Qiang Ju	

12 Acne on Pigmented Skin	131
Stefano Veraldi, Andrea Giuseppe Faraci, and Mauro Barbareschi	
13 Up-to-Date Therapeutic Approaches for Acne Scars in a Korean Dermatology Clinic	137
Hyuck Hoon Kwon	
14 Innate and Adaptive Immunity in Acne Vulgaris	149
Lajos Kemény and Kornélia Szabó	
15 Clinical Features and Differential Diagnosis of Acne Vulgaris	159
Nobukazu Hayashi	
16 Epidemiology of Acne in Latin America and Research News from Brazil	169
Ediléia Bagatin, Marco Rocha, and Caroline Sousa Costa	
17 Androgens and Acne	179
Chanat Kumtornrut and Nopadon Noppakun	
Index	189

Chương 1: Cập nhật về *Cutibacterium acnes*

Tác giả: Marie-Ange Dagnelie, Stéphane Corvec, Amir Khammari, Brigitte Dréno

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Các từ viết tắt

AMP	(Antimicrobial peptide)
CAMP	(Christie-Atkins-Munch Petersen)
CRISPR	(Clustered regularly interspaced short palindromic repeats)
D/PAMP	(Damage-/pathogen-associated molecular pattern)
EVs	(Extracellular vesicles)
hBD2	(Human β -defensin 2)
HYL-IA	(Variant of hyaluronidase found in phylotype IA)
HYL-IB and II	(Variant of hyaluronidase found in phylotypes IB and II)
IFN- γ	(Interferon- γ)
IL	(Interleukin, e.g. IL-8, IL-6, etc.)
MMPs	(Matrix metalloproteinases, e.g. MMP-9, MMP-13, etc.)
NK cells	(Natural killer cells)
NLRP3	(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3)
PAR-2	(Protease-activated receptor-2)
PCR	(Polymerase chain reaction)
QS	(Quorum sensing)
RIS-1/psoriasin	(Retinoic acid-inducible skin-specific gene)
RNA	(Ribonucleic acid)
Rnases	(Ribonucleases)
SCORAD	(Scoring atopic dermatitis)
SLST	(Single-locus sequence typing)
TGF- β	(Transforming growth factor- β)
Th17/Th1	(T helper 17/T helper 1 cells)
TIMP-2	(Tissue inhibitor of metalloproteinases, e.g. TIMP-2, TIMP-4, etc.)
TLRs	(Toll-like receptors, e.g. TLR-2, TLR-4, etc.)
TNF- α	(Tumour necrosis factor- α)

Giới thiệu

Chương này tập trung vào *Cutibacterium acnes*, một loại vi khuẩn hội sinh của hệ vi sinh vật ở da, đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của mụn trứng cá [1–4]. Chương này đầu tiên sẽ mô tả chính xác đặc tính của vi khuẩn này và sau đó tập trung vào các tương tác hiện có giữa *C. acnes* và các vi sinh vật khác cư trú trên da người, chủ yếu là *Staphylococcus epidermidis*. Chương này sau đó sẽ mô tả các tương tác giữa *C. acnes* và hệ thống miễn dịch bẩm sinh của da và cuối cùng sẽ mở ra các phương pháp điều trị tiềm năng trong tương lai sẽ được phát triển trong những năm tới để điều trị mụn trứng cá.

Đặc tính của *Cutibacterium acnes* (Trước đây là *Propionibacterium acnes*)

Da đại diện cho một hệ sinh thái phức tạp [5]. Có một cộng đồng vi sinh vật lớn và đa dạng trên cơ thể. Tùy thuộc vào các vùng sinh thái thích hợp, sự phân bố của vi khuẩn có thể khác nhau [6]. Do đó, trong một khu vực nhiều lipid, nhóm *Actinobacteria* chiếm nhiều hơn, và *Cutibacterium acnes* có thể chiếm tới 70% [7]. Vi khuẩn Gram dương kỵ khí-ưa khí (aerotolerant anaerobes) này là một sinh vật hội sinh ở da, và vùng sinh thái của nó đại diện là các nang bã nhờn [8–10].

Mô tả vi khuẩn

Ban đầu, *C. acnes* được xếp vào nhóm vi khuẩn *Corynebacterium* [11]. Theo các tài liệu gần đây, hình thái dưới kính hiển vi có thể đa dạng dẫn đến các nhóm phụ khác nhau [12–14]. Bằng cách kiểm

tra trực tiếp bằng kính hiển vi, các phylotype I, II và III có sự khác biệt nào đó [12,15, 16]. Những hiểu biết mới từ việc kết hợp phân tích quần thể, nghiên cứu bộ gen, các tương tác sinh hóa và ký chủ-vi sinh vật dẫn đến hiểu biết hơn về loại vi khuẩn này liên quan đến quá trình viêm [17, 18].

