

# Role *Cutibacterium acnes* při *acne vulgaris*

Michaela Daňková

---

Bakalářská práce  
2019

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

akademický rok: 2018/2019

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Michaela Daňková**  
Osobní číslo: **T15094**  
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**  
Forma studia: **kombinovaná**

Téma práce: **Role Cutibacterium acnes při acne vulgaris**

Zásady pro vypracování:

1. Vypracujte literární rešerši na zadané téma.
2. Věnujte se onemocnění acne vulgaris, jeho příznakům, příčinám a možnostem léčby.
3. V další části se věnujte charakteristice mikroorganismů osídlujících kůži. Zaměřte se především na bakterie rodu Cutibacterium.
4. Zmapujte dosavadní poznatky z oblasti významu propionibakterií při onemocnění acne vulgaris.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. **GOLDMAN, E., GREEN, L. H. Practical Handbook of Microbiology. Boca Raton: CRC Press, 2009. 852 p. ISBN 978-0-8493-9365-5.**
2. **MURAD ALAM, HAYES B. GLADSTONE a REBECCA C. TUNG. Cosmetic dermatology. Edinburgh: Saunders, 2009. ISBN 0702031437.**
3. **SOUTOR, Carol a Maria K. HORDINSKY, ed. Clinical dermatology. New York: McGraw-Hill Medical, c2013. Lange medical book. ISBN 978-0-07-176915-0.**

Vedoucí bakalářské práce:

**Ing. Jana Sedlářiková, Ph.D.**

Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Datum zadání bakalářské práce:

**2. ledna 2019**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**20. května 2019**

Ve Zlíně dne 2. ledna 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.

*děkan*

doc. Ing. Marián Lehocký, Ph.D.

*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: DANĀKOVÁ MICHAELA

Obor: TVTKD

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 10.5.2019

.....  


<sup>1)</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

<sup>2)</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacího zařízení (školní dílo).

<sup>3)</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

## **ABSTRAKT**

Acne vulgaris je chronické zánětlivé onemocnění pilosebaceózní jednotky kůže, vznikající vlivem několika faktorů. Tato bakalářská práce se zabývá rolí *Cutibacterium acnes* v patogenezi acne vulgaris, jelikož podle novějších studií je tvorba biofilmu *C. acnes* v pilosebaceózní jednotce hlavním faktorem iniciujícím rozvoj tohoto onemocnění. Cílem této práce je přehledová studie týkající se onemocnění acne vulgaris a shrnutí dosavadních poznatků o roli *Cutibacterium acnes* při acne vulgaris.

Klíčová slova: *Cutibacterium acnes*, *Propionibacterium acnes*, acne vulgaris, antibiotika, biofilm, mikrobiom, pilosebaceózní jednotka, sebum, folikul, mazové žlázy

## **ABSTRACT**

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit of the skin, caused by various factors. This bachelor thesis covers the role of *Cutibacterium acnes* in pathogenesis of acne vulgaris, since recent studies propose that biofilm formation in the pilosebaceous unit by *C. acnes* is a major factor initiating the development of this disease. The aim of this thesis is to review the illness acne vulgaris and sum up to now studies about the role of *Cutibacterium acnes* in acne vulgaris.

Keywords: *Cutibacterium acnes*, *Propionibacterium acnes*, acne vulgaris, antibiotics, biofilm, microbiome, pilosebaceous unit, sebum, follicle, sebaceous glands

Poděkování:

Děkuji vedoucí mé bakalářské práce Ing. Janě Sedlářkové, Ph.D, RNDr. Ivě Čermákové, Ph.D a celému ústavu za pomoc a ochotu. Velké poděkování patří i mému zaměstnavateli, který mi umožnil studovat.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

