

EDIZIONI TricoItalia (Firenze)

Direttore scientifico: Andrea Marliani

Giornale Italiano di Tricologia

anno 24 - n° 46 - Novembre 2020

Proprietà letteraria ed artistica riservata.©

Giornale Italiano di Tricologia

anno 24- n° 46 - Novembre 2020

SOMMARIO

- La tricologia nell'invecchiamento. - pag. 5
- Il microbiota del cuoio capelluto - pag. 18
- La lattoferrina in tricologia - pag. 24
- Determinazione analitica
del contenuto di squalene
nel follicolo del capello - pag. 32
- Advanced Tricology
Rubrica a cura di Markeuticals - pag. 39

Il microbiota del cuoio capelluto

Nicolò Rivetti
(Milano - Vigevano)

Glossario

Microbiota: Il totale dei microrganismi che vivono sul/nel nostro corpo.

Microbiota cutaneo: Il totale dei microrganismi che vivono sulla/nella nostra pelle.

Microbioma: Il genoma dei microrganismi che compongono il microbiota.

Disbiosi: Condizione di squilibrio del microbiota.

Eubiosi: Condizione di equilibrio del microbiota.

Probiotici: Microrganismi viventi che, se somministrati in adeguate dosi, conferiscono un beneficio al microbiota dell'ospite.

Prebiotici: Componenti alimentari non viventi che conferiscono all'ospite un beneficio associato ad una modulazione del microbiota.

Antibiotici: Gli antibiotici hanno la capacità, in soluzioni diluite, di inibire la crescita o distruggere batteri o altri microrganismi.

Introduzione

L'interesse nei confronti dei microrganismi che colonizzano la pelle nasce dalla prima osservazione microscopica di Antoni van Leeuwenhoek nel 1683.

Successivamente, negli anni '50 del secolo scorso, Kligman compie i primi studi riguardanti il microbiota in ambito dermatologico. Nel 2000 Joshua Lederberg (premio Nobel) introduce per la prima volta il termine microbioma per descrivere il genoma collettivo dei microrganismi indigeni (microflora) che colonizzano il corpo umano.

A differenza del microbiota intestinale, studiato e descritto da diversi anni, l'interesse nei confronti del microbiota cutaneo e di quello del cuoio capelluto è assai più recente.

Ogni singolo centimetro quadrato della nostra pelle, inclusi gli annessi cutanei, è abitato da circa un miliardo di microrganismi (soprattutto batteri e funghi, ma anche acari e virus), formando una complessa comunità nota con il nome di "microbiota cutaneo". La sua composizione varia nettamente nelle diverse regioni della pelle a seconda del pH, della temperatura, dell'umidità e del contenuto di sebo.

Una vasta gamma di fattori esterni, quali il parto vaginale o cesareo, l'ambiente in cui viviamo (esposizione alla luce solare, temperatura dell'aria, umidità), lo stile di vita, i cosmetici utilizzati, associati a probabili predisposizioni genetiche, modellano il microbiota cutaneo, provocandone elevate variabilità interpersonali.

Il microbiota del cuoio capelluto

Il cuoio capelluto è ricco di ghiandole che producono sebo (gliandole sebacee) rilasciato attraverso i dotti sebacei nell'infundibolo e sulla superficie della pelle. Anche se il sebo ha proprietà antimicrobiche, diversi microrganismi riescono tranquillamente a proliferare. L'esame colturale di tamponi del cuoio capelluto è il metodo più rapido e più diffuso per l'analisi del microbiota del cuoio capelluto. I batteri più abbondanti riscontrati nei soggetti sani sono *Cutibacterium species* (in particolare di *Cutibacterium acnes*, denominato in passato *Propionibacterium acnes*) e *Staphylococcus species* (con la predominanza di *S. epidermidis* e *S. aureus*). Altre specie rappresentate, ma meno numerose, sono *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus species*, *Acinetobacter species* e *Prevotella species*.