Vùng sinh thái

C. acnes là cư dân chính của hệ vi sinh vật trên da người bình thường và chiếm ưu thế trong các đơn vị nang lông tuyến bã, điều này có thể được giải thích bằng sự sản xuất các enzym khác nhau [19–21]. Nó có thể tương tác với các vi sinh vật khác, đặc biệt là *Staphylococcus epidermidis* đóng một vai trò quan trọng đối với sức khỏe làn da, rèn luyện hệ thống miễn dịch bẩm sinh và duy trì cân bằng nội môi của da [22]. *S. epidermidis* có thể là một phần trong cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá, tạo ra các chất kháng khuẩn (bacteriocin) hoạt động chống lại *C. acnes* dẫn đến phá vỡ (dysbiosis) cân bằng nội môi bình thường của da [23]. Sự liên quan của nó đối với rối loạn da, đặc biệt là mụn trứng cá, đã được mô tả, nhưng chúng ta cũng có thể phục hồi vi khuẩn phân lập từ miệng, đường tiêu hóa, tuyến tiền liệt và các nhiễm trùng liên quan đến thiết bị [14].

Điều chỉnh phân loại

Từ khi được phát hiện ở một bệnh nhân bị mụn trứng cá, *P. acnes*, và nay là *C. acnes*, đã trải qua một loạt các thay đổi về phân loại. Nó được xếp vào chi *Bacillus*, tiếp theo là *Corynebacterium* [11]. Tuy nhiên, vào năm 1946, Douglas và Gunter đã có thể chứng minh rằng vi sinh vật này có liên quan chặt chẽ hơn với các thành viên chi *Propionibacterium* bởi vì, giống như các loài khác của chi này, nó lên men lactose thành axit propionic trong môi trường yếm khí duy trì độ pH axit trên bề mặt da và hạn chế sự phát triển của mầm bệnh [24, 25]. Gần đây, một điều chỉnh đáng kể về phân loại đã được đề xuất bởi Scholz và cộng sự, đặt tất cả các loài *Propionibacterium* từ hệ vi sinh vật ở da vào chi *Cutibacterium* mới này [25]. Do đó, tác nhân chính của nang bã nhờn nên được đặt tên là *Cutibacterium acnes*. Gần đây, theo ba phylotype chính được mô tả ở phần đầu, các phân loài đã được đề xuất. Do đó, phylotype I tương ứng với phân loài

C. acnes subsp. *acnes* [26], phylotype II tương ứng với phân loài *C. acnes* subsp. *defendens* [27] (do sự hiện diện của hệ thống CRISPR hạn chế việc chuyển hoặc thu nhận gen) [28] và phylotype III tương ứng với phân loài *C. acnes* subsp. *elongatum* theo hình thái hiển vi của nó [26].

Phát sinh loài

Kể từ năm 2005, các nhóm nghiên cứu khác nhau đã phát triển các công cụ ở mức phân tử để xác định xem các nhóm hoặc họ có thể có liên quan nhiều hơn đến các bệnh cụ thể khác nhau hay không. Lúc đầu, vai trò của các phân nhóm *C. acnes* cụ thể trong sinh lý bệnh của các bệnh này đã được tiến hành với các kháng thể [15]. Sử dụng các mục tiêu khác nhau như gen *tly* hoặc gen *recA*, một số nhóm đã phát triển các phương pháp phân loại phân tử khác nhau [29]. Sau đó, xét nghiệm PCR nhiều phylotype, các sơ đồ trình tự vị trí nhiều loại khác nhau và một sơ đồ trình tự vị trí đơn loại có thể được thực hiện trực tiếp từ các mẫu đã được đề xuất [30–33]. Tuy nhiên, để so sánh khả năng phát sinh loài của các chủng được phân lập lâm sàng được phục hồi trong các bệnh khác nhau, chúng tôi đề xuất một sự đồng thuận với một thuật toán xác định các phân nhóm của *C. acnes* bằng phương pháp phân loại phân tử [34]. Do đó, đối với mụn trứng cá trung bình đến nặng, các nghiên cứu khác nhau đã chứng minh có tỷ lệ nhiễm cao của phylotype IA1 trong các mẫu tăm bông trên da viêm [35–41]. Ngược lại, chẳng hạn, một bệnh da khác có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của phylotype III: dát giảm sắc tố tiến triển [42, 43].

Điều kiện phát triển trong nuôi cấy

Việc nuôi cấy *C. acnes* thông thường từ các mẫu da đòi hỏi một số chú ý, nhưng trong phòng thí nghiệm vi sinh được đào tạo tốt, việc này vẫn dễ dàng. Có thể sử dụng các phương tiện khác nhau, đôi khi có bổ sung tween chẳng hạn [14]. Các đĩa thạch Schaedler, thạch Brucella, hoặc thạch sôcôla có thể được gieo và ủ yếm khí ít nhất 7–10 ngày ở 37°C [13]. Trong tổn thương mụn trứng cá, các khía cạnh khác nhau của khuẩn lạc có thể được quan sát liên quan đến màu sắc và sự tan máu [44].