# OBSAH

<b>ÚVOD.....</b>	<b>10</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST.....</b>	<b>12</b>
<b>1 MAZOVÉ ŽLÁZY .....</b>	<b>13</b>
1.1 STRUKTURA MAZOVÝCH ŽLÁZ .....	13
1.2 HISTOLOGIE A ULTRASTRUKTURA MAZOVÝCH ŽLÁZ .....	14
1.3 FYZIOLOGIE SEKRECE SEBA .....	14
1.4 HORMONÁLNÍ ŘÍZENÍ SEKRECE MAZOVÉ ŽLÁZY ANDROGENY .....	15
1.5 SLOŽENÍ MAZU .....	16
<b>2 ACNE VULGARIS.....</b>	<b>17</b>
2.1 PŘÍZNAKY ACNE VULGARIS .....	17
2.2 PATOGENEZE AKNÉ .....	18
2.2.1 Seborhea .....	19
2.2.2 Folikulární retenční hyperkeratóza .....	19
2.2.2.1 Kyselina linolová .....	19
2.2.2.2 Oxidované formy lipidických složek mazu .....	20
2.2.3 Kolonizace folikulu <i>Cutibacterium acnes</i> .....	20
2.2.4 Genetická predispozice .....	20
2.3 MOŽNOSTI LÉČBY CÍLENÉ NA <i>C. ACNES</i> .....	21
2.3.1 Topická léčba .....	21
2.3.1.1 Topické retinoidy .....	21
2.3.1.2 Kyselina azelaová .....	23
2.3.1.3 Benzoylperoxid .....	24
2.3.1.4 Lokální antibiotika .....	25
2.3.2 Systémová léčba .....	27
2.3.2.1 Systémová antibiotika .....	27
2.3.2.2 Isotretionin .....	27
2.3.3 Hormonální léčba .....	28
2.3.4 Fyzikální léčba .....	29
2.3.5 Chemická léčba .....	29
2.3.6 Doplnková léčba.....	30
2.4 PSYCHICKÉ DOPADY NA JEDINCE .....	30
<b>3 CUTIBACTERIUM ACNES.....</b>	<b>31</b>
3.1 KOŽNÍ MIKROBIOM.....	31
3.1.1 Složení mikrobiomu pokožky .....	31
3.1.2 Role <i>C. acnes</i> v mikrobiomu.....	33
3.2 BIOFILM .....	33
3.2.1 Biofilm <i>C. acnes</i> .....	33



3.3	CHARAKTERISTIKA CUTIBACTERIUM ACNES .....	35
3.4	FYZIOLOGIE <i>C. ACNES</i> .....	35
3.5	METODY ANALÝZY <i>C. ACNES</i> .....	36
3.5.1	Metagenomická analýza <i>C. acnes</i> .....	37
<b>ZÁVĚR .....</b>		<b>38</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>		<b>39</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>		<b>48</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>		<b>50</b>

## ÚVOD

Acne vulgaris je chronické onemocnění mazových žláz folikulů kůže. Nejčastěji se vyskytuje u dospívající populace, vzhledem ke zvýšené produkci mazu v době puberty, avšak věk není pravidlem. Ačkoliv toto onemocnění není smrtelné, může mít fatální dopady na osobnostní vývoj jedince. Při neléčení středně těžkých až těžkých forem akné může dojít k trvalému zjizvení pokožky. Vzhledem k tomu, že se jedná především o obličejovou část, nemělo by se toto onemocnění podceňovat, a vždy vyhledat lékařskou odbornou pomoc.

Lidská pokožka obsahuje okolo 400–900 mazových žláz na 1 cm<sup>2</sup>. Z hlediska vývoje acne vulgaris jsou postihnuty mazové žlázy s multilobulárním uspořádáním. Jsou přidružené na vlasové folikuly 5 nm pod povrchem pokožky. Mazové žlázy tak tvoří s vlasovým folikulem pilosebaceózní jednotku, která je vhodným útočištěm pro fakultativně anaerobní grampozitivní bakterii *Cutibacterium acnes*, dříve známou jako *Propionibacterium acnes*. Tato bakterie je komenzální, a proto vyvstává otázka proč, a za jakých okolností se stane natolik patogenní, že vyvolá imunitní odpověď hostitele, což vede k vyvolání lokálního zánětu.

Příchodem genových sekvenčních metod se tato neznámá oblast do jisté míry objasnila. Bylo zjištěno, že *C. acnes* se vyskytuje na zdravé a nemocné pokožce v podobě různých fylotypů. Bylo také prokázáno, že klíčovou roli pro vznik a rozvoj akné hraje tvorba biofilmu. Biofilm je složitá trojrozměrná struktura mikroorganismů, extracelulárních polymerních látek a dalších doprovodných složek. Toto prostředí má ideální podpůrnou a ochrannou funkci pro *C. acnes*. Tento „neprůstřelný“ biofilm vysvětluje neustále vzrůstající rezistenci *C. acnes* na antibiotika.

*C. acnes* osidluje pilosebaceózní jednotku ze dvou důvodů. Prvním je přísun živin v podobě volných mastných kyselin obsažených v mazu a druhým je anaerobní prostředí, které tato bakterie upřednostňuje pro svůj růst. Po obsazení pilosebaceózní jednotky *C. acnes*, fylotypu IA1 vytváří biofilm, který obsahuje cytokiny a imunostimulační látky, které spouští kaskádu patologických změn vedoucí k rozvoji zánětlivých lézí acne vulgaris.