I follicoli piliferi, che si estendono dalla superficie della pelle fino al derma e al tessuto sottocutaneo, connessi alla ghiandola sebacea a costituire "l'unità pilosebacea", creano una nicchia idrofobica in cui sono presenti diversi microrganismi, a formare una specifica sottocategoria del microbiota del cuoio capelluto, il "microbiota del capello". Se il microambiente della parte superiore del follicolo è probabilmente influenzato principalmente dalle proprietà del sebo e dalle variazioni della tensione dell'ossigeno, poco si sa riguardo alle condizioni ambientali al di sotto dell'infundibolo. Di fronte a numerosi studi che hanno confermato l'abbondante presenza di batteri e funghi all'interno dell'ostio follicolare e nella parte superiore dei follicoli piliferi (quella sopra all'infundibolo), solo una minoranza di lavori hanno analizzato i microrganismi localizzati nella parte più profonda del follicolo, quella localizzata al di sotto dell'infundibolo. Nel 2019 Watanabe et al hanno condotto uno studio per definire il numero e le tipologie di comunità batteriche

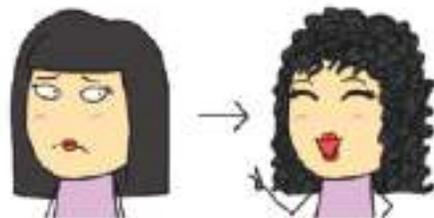
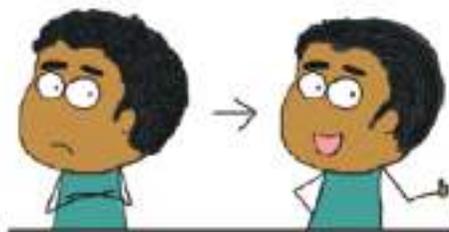
presenti lungo i capelli (dalla radice alle punte) utilizzando un microscopio elettronico a scansione, la Polymerase Chain Reaction (PCR) quantitativa ed una metodica di sequenziamento denominata "16S amplicon". Questo studio ha permesso di identificare alte densità batteriche, dell'ordine di circa 107 cellule per cm² a livello follicolare e 106 cellule per cm² lungo i fusti, paragonabili alla densità batterica salivare. Le specie batteriche maggiormente rappresentate, riscontrabili lungo tutto il capello, includono *Pseudomonas alcaliphila* e *Pseudomonas caricapapayae* (phylum Proteobacteria), *Cutibacterium acnes* e *Lawsonella clevelandensis* (phylum Actinobacteria) e *Staphylococcus argenteus* (phylum Firmicutes), quest'ultimo più rappresentato a livello follicolare. Degno di nota anche il fatto che il numero di batteri sull'intero fusto del capello non sia cambiato in modo significativo dopo lavaggio con shampoo, ad indicare come i batteri siano strettamente attaccati al fusto. Questa osservazione ha permesso di ipotizzare che i principali batteri presenti sui capelli non provengano solo dall'ambiente circostante, ma siano perlopiù indigeni e derivanti dalla regione follicolare.

Shibagaki et al. hanno studiato anche i cambiamenti nella composizione del microbiota del cuoio capelluto che avvengono con l'invecchiamento, identificando una maggiore ricchezza di specie ed un marcato aumento del numero di specie minori in donne di età compresa tra 60 e 70 anni, rispetto al gruppo più giovane (21-37 anni).

Per quanto riguarda i funghi costituenti il microbiota del cuoio capelluto umano, *Malassezia species*, in particolare *Malassezia globosa* e *Malassezia restricta*, sono le specie più abbondanti, seguite da Ascomycota (*Acremonium spp.*, *Didymella bryoniae*), Basidiomycota (*Cryptococcus liquefaciens* e

Cryptococcus diffluens), *Coniochaeta species* e *Rhodotorula species*. Mediante microscopia confocale è stato inoltre possibile identificare la presenza di lieviti a livello dell'infundibolo. Il microbiota dei bambini di età inferiore ai 14 anni è risultato più diversificato, e con una presenza relativamente più bassa di *Malassezia species* rispetto agli adulti. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che le ghiandole sebacee mostrano una minore attività e una diversa composizione di sebo prima della pubertà. Non solo batteri e funghi, ma anche altri microrganismi come acari o virus colonizzano il cuoio capelluto umano. Tra gli acari ritroviamo *Demodex folliculorum*, che si trova di solito nell'infundibolo follicolare, *Demodex brevis*, localizzato nelle ghiandole sebacee, ma anche *Dermatophagoides species* e *Euroglyphus species*. Infine, sia sui capelli che nella forfora di volontari sani è stato identificato anche il virus del papilloma umano, il cui ruolo rimane tuttavia da chiarire.