Các yếu tố độc lực

C. acnes có thể tạo ra nhiều yếu tố độc lực [45]. Do đó, nó tạo ra các axit béo chuỗi ngắn (dẫn đến tình trạng viêm cục bộ); thiopeptides; bacteriocin [46]; enzym phân hủy như lipase [20], endoglyceramidases, sialidase và hyaluronidase [21]; và các phân tử khác có đặc tính ức chế chống lại các yếu tố gây bệnh như *Staphylococcus aureus* hoặc *Streptococcus pyogenes*. *C. acnes* có thể kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh thông qua kích hoạt thụ thể Toll-like 2 (TLR-2). Các phối tử TLR-2 khác nhau có thể tham gia vào quá trình kích thích miễn dịch này: axit lipoteichoic và các đoạn peptidoglycan [45] cũng như các protein bề mặt tế bào như các yếu tố Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP) có hoạt tính đồng tan huyết và đặc tính độc tế bào [47, 48]. *C. acnes* lipase có một vai trò quan trọng trong việc thủy phân triglyceride của bã nhờn, dẫn đến giải phóng các axit béo gây kích thích trong các đơn vị nang lông tuyến bã, điều này giải thích một phần cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá [13]. Điều thú vị là phylotype IA1 được phục hồi trong 80% tổn thương do mụn trứng cá tạo ra nhiều lipase hơn các loại phylotype khác [49].

Hyaluronidase là một enzym ngoại bào khác có liên quan đến quá trình sinh bệnh của vi khuẩn (tham gia vào quá trình thâm nhập vào chất nền ngoại bào) dẫn đến sự phân hủy axit hyaluronic toàn phần đối với biến thể HYL-IB/II so với sự phân hủy một phần đối với biến thể HLY-IA [13, 21, 50]. Một số chủng *C. acnes* nhất định, đặc biệt là những chủng có liên quan đến mụn trứng cá, thuộc phylotype I có thể tạo ra chất tán huyết với đặc tính độc tế bào. Valanne và cộng sự đã chứng minh sự hiện diện của năm yếu tố CAMP trong các phân nhóm *C. acnes* khác nhau. Tuy nhiên, gen *camp2* dường như là yếu tố đồng tan huyết có liên quan và tích cực nhất nhưng trong nền tảng di truyền của *C. acnes* phylotype IA [13, 44, 47]. Cuối cùng, khả năng của các chủng *C. acnes* tạo màng sinh học trong lâm sàng phần lớn đã được nghiên cứu, đặc biệt là trong các nhiễm trùng liên quan đến thiết bị [51, 52]. Trong lĩnh vực mụn trứng cá, năm 2008, Coenye đề xuất tác động lên mụn trứng cá của các tế bào *C. acnes* không cưỡng hoặc có khả năng kháng cao với các chất kháng khuẩn hoặc chịu được với khả năng tăng sản xuất các yếu tố độc lực và điều hòa số lượng phân tử cảm ứng [53]. Trong điều kiện

màng sinh học, lipase có hoạt tính ngoại bào lớn hơn [8]. Vào năm 2012, sự hiện diện của các nhóm lớn *C. acnes* trong các nang lông tuyến bã đã được mô tả. Điều thú vị là, các phylotype khác nhau đã được chứa và cùng tồn tại [54]. Gần đây, Kuehnast et al. gợi ý rằng sự hình thành màng sinh học tương quan với phylotype, hơn là vị trí giải phẫu phân lập. Trong mô hình của họ, phylotype IA1 (SLST loại A1 và A2) cho thấy tạo ra màng sinh học cao hơn [55].

Kháng thuốc trong tình trạng mụn trứng cá

C. acnes nhạy cảm với nhiều loại kháng sinh [14]. Tuy nhiên, đối với tình trạng mụn trứng cá, thuốc kháng sinh nên được sử dụng trong thời gian điều trị ngắn. Thật vậy, từ năm 1979, các chủng kháng thuốc đầu tiên đã được báo cáo [56]. Do đó, kháng erythromycin phần lớn cao hơn so với tetracyclin [57, 58]. Tùy theo thói quen điều trị kháng sinh, dịch tễ học kháng thuốc của *C. acnes* là khác nhau: điều trị tại chỗ hoặc toàn thân, liều lượng, phối hợp, thời gian ... Vì vậy, tỷ lệ kháng macrolide có thể thay đổi từ dưới 25% ở Columbia đến gần 90% ở Tây Ban Nha [57]. Tình hình của tetracycline tốt hơn với thấp hơn 10% ở Pháp đến gần 50% ở Ấn Độ [57]. Cơ chế liên quan đến các kháng này là đột biến điểm một cách có hệ thống trên các gen mục tiêu của nhiễm sắc thể: gen mã hóa 23S và ở mức độ thấp hơn là các protein L4 hoặc L22 đối với các macrolide và gen mã hóa 16S đối với tetracyclin [14]. Gần đây, ở Nhật Bản, tác động của việc sử dụng fluoroquinolone bôi tại chỗ đã được báo cáo với sự xuất hiện của các chủng *C. acnes* kháng thuốc [59] nhưng cũng là một vấn đề đáng lo ngại liên quan đến các thiệt hại bên cạnh với tác động đến sự đề kháng trong hệ vi sinh vật và do đó lựa chọn fluoroquinolone của *Staphylococcus epidermidis*. [60].