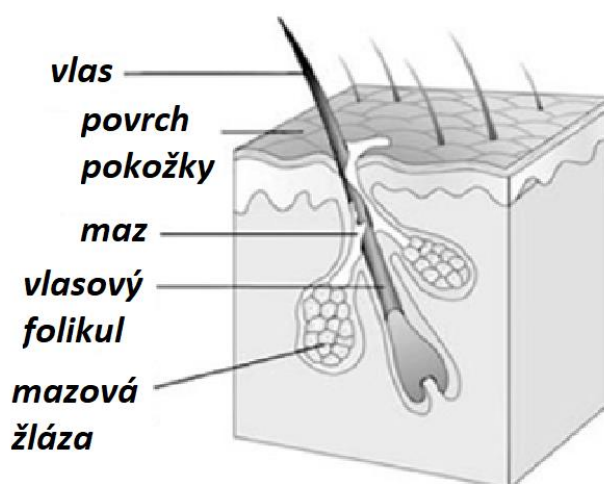
Přestože je mechanismus tvorby onemocnění acne vulgaris hojně studovanou problematikou, existuje řada faktorů, které jej mohou zásadně ovlivňovat. Z toho důvodu

se mnoho vědeckých týmů zabývá dalšími biochemickými i genovými analýzami pro potvrzení a objasnění přesné role *Cutibacterium acnes* při vzniku *acne vulgaris*.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 MAZOVÉ ŽLÁZY

Lidská kůže obsahuje okolo dvou miliónů těchto exokrinních žláz, které se na obličeji vyskytují o hustotě 400–900 mazových žláz na jeden centimetr čtvereční. Nacházejí se v dermis a jsou přidružené na vlasové folikuly. Společně s nimi tvoří pilosebaceózní jednotku (*Obr. 1*). Produkují sebum, neboli maz, který je vylučován podél vlasového kořene na povrch lidského těla. Zde vytváří ochrannou bariéru kyselé povahy. Ta chrání kůži před poškozením vnějšími faktory, dehydratací, dává pokožce a vlasům pružnost. [1]



*Obrázek 1: Stavba zdravé pilosebaceózní jednotky. Upraveno dle [2]*

### 1.1 Struktura mazových žláz

Mazové žlázy se nacházejí na všech částech těla s výjimkou dlaní, plosek chodidel a hřbetu nohou. Velikost a hustota se liší dle lokace těla. Tam, kde se mazové žlázy vyskytují řídce, mají tendenci mít unilobulární uspořádání. Příkladem takového typu žláz jsou žlázy končetin. Naopak na místech, jako je obličej, kde jsou mazové žlázy početné a velké, je jejich struktura multilobulární.

Z pohledu vývoje acne vulgaris jsou postiženy multilobulární mazové žlázy přidružené na vlasové folikuly. Mazová žláza se připojuje na vlasový kanál v hloubce 0,5 mm pod povrchem pokožky a není viditelná pouhým okem. [3]

## 1.2 Histologie a ultrastruktura mazových žláz

Mazové žlázy byly hojně studovány a skládají se z různých typů buněk.

Periferní buňky žlázy jsou tvořeny dlaždicovým nebo kubickým epitelem a obsahují velké množství tonofilamentů, které jsou tvořeny tonofibrilami. Jsou nediferenciované a jsou specifické vysokým poměrem jádra k cytoplasmě. V té je obsaženo četné množství volných ribozomů a mitochondrií. Naopak je zde chudě rozvinuté endoplasmatické retikulum a Golgiho aparát.

Centrální buňky disponují velkým počtem vakuol a rozvinutým endoplasmatickým retikulem spřaženým s Golgiho aparátem. Tyto buňky varíují velikostí dle stupně životního stádia. Lipidy jsou syntetizovány v hladkém endoplasmatickém retikulu a agregují se v Golgiho aparátu jako lipidové kapénky, které se stávají jednotné a ve zralých buňkách nakonec mohou fúzovat. V průběhu akumulace lipidů mazové buňky mohou stonásobně až stopadesátinásobně zvětšit objem. Zralé centrální buňky jsou charakteristické pyknotickými jádry a řídkým cytoplazmatem jen s několika organelami.