Alcuni autori sostengono che il microbiota sia importante nel determinare la forma dei capelli: gli enterobatteri sono presenti in una percentuale significativamente differente nei soggetti con capelli lisci rispetto a quelli con capelli ricci. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, campioni di microbioma di soggetti con capelli ricci sono stati trapiantati sul cuoio capelluto di soggetti con capelli lisci, e viceversa: nel 73% dei casi, i capelli lisci sono divenuti ricci e viceversa. All'analisi quantitativa del microbiota, dopo 6 settimane dal trapianto, è stata osservata una presenza di enterobatteri significativamente più alta nei soggetti con capelli ricci rispetto ai soggetti con capelli lisci. La produzione della proteina "curly" da parte degli enterobatteri, una varietà di fimbrie che facilita l'adesione alle superfici, e la sua interazione con la cheratina del pelo, sembrerebbe essere responsabile



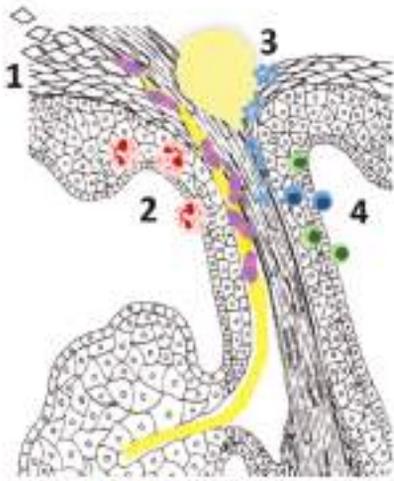
Il microbiota del cuoio capelluto influenza la forma dei nostri capelli.
Figura tratta dal riferimento bibliografico 6.

della comparsa di capelli ricci in soggetti con un microbiota del cuoio capelluto ricco di enterobatteri. Questo studio preliminare ha gettato le basi per lo sviluppo futuro di cosmetici in grado di modificare la forma dei capelli. Se si pensa che gran parte delle donne con capelli ricci spendono una gran quantità di tempo e di denaro per renderli lisci, e se si considera che la popolazione globale è di 7,5 miliardi, anche prendendo in esame la sola fascia di età compresa tra i 20 e i 50 anni, il mercato per i trattamenti volti a modificare il microbiota dei capelli sarebbe assai considerevole.

Microbiota del cuoio capelluto e malattie di interesse tricologico

Negli ultimi anni è stato ipotizzato un ruolo della disbiosi del microbiota del cuoio capelluto nell'insorgenza di malattie di interesse tricologico.

Nel cuoio capelluto dei pazienti con alopecia areata è stato osservato un aumento di C.



Microbiota e malattie del cuoio capelluto.

La figura illustra il coinvolgimento del microbiota nella patogenesi di alcune malattie del cuoio capelluto. Ad esempio nella dermatite seborroica è stato descritto l'effetto pro-infiammatorio dei lieviti (in viola) attraverso il rilascio di acidi grassi liberi ottenuti dall'idrolisi di trigliceridi presenti nella ghiandola sebacea. In particolare gli acidi grassi liberi inattesi stimolano l'infiammazione e l'iperproliferazione dei cheratinociti dell'epidermide (1). I lieviti possono anche stimolare l'insorgenza di placche psoriasiche attraverso il rilascio di citochine, l'attivazione del complemento ed il reclutamento dei neutrofilici (2). *S. aureus* (in blu) è spesso riscontrato nelle pustole ed erosioni caratteristiche della follicolite decalvante (3), ma può anche contribuire all'insorgenza di altre malattie, ad esempio elicitando una risposta immunitaria Th17, come avviene nella psoriasi (4). Figura tratta dal riferimento bibliografico 2.