Mụn trứng cá trong kỷ nguyên gen

Vì hệ sinh thái da là một môi trường động và phát triển với nhiều tương tác vi khuẩn, các phương pháp tiếp cận gen, phiên mã và chuyển hóa sẽ giúp chúng ta hiểu rõ hơn về vai trò của các cộng đồng vi khuẩn cụ thể này trong bệnh sinh mụn trứng cá và viêm (Bảng 1.1).

Bảng 1.1 Tóm tắt danh pháp của các phylotype *Cutibacterium acnes* và các phức hợp loài dựa trên hai lược đồ MLST chính và các phương pháp phân loại SLST

Phân loại dựa trên PCR đa kênh	Lược đồ MLST9 Aarhus156 ST	Lược đồ MLST8 Belfast152 ST	Các loại SLST142
IA1	CC18	CC1	A1-45
	CC3	CC3	C1-6
	CC28		D1-5
	CC31	CC4	E1-11
IA2	CC28	CC2	F1-18
IB	CC36	CC5	H1-10
IC	Singletons	CC107	G1
II	CC53	CC6	K1-27
	CC60	CC72	
III	CC43	CC77	L1-10

Lưu ý rằng lược đồ MLST Aarhus có thể phát hiện CC28 trong các nhóm IA1 và IA2

Phức hợp vô tính CC, phân loại trình tự đa vị trí MLST, phân loại trình tự đơn vị trí SLST, loại trình tự ST

Cập nhật lần cuối MLST9: ngày 22 tháng 9 năm 2019

Cập nhật lần cuối MLST8: ngày 22 tháng 9 năm 2019

Cập nhật lần cuối SLST: ngày 22 tháng 9 năm 2019

Tương tác giữa *Cutibacterium acnes* và hệ vi sinh vật ở da

Hệ vi sinh vật trên da người là một hỗn hợp độc đáo và phức tạp của các nhóm vi sinh vật khác nhau. Da người chứa vi khuẩn (kỵ khí, ưa khí hoặc kỵ khí dễ sinh sản), virus, nấm và bacteriophage. Tồn tại các tương tác chéo giữa các loài trong cộng đồng vi sinh vật trên da. Những tương tác này diễn ra thông qua các cách khác nhau, đặc biệt là điều hòa tăng trưởng, cảm ứng số lượng, điều hòa tổng hợp màng sinh học (biofilm) và trao đổi túi ngoại bào. Sự cân bằng mong manh giữa sự phát triển và ức chế của từng loài vi sinh vật trên da là yếu tố đảm bảo cân bằng nội môi của da và hàng rào chức năng của da.

Trước hết, điều hòa sinh trưởng có thể thực hiện được thông qua việc sản xuất một số loại phân tử hoạt tính sinh học có khả năng tiêu diệt và/hoặc ức chế sự phát triển của một số vi khuẩn nhất định. Để minh họa hiện tượng này, Christensen et al. cho thấy rằng các chủng *Staphylococcus epidermidis* sở hữu một kho các cơ chế để ức chế sự phát triển của *C. acnes*. Các điều hòa tăng trưởng này là kết quả của việc sản xuất các phân tử hoạt tính sinh học được gọi là bacteriocin, chẳng hạn như epidermin do *S. epidermidis* sản xuất [22]. Các phân tử này hoạt động trên màng tế bào chất của vi khuẩn Gram

đương. Một ví dụ khác về phân tử hoạt tính sinh học là gallidermin. Phân tử này đã được thử nghiệm thành công trong một công thức bôi trên da chuột cho thấy khả năng kháng khuẩn chống lại *C. acnes* và *S. aureus* [61]. Một ví dụ khác được báo cáo bởi Wang et al. liên quan đến khả năng ức chế của *C. acnes* đối với sự phát triển của *Staphylococcus aureus* kháng methicillin trong mô hình in vitro [62].

Thứ hai, cảm ứng số lượng (quorum sensing, QS) là một cách để tương tác giữa các vi khuẩn cho phép điều chỉnh sự biểu hiện gen của vi khuẩn để đáp ứng với những thay đổi về mật độ tế bào. Nó cho phép chúng cảm ứng số lượng vi khuẩn trong quần thể của chúng (mật độ tế bào), tích hợp và xử lý các thông số môi trường và thay đổi đồng bộ hoạt động của chúng bằng cách biểu hiện các gen mục tiêu cụ thể [63, 64]. Ngày nay, ngày càng có nhiều bằng chứng liên quan đến tương tác giữa các loài, liên chi và liên miền sử dụng các phân tử nhỏ có khả năng khuếch tán được đặt tên là “quorumones” hoặc “autoinducers” [65]. Ở vi khuẩn Gram dương như *Cutibacterium acnes*, các phân tử này thường là oligopeptide [65]. Về quan điểm lâm sàng, gần đây có ý kiến cho rằng các đột biến QS của mầm bệnh ở người bị giảm độc lực [66, 67] nhanh chóng dẫn đến quan niệm sử dụng chất ức chế QS để kiểm soát một số bệnh [63]. Sau đó, QS biểu hiện như một cách để điều chỉnh các quần thể vi sinh vật giữa các hệ vi sinh vật trên da, như đã đề xuất trước đây [68], và thậm chí có thể liên quan đến sinh lý bệnh của các bệnh da như mụn trứng cá [69].