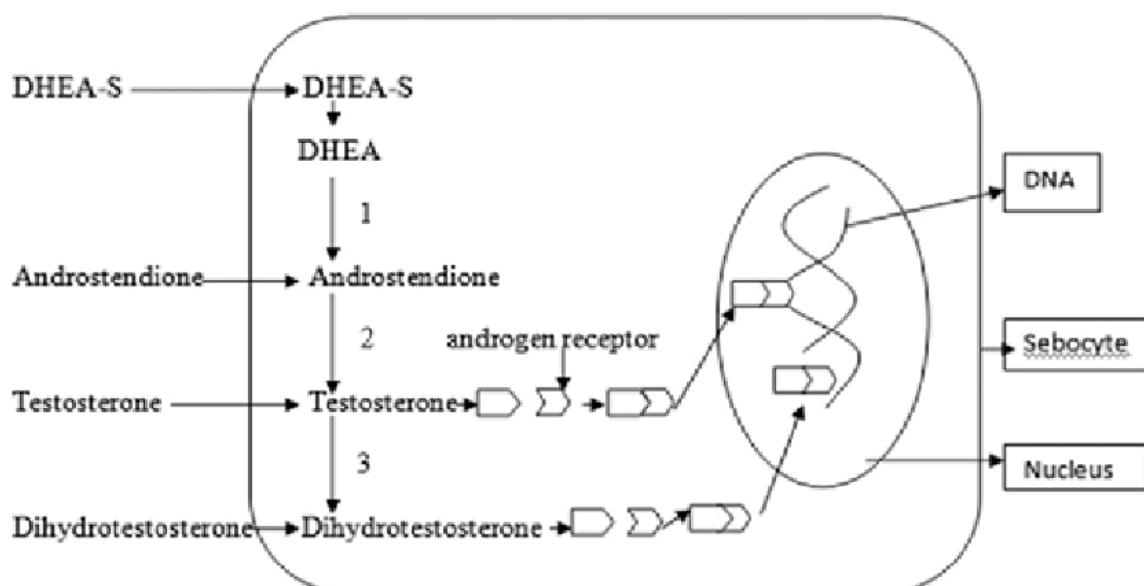
Bez ohledu na stupeň diferenciacie jsou všechny mazové buňky spolu propojené desmozomy, které tvoří spojení mezi buňkami a slouží pro transport živin. [3]

## 1.3 Fyziologie sekrece seba

Životní cyklus sekrece, tedy času mezi syntézou a exkrecí, mazové buňky, trvá 0,5–8,0 dne. Sekrece je holokrinní, to znamená, že je-li obsah buňky zcela zaplněn vlastním sekretem, lyzozomální enzymy, konkrétně kyselá fosfatáza, spustí fyziologickou autolýzu. Jedná se o vlastní řízenou smrt buňky neboli apoptózu. Buňka se tak přemění na svůj vlastní sekret, jež je vylit do asinusu. Zde se kumuluje maz, jenž je vytlačén vývodem vlasového folikulu díky neustálé produkci mazu. Vyzrálé mazové buňky proliferují do středu asinusu, díky nově vytvářejícím se buňkám v bazální vrstvě. [3]

## 1.4 Hormonální řízení sekrece mazové žlázy androgeny

Nejznámějšími stimulanty mazových žláz jsou androgeny a jsou pravděpodobně zodpovědné za rozšíření a velikost žláz zejména v období puberty. Zvýšená tvorba mazu byla prokázána u sportovců užívajících androgenní a anabolické steroidy. Naopak u eunuchů byla prokázána nižší aktivita mazových žláz. V období „Adrenarche“, časné etapy pohlavního zrání v době puberty, je aktivita mazových žláz korelována hladinou dehydroepiandrosteronu (DHEA), jenž je produktem kůry nadledvinek právě v tomto období. [3] Přesněji dehydroepiandrosteron sulfát (DHEA-S) je slabým androgenem, který je stabilním prekurzorem testosteronu, který vzniká až v tkáních schopných této přeměny, tedy v sebocytech (**Obr. 2**). [4]



**Obr. 2: Metabolismus androgenů v sebocytech:** DHEA-S, DHEA, 1:  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenáza, 2:  $17\beta$ -hydroxyster dehydrogezáza, 3:  $5\alpha$ -reduktáza. Tyto androgeny jsou vytvářeny a vstřebávány i v sebocytech. Váží se na cytoplazmatické androgenní receptory a formují androgen-receptorový komplex který vstupuje do jádra, skrze jaderné póry. Tam se váže na specifickou genovou sekvenci v jádře a vyvolává transkripční odpověď. [5]