acnes e una diminuzione di *Staphylococcus species*, in particolare *S. epidermidis*, suggerendo un ruolo patogenetico nel bilanciamento *Propionibacterium/Staphylococcus*. *P. acnes* è in grado di sintetizzare molti enzimi coinvolti nel metabolismo delle porfirine che, una volta attivati, possono contribuire all'ossidazione e all'infiammazione follicolare, e questo potrebbe giocare un ruolo nell'insorgenza dell'alopecia areata.

Anche una disbiosi del microbiota intestinale può concorrere all'insorgenza di malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Chron e rettocolite ulcerosa), le quali a loro volta possono manifestarsi con sintomi extraintestinali, tra cui l'alopecia areata. Sono sempre più numerosi gli studi che dimostrano l'esistenza di un asse microbiota inte-

stinale-cervello in grado di regolare numerose risposte immuni del nostro organismo, anche a livello cutaneo. In particolare si stanno cercando di chiarire i meccanismi attraverso cui un quadro di disbiosi intestinale possa determinare la comparsa di malattie autoimmuni di interesse dermatologico e tricologico. Il microbiota intestinale e il sistema immunitario sono strettamente interconnessi: una dieta scorretta può determinare la comparsa di infiammazione intestinale, disbiosi, aumento della permeabilità intestinale, e comparsa di risposte autoimmuni in diverse parti del nostro organismo, tra cui il follicolo pilifero, con conseguente perdita del suo "privilegio immunologico" e comparsa di alopecia areata. A sostegno di questa ipotesi esistono in letteratura dei bellissimi case reports in cui si è



Ricrescita dei capelli in un paziente di 20 anni dopo trapianto di microbiota fecale. Cuoio capelluto del paziente quando ha iniziato a perdere i capelli per la prima volta all'età di 16 anni (A). Cuoio capelluto dopo alcuni mesi (B) e 1,5 anni (C) dopo il trapianto di microbiota fecale. Figura tratta dal riferimento bibliografico 10.

osservata una completa remissione di alopecia areata di vecchia data in pazienti sottoposti a trapianto di feci per trattare infezioni intestinali ricorrenti da *Clostridium difficile*. Il passaggio da una condizione di disbiosi ad una di eubiosi, nei soggetti trattati con trapianto di feci, è stato in grado di determinare una remissione dei sintomi intestinali ed extraintestinali.

Anche nell'alopecia androgenetica (AGA) è possibile osservare delle modificazioni del microbiota del cuoio capelluto nei soggetti affetti confrontati con controlli sani. Nei pazienti che soffrono di AGA è stato osservato un aumento di *Malassezia globosa* e *Malassezia restricta*, specialmente nelle zone di cuoio capelluto interessate dal diradamento. Questa disbiosi determina una maggior produzione di citochine pro-infiammatorie con comparsa della classica infiammazione perifollicolare che caratterizza l'AGA.

In un altro studio è stato osservato un aumento significativo di *C. acnes* a livello dei capelli miniaturizzati. Anche in questo caso la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte di *C. acnes* potrebbe giocare un ruolo nell'insorgenza dell'AGA, ma rimane da chiarire come questo batterio possa essere rilevante nella patogenesi dell'AGA.

Sul cuoio capelluto di pazienti che soffrono di dermatite seborroica vi è una significativa presenza di *Malassezia restricta* e *Staphylococcus species* rispetto alla popolazione sana. Negli ultimi anni l'utilizzo topico e sistemico di antifungini per abbassare la carica di *Malassezia species* ha rappresentato la terapia cardine nella dermatite seborroica, tuttavia anche i batteri hanno un ruolo importante nel determinare la gravità di questa patologia.