Sau đó, tương tác giữa các loài cũng được mô tả thông qua điều hòa tổng hợp màng sinh học. Loại cơ chế này đã được báo cáo trước đây giữa *Staphylococcus aureus* và *C. acnes* [70]. Trong nghiên cứu này, các tác giả đã chứng minh rằng *C. acnes* có thể có ảnh hưởng đến hoạt động của *S. aureus*. Nghiên cứu này gợi ý rằng *C. acnes* có thể tạo ra một yếu tố hoặc cung cấp một môi trường thúc đẩy sự hình thành màng sinh học tụ cầu. Vì coproporphyrin III được biết là gây ra sự kết tụ *S. aureus* ở các chủng được phân lập trên da, nên có thể phân tử này cũng có thể gây ra sự hình thành màng sinh học hoặc có thể có một cơ chế khác hiện chưa được mô tả [71].

Cuối cùng, trao đổi túi ngoại bào (EV) ngày nay được coi là một nhân tố quan trọng trong tương tác của vi khuẩn [72]. Tất cả các vi khuẩn đều có khả

năng tạo ra loại chất truyền tin tự nhiên này, bao gồm cả vi khuẩn Gram dương [73]. Gần đây, *C. acnes* được mô tả là có thể tạo ra EV [74]. Các EV của vi khuẩn này cho phép tương tác giữa các vi khuẩn mà còn giữa chúng với các tế bào chủ như tế bào sừng trong môi trường da, đặc biệt là thông qua các con đường tín hiệu qua trung gian TLR2 [75]. Thật vậy, Choi et al. đã mô tả rằng sự xâm nhập của các EV có nguồn gốc từ *C. acnes* vào tế bào sừng là qua trung gian của quá trình nội bào phụ thuộc clathrin, và theo cách này, vật chất bên trong của các EV này có thể được đưa vào tế bào sừng. Trong ví dụ này, Choi et al. đã chứng minh rằng các EV có nguồn gốc từ *C. acnes* có thể tạo ra kiểu hình giống mụn trứng cá trong tế bào sừng và xác nhận kết quả của họ trong một mô hình biểu bì người được hoàn nguyên. Ngoài ra, một nghiên cứu cụ thể báo cáo sự có thể điều chỉnh giữa các quần thể vi khuẩn từ các vi sinh vật khác nhau bằng cách sử dụng con đường EV, để bảo vệ da khỏi tình trạng viêm do mầm bệnh gây ra. Thật vậy, trước đây đã có báo cáo rằng EVs từ *Lactobacillus plantarum*, một sinh vật hội sinh được tìm thấy trong đường tiêu hóa, có thể bảo vệ khỏi bệnh viêm da cơ địa dị ứng do EV có nguồn gốc *S. aureus* gây ra. Các ứng dụng lâm sàng sau đó được đề xuất sử dụng EV có nguồn gốc từ *L. plantarum*, dựa trên tiềm năng điều chỉnh của chúng đối với các mầm bệnh trên da như *S. aureus*. Một triển vọng lâm sàng khác đã được đề xuất trong y văn, dựa trên sự ức chế giải phóng EVs từ *C. acnes* để tránh giải phóng cytokine gây viêm từ tế bào sừng và sự xuất hiện kiểu hình mụn trứng cá [75].

Tổng hợp lại, các yếu tố của y văn nhấn mạnh tầm quan trọng của các tương tác chéo giữa các loài thích hợp. Thật vậy, sự mất cân bằng trong các tương tác vi sinh vật này có thể gây nguy hiểm cho các mối quan hệ giữa hệ vi sinh vật ở da và tế bào vật chủ và có thể dẫn đến các bệnh viêm da, nơi rối loạn sinh học thường được coi là một tác nhân mạnh.