Současná hypotéza říká, že testosteron uvolněný z plazmy do extracelulárního prostoru rychle vstupuje do buňky, kde je rozpoznán  $5\alpha$ -reduktázou (typu 1), jež je specifická pro mazové žlázy, a je rychle redukován na  $5\alpha$ -dihydrotestosteron (DHT). [4] DHT se poté naváže na specifický receptorový protein. Takto vzniklý steroidní

receptorový komplex je translokován do jaderného chromatinu, kde vyvolává androgenní odpověď v podobě mRNA. Messengerová RNA je jako posel transportována do cytoplazmy, kde se váže na ribozomy a zahajuje translaci. S největší pravděpodobností se jedná o syntézu lypogenních enzymů. [3]

## 1.5 Složení mazu

Sebum se skládá ze zbytků buněk epitelální výstelky, látek tukové povahy a volných mastných kyselin. Sebum je přibližně tvořeno z: 30–50 % glyceridy, 15–30 % mastnými kyselinami (např. kyselina sapienová), 26–30 % vosky (voskovými estery), 8 % cholesterolem a jeho estery, 12–20 % skvalenem. Složky lipidové povahy jsou nalezitelné i v jiných částech lidského těla, zatímco skvalenové a voskové estery jsou specifické pouze pro kožní maz. [1]

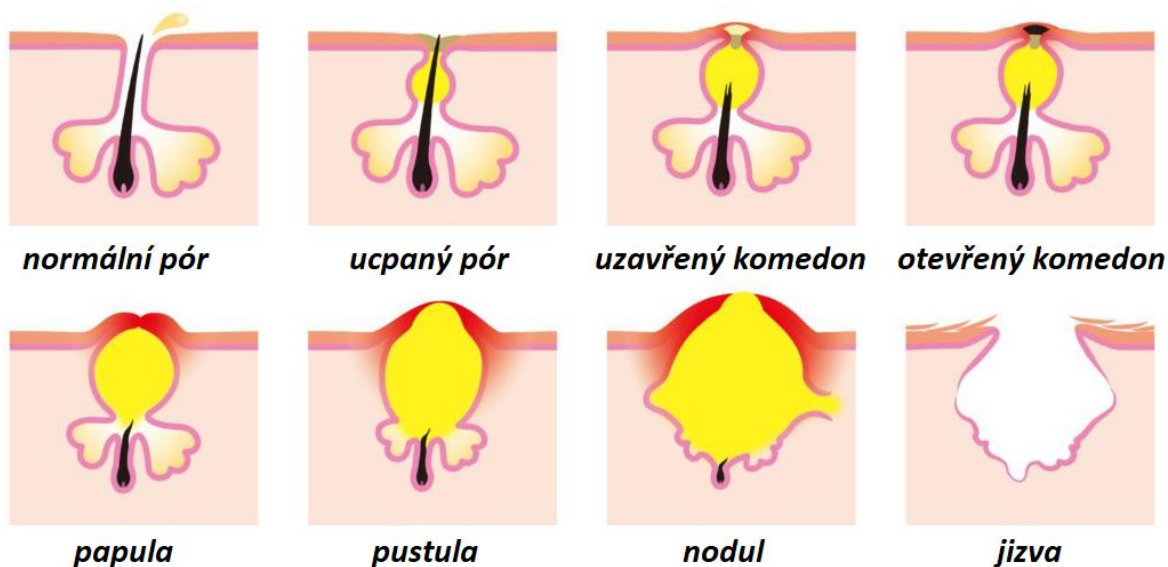


## 2 ACNE VULGARIS

Acne vulgaris je chronické zánětlivé onemocnění mazových žláz folikulů kůže. Ty vyúsťují do seborhoitské oblasti – na pokožku hlavy v obličejové části, horní lokaci trupu a ramen. [6]

### 2.1 Příznaky acne vulgaris

Prvním stádiem acne vulgaris je tvorba mikrokomedonů, které nejsou viditelné pouhým okem, neboť se jedná o zanesení infundibulu a vytvoření tak zátky pilosebaceózní jednotky. Jsou to prekurzory pro další nezápětlivé a zánětlivé morfy acne vulgaris. V klinické praxi pozorujeme otevřené (blackheads) a uzavřené (whiteheads) komedony. Dalšími morfami jsou papuly, pustuly, noduly, cysty, abscesy a jizvy (**Obr. 3**).



**Obr. 3:** Vznik a vývoj akné. Upraveno dle [7]

Pro hodnocení závažnosti přihlížíme k několika faktorům, jako je typ akné, závažnost akné, počet lézí, anatomický rozsah a jeho umístění, kvalita života, psychosociální měřítko a zjizvení. [8] Obecně se acne vulgaris klasifikuje dle závažnosti lézí na nezápětlivé formy akné (obě formy komedonů) a zánětlivé projevy v podobě papul, pustul, nodul a závažných abscesů. [9] [10]

U nás je nejvíce používané dělení dle Plewiga a Klingmana. Podle tohoto schématu můžeme akné dělit do čtyř kategorií: acne comedonica, acne papulopustulosa prvního a

druhého stupně a acne conglobata (**Obr. 4**). [11] Správná klasifikace je zásadním předpokladem pro optimálně zvolenou léčbu.