Gli ultimi studi condotti sul microbiota del cuoio capelluto hanno illustrato come sia più

importante ristabilire un equilibrio tra *M. restricta* e gli altri microrganismi presenti sul cuoio capelluto, ossia ripristinare l'eubiosi, senza soffermarsi sul ruolo patogenetico di uno specifico batterio o fungo.

Solo da uno studio approfondito del microbiota e delle relazioni che esistono tra i vari microrganismi che popolano il cuoio capelluto, sarà possibile comprendere con maggior chiarezza i meccanismi patogenetici alla base delle varie patologie tricologiche, al fine di sviluppare terapie sempre più mirate ed efficaci.

Riferimenti

1. Dréno B., Araviiskaia E., Berardesca E., et al.: "Microbiome in healthy skin, update for dermatologists" *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Dec; 30(12): 2038-2047.
2. Polak-Witka K., Rudnicka L., Blume-Peytavi U., Vogt A.: "The role of the microbiome in scalp hair follicle biology and disease" *Exp Dermatol.* 2020 Mar; 29(3): 286-294.
3. Watanabe K., Nishi E., Tashiro Y., Sakai K.: "Mode and Structure of the Bacterial Community on Human Scalp Hair" *Microbes Environ.* 2019 Sep 25; 34(3): 252-259.
4. Shibagaki N., Suda W., Clavaud C., et al.: "Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria" *Sci Rep.* 2017 Sep 5; 7(1): 10567.
5. Polak-Witka K., Rudnicka L., Blume-Peytavi U., Vogt A.: "The role of the microbiome in scalp hair follicle biology and disease" *Exp Dermatol.* 2020

Mar; 29(3): 286-294.

6. Timmis K., Jebok F., Rigat F., M de Vos W., Timmis J.K.: “Microbiome yarns: microbiomology of curly and straight hair” *Microb Biotechnol.* 2017 Mar; 10(2): 231-237.

7. Pinto D., Sorbellini E., Marzani B., et al.: “Scalp bacterial shift in Alopecia areata” *PLoS One.* 2019 Apr 11; 14(4): e0215206.

8. Sobolewska-Włodarczyk A., Włodarczyk M., Fichna J., et al.: “Alopecia areata in patients with inflammatory bowel disease: an overview” *Folia Med Cracov.* 2016; 56(1): 5-12.

9. Borde A., Åstrand A.: “Alopecia areata and the gut-the link opens up for novel therapeutic interventions” *Expert Opin Ther Targets.* 2018 Jun; 22(6): 503-511.

10. Xie W.R., Yang X.Y., Xia H.H., et al.: “Hair regrowth following fecal microbiota transplantation in an elderly patient with alopecia areata: A case report and review of the literature” *World J Clin Cases.* 2019 Oct 6; 7(19): 3074-3081.

11. Rebello D., Wang E., Yen E., et al.: “Hair Growth in Two Alopecia Patients after Fecal Microbiota Transplant” *ACG Case Rep J.* 2017 Sep 13; 4:e107.

12. Huang J., Ran Y., Pradhan S., et al.: “Investigation on Microecology of Hair Root Fungi in Androgenetic Alopecia Patients” *Mycopathologia.* 2019 Aug; 184(4): 505-515.

13. Ho B.S., Ho E.X.P., Chu C.W., et al.: “Microbiome in the hair follicle of androgenetic alopecia patients” *PLoS One.* 2019 May 3; 14(5): e0216330.

14. Lin Q., Panchamukhi A., Li P., et al.: “Malassezia and Staphylococcus dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis” *Bioprocess Biosyst Eng.* 2020 Mar 26.

15. Grimshaw S.G., Smith .AM., Arnold D.S., et al.:

“The diversity and abundance of fungi and bacteria on the healthy and dandruff affected human scalp” *PLoS One.* 2019 Dec 18;14(12):e0225796.

16. Park T., Kim H.J., Myeong N.R., et al.: “Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrheic dermatitis” *Exp Dermatol.* 2017 Sep; 26(9): 835-838.

17. Xu L., Wang Z., Yuan C., et al.: “Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms” *Sci Rep.* 2016 May 12 ;6: 24877