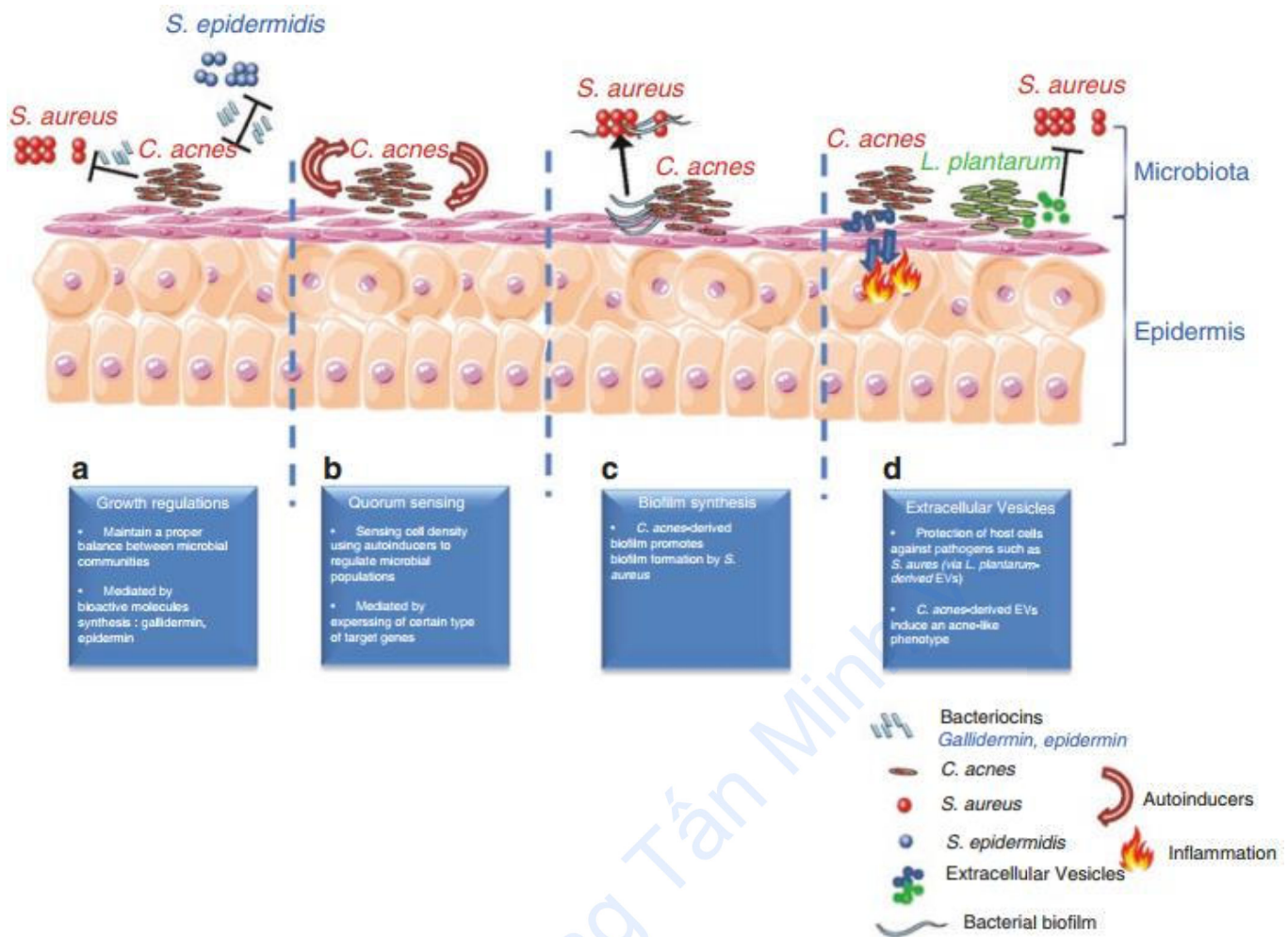
Hệ vi sinh vật trên da hiện diện như một phần cơ quan phức tạp và đa yếu tố của da, mà quá trình điều chỉnh hiện nay được cho là có thể điều trị các bệnh viêm da, như đã được đề xuất gần đây trong tình trạng mụn trứng cá [76]. Thật vậy, vì tình trạng kháng kháng sinh đang ngày càng gia tăng, đặc biệt là trong bệnh trứng cá [77, 78], các giải pháp probiotic hiện nay được xem là một giải pháp thay

thế thú vị cho các phương pháp điều trị bằng kháng sinh và cũng là lựa chọn mới được bổ sung vào kho điều trị hiện tại của các bác sĩ lâm sàng (*Hình 1.1*).

Cutibacterium acnes và khả năng miễn dịch tự nhiên

Da với hệ vi sinh vật của nó phát triển một loạt các phản ứng miễn dịch tự nhiên để bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng. Trái ngược với hệ vi sinh vật đường ruột được ngăn cách vật lý khỏi biểu mô bởi một lớp chất nhầy dày đặc trong ruột già, hệ vi sinh vật ở da tiếp xúc chặt chẽ với biểu bì. Điều quan trọng là phản ứng miễn dịch phải được chuẩn bị trước để nhận biết và điều chỉnh để đáp ứng với một mối đe dọa thích hợp, vì bất kỳ phản ứng miễn dịch nào đối với các tác nhân hội sinh có thể dẫn đến bệnh mãn tính. Tế bào sừng và tế bào tuyến bã (sebocyte) là các loại tế bào chính của lớp biểu bì và tích cực tham gia vào quá trình miễn dịch tự nhiên, là nguồn cung cấp peptid kháng khuẩn và cytokine kích hoạt phản ứng viêm khi biểu mô tiếp xúc với các loại phân tử liên quan đến tổn thương/gây bệnh (D/PAMP), chủ yếu đại diện bởi các phối tử Toll-like receptor 2, 4 và 6 (TLR) và các phối tử protease-activated receptor (PAR)-2 liên kết với các thụ thể tương ứng được biểu hiện trên/trong tế bào sừng và tế bào tuyến bã [79]. Việc kích hoạt miễn dịch tự nhiên có vẻ khác nhau tùy theo loại da và phylotype của *C. acnes*. Trong một nghiên cứu, loại IC được phân lập ở da bình thường sẽ gây tiết IL-8 trong tế bào sừng cao hơn loại IA [80]. Ngược lại, các loại IA và IB của *C. acnes* được tìm thấy tạo ra mức độ β -defensin 2 (hBD2) của người từ các tế bào tuyến bã được nuôi cấy cao hơn so với phân lập loại II [81, 82], chứng tỏ rằng *C. acnes* loại III có khả năng chống viêm cao nhất bằng cách điều chỉnh sự biểu hiện của PAR-2, TNF-alpha, MMP-13 và TIMP-2, trong khi *Cutibacterium avidum* có khả năng yếu nhất bằng cách chỉ điều hòa MMP-13 và TIMP-2 [82].