**Obr. 4:** Vlevo – *acne comedonica*. Uprostřed – *acne papulopustulosa*. Vpravo *acne conglobata*. [12]

*Acne comedonica* patří mezi nejlehčí formy akné. Jedná se o nezápálivou formu akné s bílými komedony. Zpravidla se nevyskytuje více než jedna papula. *Acne papulopustulosa* se řadí mezi středně závažné typy, je kombinací nezápálivých a zápálivých morf akné. Lze je dále dělit na lehčí formu. A to v případě výskytu méně než dvaceti papul považujeme akné za lehčí verzi a při více než jednadvaceti papulách, zpravidla s několika noduly a komedony v libovolném množství, za těžší papulopustulózní onemocnění. *Acne conglobata* je závažné nodulistické akné, vyskytují se u něj noduly, cysty a abscesy. Při tomto onemocnění je nutný včasný lékařský zásah, neboť dochází k zjizvení postižené kůže, a tedy k trvalým následkům, které vedou k sociálně-emoční disbalanci jedince. [11]

## 2.2 Patogeneze akné

Hlavní příčiny jsou jak endogenního, tak exogenního původu, často se jedná o kombinaci obou. [13] Patogeneze *acne vulgaris* je souhrnem faktorů, které vedou ke vzniku zápálivého projevu kůže. Známymi faktory jsou: hormonálně zvýšená tvorba mazu tzv. seborhea, ucpání vývodů mazových žláz tzv. folikulární retenční hyperkeratóza, kolonizace folikulů anaerobním mikrobem *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) a následná produkce zápálivých mediátorů. [11] Samotná zvýšená produkce mazu ale nutně nemusí vést ke vzniku lézí *acne vulgaris*. V neposlední řadě se na vzniku *acne vulgaris* podílí i genotyp jedince. [14]

### 2.2.1 Seborhea

Produkce mazu je řízena převážně androgenními pohlavními hormony, zvláště testosteronem. [15] Je to steroidní hormon ze skupiny androgenů, který je vylučován pohlavními orgány (varlaty a vaječníky). Je intracelulárně metabolizován  $5\alpha$ -reduktázou na mnohem účinnější  $5\alpha$ -dihydrotestosteron (DHT). V těle jsou přítomny tři izomery  $5\alpha$ -reduktázy:  $5\alpha$ -R1,  $5\alpha$ -R2,  $5\alpha$ -R3. Nacházejí se v různých lokacích lidského těla a jejich poměr se v průběhu života mění. V dospělé kůži se dominantně exprimuje  $5\alpha$ -R1 izoforma.

Zvýšená produkce testosteronu nejen v období puberty tak vede k zvýšené produkci mazu.

### 2.2.2 Folikulární retenční hyperkeratóza

Dalším předpokládaným stavem pro vývoj akné je folikulární hyperkeratóza, která je způsobena několika faktory. V infundibulu, vývodu folikulu a vývodu mazové žlázy, dochází k abnormální kornifikaci, jejíž příčina není zcela známa. Výsledkem hyperkeratózy jsou mikrokomedony, jež nejsou viditelné pouhým okem, jsou však prekurzory všech forem akné. [5]

#### 2.2.2.1 Kyselina linolová

Jedna z hypotéz říká, že díky zvýšenému mazotoku se odplavuje kyselina linolová, důležitá složka folikulárního epitelu, což má za následek lokální deficit této esenciální mastné kyseliny. U normální kůže jsou korneocyty volně na sebe naskládány a existuje zde rovnováha mezi nově vzniklými korneocyty a jejich deskvamací, kdy zrohovatělé korneocyty jsou volně unášeny na povrch pokožky sebou. [16]

U jedinců, postižených akné, se díky velké proliferaci buněk, zrohovatělé korneocyty ve vývodu kumulují a ucpávají tak vývod folikulárního kanálu. Nedostatek kyseliny linolové působí na leukocyty a zvyšuje tak koncentrace interleukinu-1 (IL-1) a androgenů, vedoucí k zvýšení proliferace keratinocytů.

Snížená koncentrace kyseliny linolové také vede k narušení folikulární bariéry, která je v normálním stavu kyselinou linolovou spolu se sfingolipidy zpevnována. Jejím porušením se umožní mastným kyselinám, které vznikají metabolismem *Cutibacterium acnes*, narušit folikulární stěnu, a tak vytvořit zánětlivý absces. [17]

Makrantonaki a kol. dokázali, že kyselina linolová reguluje sekreci IL-8, který je zodpovědný za zánětlivou odpověď. [18]

### 2.2.2.2 Oxidované formy lipidických složek mazu

Další studie však prokázaly, že na hyperkeratinizaci mohou mít vliv i jiné faktory, jako jsou komedogenní komponenty: peroxidy mastných kyselin a peroxidy skvalenu. Změna složení seba je zapříčiněna vlivem UV záření na sekret mazových žláz. [5]

Určitou roli musí hrát i androgeny, protože bylo zjištěno, že podáním antiandrogenů se sníží počet mikrokomedonů bez ohledu na množství produkovaného mazu. [5]

### 2.2.3 Kolonizace folikulu *Cutibacterium acnes*

*Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) spolu s dalšími MO na povrchu pokožky tvoří složku lidského mikrobiomu. Ucpané mazové folikuly, bohaté na lipidy, jsou výbornou živnou půdou pro komenzální bakterie a kvasinky.

V uzavřených komedonech dochází k několikanásobnému zmnožení převážně *Cutibacterium acnes*, ale také *Staphylococcus epidermis* a lipofilních kvasinek rodu *Pityrosporum*. Lipázy *C. acnes* štěpí triacylglyceroly seba na volné mastné kyseliny, které dráždí folikulární stěnu. [19] Díky retenční folikulární hyperkeratóze, která blokuje vývod folikulu, dochází ke kumulaci proteáz a hyaluronáz. To vede k ruptuře folikulárního epitelu a vylití obsahu komedonu do okolní tkáně dermis. Maz s obsaženými prozánětlivými mediátory způsobuje chemotaxi lymfocytů a neutrofilů. Výsledkem těchto imunostimulačních procesů je uvolnění cytokinů, jako jsou tumor necrosis faktor (TNF), interleukin-1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), a prozánětlivých mediátorů, prostaglandinů a leukotrienů, které vedou k lokálnímu zánětu. [19] Následkem je vznik papul, pustul, nodulů a cyst. [20]

### 2.2.4 Genetická predispozice

Do nedávné doby ještě nebylo *acne vulgaris* připisováno genetickým predispozicím. Teprve s příchodem nových genotypizačních sekvenačních metod s vysokým rozlišením dostala vědecká komunita možnost odhalit genetické základy pro vývoj tohoto onemocnění. Tyto studie objevily genetické lokusy obsahující geny, které by

mohly být aktivní v biologických drahách a procesech, které jsou jedním z motorů pro vznik *acne vulgaris*.

První studie, která měla za cíl identifikovat genetické predispozice pro vznik této nemoci, odhalila dva lokusy, které kódují DNA-binding protein 2 a L-selectin. Geny, které jsou zodpovědné za metabolismus androgenů, respektive hrají roli při vzniku zánětu, léčbě poranění a tvorbě jizev. [21]

Výsledky této studie podnítily další vědecké týmy k identifikaci genů spojených s *acne vulgaris*. Britská studie záhy odhalila tři další lokusy, které kódují OVOL1 tzv. zinkový prst, transkripční faktor, který hraje roli při vývoji vlasu. Zároveň odhalila velký počet genů, který je spojen s remodelováním tkání při *acne vulgaris*. [22]

Dnes je odhalena celá řada monogenních poruch a syndromů, které jsou spojovány s těžkým průběhem akné. Právě odhalení těchto příčin na genové úrovni zlepšuje možnosti v léčbě poskytované pacientům. [23]

## 2.3 Možnosti léčby cílené na *C. acnes*

Dle závažnosti onemocnění je nutno volit vhodnou terapii. Hlavním činitelem je včasné zahájení léčby a zároveň musí být zohledněn fakt, že výsledky jsou viditelné po několika měsících. Jsou k dispozici dvě cesty léčby: lokální (topická) a systémová (celková), přičemž často se uplatňuje kombinace obou.