C. acnes có thể cảm ứng IFN- γ từ tế bào NK bằng cơ chế liên quan đến việc giải phóng RNA và một con đường tự nhiên phụ thuộc vào sự hoạt hóa TLR8 và sự tiết IL-12p40 và IL18 [83]. Ngoài IL-8, trong quá trình viêm do *C. acnes* kích hoạt, sự bài tiết IL-1 β của bạch cầu đơn nhân và tế bào tuyến bã trong suốt quá trình kích hoạt gen viêm chính



Hình 1.1 *Cutibacterium acnes* và các tương tác giữa vi sinh vật trên da. Tóm tắt các tương tác khác nhau hiện có giữa *C. acnes* và các cộng đồng vi sinh vật da khác nhau. (a) Các quy định về sinh trưởng được thực hiện thông qua các phân tử hoạt tính sinh học khác nhau (epidermin, gallidermin). (b) Cảm ứng số lượng là một trong những con đường tương tác giữa các vi khuẩn.

(c) Tương tác giữa *C. acnes* và hệ vi sinh vật ở da cũng diễn ra thông qua quá trình tổng hợp màng sinh học. Thật vậy, các nghiên cứu gần đây báo cáo rằng màng sinh học có nguồn gốc từ *C. acnes* có thể thúc đẩy sự tổng hợp màng sinh học của *S. aureus*. (d) Các túi ngoại bào có thể mang các tín hiệu thúc đẩy tương tác giữa các loài giữa các loài và cả vật chủ/hệ vi sinh vật

NLRP3 đã được ghi nhận [84]. Cơ chế này được điều chỉnh bởi các protease và các loài phản ứng oxy. Hơn nữa, *C. acnes* thúc đẩy các phản ứng Th17 / Th1 hỗn hợp bằng cách gây ra sự tiết đồng thời IL-17A và IFN- γ từ các tế bào T CD4 + cụ thể trong ống nghiệm. Do đó, sự hiện diện của tế bào T nhạy cảm với IL-17 và sự kích hoạt các cytokine liên quan đến Th17 trong các tổn thương mụn trứng cá cho thấy con đường Th17 có thể đóng một vai trò quan trọng trong quá trình bệnh, có thể đưa ra các mục tiêu điều trị mới [85]. Gần đây, người ta đã chứng minh rằng IL-17 được tăng lên trong huyết thanh của bệnh nhân mụn trứng cá [86]. Ngoài các cytokine, các peptide kháng khuẩn (AMP) là chất

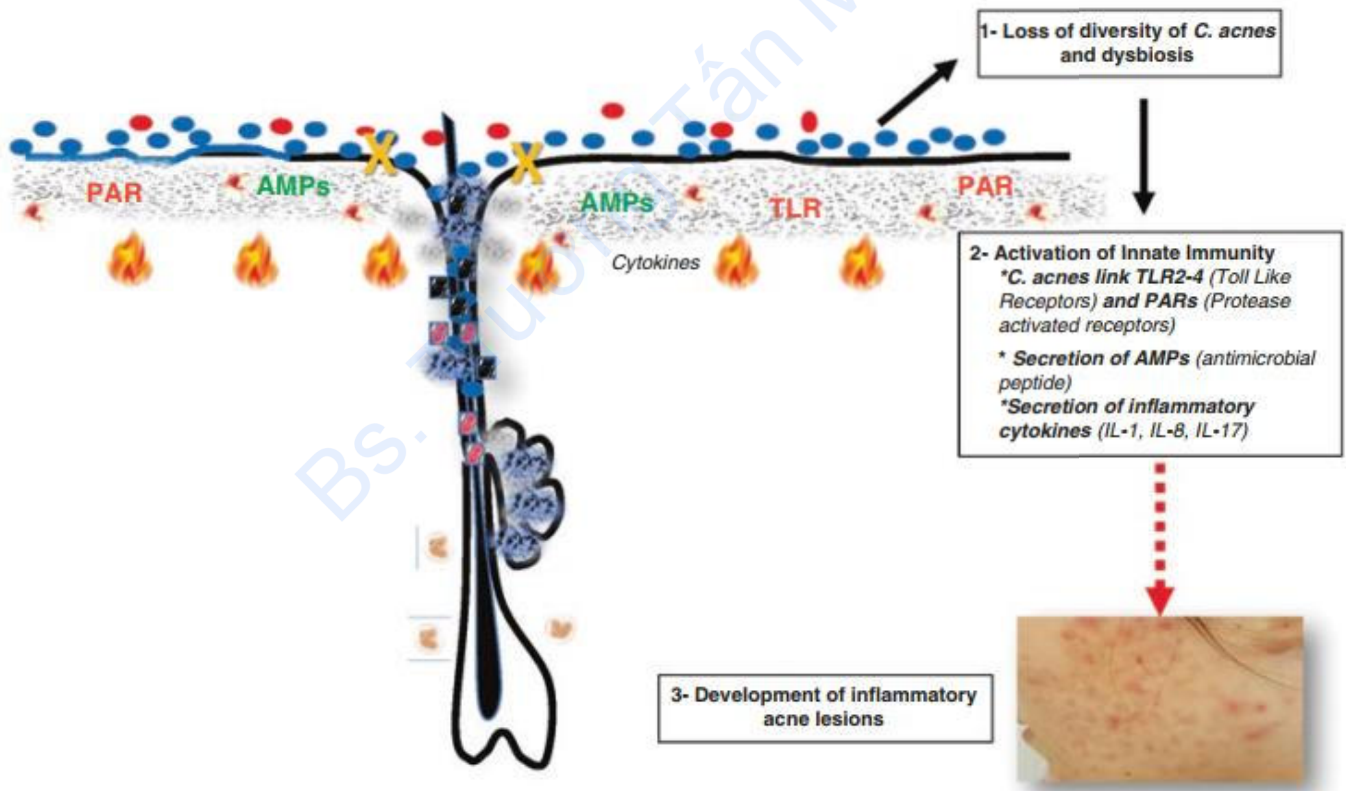
điều hoà quan trọng đối với tình trạng viêm da và thuộc về khả năng miễn dịch tự nhiên. Có bằng chứng chắc chắn rằng AMP đóng một vai trò trong cơ chế bệnh sinh của các tổn thương mụn viêm. Các AMP có nguồn gốc từ da bao gồm họ β -defensins, protein S100, RNases và cathelicidin LL-37. Trong khi một số AMP được tiết ra một cách hợp lý, hBD-2 và hBD-3 và LL-37 được điều tiết trong các tổn thương mụn trứng cá và được tạo ra bởi các bề mặt nuôi cấy của *C. acnes* in vitro cả trong tế bào sừng [48] và trong tế bào tuyến bã [87]. RIS-1/psoriasin là một peptide kháng khuẩn biểu mô, có biểu hiện được điều chỉnh trong các bệnh viêm da bao gồm mụn trứng cá và do retinoids gây ra. Tình trạng

viêm điều chỉnh sự ngăn chặn của RIS-1 /psoriasin trong các tuyến bã nhờn và vỏ gốc nang lông với sự gia tăng biểu hiện của nó, do đó làm cho AMP này trở thành mục tiêu mới của phương pháp điều trị mụn trứng cá [88].

Mụn trứng cá có liên quan đến sự phát triển của sẹo ở nhiều bệnh nhân. Gần đây, chúng tôi cho thấy rằng trên da của những bệnh nhân bị mụn trứng cá dễ bị sẹo so với không dễ bị sẹo, TLR-4, IL-2, IL-10, TIMP-2 và JUN bị biểu hiện quá mức và mức protein MMP-9 giảm. Kết quả tương tự cũng thu được ở các sẩn viêm, ngoại trừ TLR-4. Do đó, những kết quả này cho thấy mối liên hệ giữa các biểu hiện ban đầu của tình trạng viêm với mức độ kích hoạt miễn dịch tự nhiên trong lớp biểu bì bình thường của bệnh nhân mụn trứng cá và sự phát triển của sẹo cho thấy tầm quan trọng của việc điều trị viêm ở mụn trứng cá để ngăn ngừa sự phát triển của

sẹo [89]. TGF-β1 cũng có thể đóng một vai trò trong sự phát triển của sẹo vì nó tăng cao ở các tổn thương của bệnh nhân mụn trứng cá, những người dễ bị sẹo [90].

Một câu hỏi quan trọng trong lĩnh vực vi sinh vật là tại sao các tế bào lại chuyển từ trạng thái dung nạp miễn dịch sang trạng thái viêm mãn tính trong trường hợp không bị nhiễm trùng. Trong trường hợp phát triển mụn trứng cá, sự thay đổi động trong vi môi trường của nang lông do tăng tiết bã nhờn có thể kích hoạt phản ứng phiên mã khác nhau của hệ vi sinh vật. Do đó, việc nuôi cấy *C.acnes* trong một môi trường giàu lipid, thiếu oxy tương tự như trong môi trường nang lông bít tắc sẽ thúc đẩy quá trình lên men kỵ khí và sản xuất các axit béo chuỗi ngắn kích hoạt cơ chế biểu sinh để tăng cường sản xuất IL-6, IL-8 và TNFα qua trung gian TLR2 trong tế bào sừng của người [91] (Hình 1.2).



Hình 1.2 *C. acnes* tương tác chéo với khả năng miễn dịch tự nhiên ở da