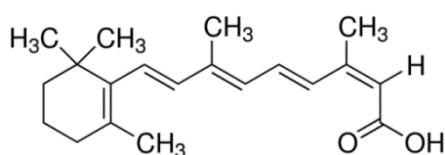
### 2.3.1 Topická léčba

Lokální terapie samotná se užívá při mírných projevech akné až středně těžkých formách. Doplňková, udržovací léčba se užívá spolu v kombinaci se systémovou léčbou. Mezi topická terapeutika patří deriváty kyseliny retinové, tzv. retinoidy, dále kyselina azelaová, benzoylperoxid a topická antibiotika. [11]

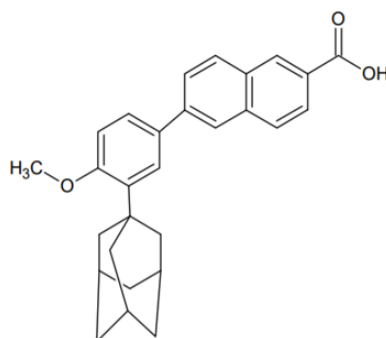
#### 2.3.1.1 Topické retinoidy

Retinoidy hrají ústřední roli v léčbě akné. Jsou odvozené od retinolu, tedy vitamínu A, který je rozpustný v tucích. Mají protikomedonické a protizánětlivé účinky. V osmdesátých a devadesátých letech se na trhu objevily deriváty retinolu kyseliny all-trans-retinové, která byla registrovaná v roce 1962 k léčbě kožních onemocnění. Těmito

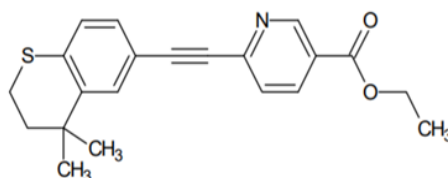
látkami jsou isotretinoin (*Obr. 5*) (kyselina 13-cis-retinová), adapalen (*Obr. 6*) a tazaroten (*Obr. 7*). [24] Poslední dva se řadí mezi poly-aromatické retinoidy třetí generace. Jedná se o čistě syntetické látky. Tazaroten je povolen pouze v USA a naopak lokální isotretinoin, využívaný v Evropě, není schválen FDA pro tamní léčbu acne vulgaris. Retinaldehyd, retinol a jeho estery jsou složkou kosmetiky určené na problematickou pleť se sklonem k akné. [25]



*Obr. 5: Chemická struktura isotretinoinu*



*Obr. 6: Chemická struktura adapalenu*



*Obr. 7: Chemická struktura tazarotenu*

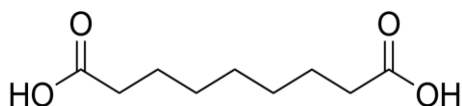
Všechny deriváty jsou vhodné pro monoterapii, ale se liší v síle účinnosti a v možnostech kombinace s ostatními přípravky. 0,1% tazaroten se jeví jako nejúčinnější, avšak 0,1% adapalen je nejlépe snášen pacienty. [26]

Vedlejší účinky léčby retinoidy je zarudnutí, suchost, svědění a pocit pálení pokožky. Lokální retinoidy se zdají jako vhodná volba pro monogenní léčbu a jsou vhodnou doplňkovou léčbou všech forem akné. [25]

Retinoidy interagují s jadernými receptory a vazebnými proteiny v cytosolu. V jádře vyvolávají transkripční odpověď. Upravují abnormální exfoliaci folikulárního epitelu a zrychlené rohovatění buněk, které vede k tvorbě zralých komedonů, a tím předchází i tvorbě nových mikrokomedonů. [27] Antimikrobiální aktivita vůči *C. acnes* byla prokázána jen u retinalaldehydu. [28] In vivo studie odhalily přímý imunostimulační účinek lokálních retinoidů. [29] Takto modelují diferenciaci a proliferaci buněk, deskvamaci a zánětlivou odpověď.

### 2.3.1.2 Kyselina azelaová

Kyselina azelaová je devítiuhlíkatá dikarboxylová kyselina (**Obr. 8**), je přírodního původu a vykazuje baktericidní vlastnosti vůči aerobní i anaerobní *C. acnes*. Přesný mechanismus účinku není zcela objasněn. Má prokazatelnou antibakteriální aktivitu i proti řadě dalších kožních mikroorganismů, jako je *S. aureus* a *S. epidermis*. [30]



**Obr. 8:** Chemická struktura kyseliny azelaové

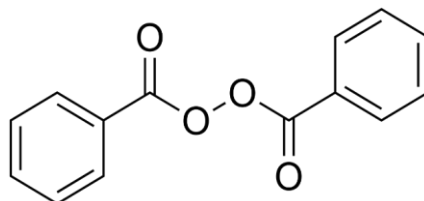
Po roce 2003 se původně 15% gel určený k léčbě rosacey objevil i ve formě 20% gelu pro léčbu akné. [30] Vykazuje komedolytickou, antibakteriální a protizánětlivou aktivitu. Kyselina azelaová má pomalejší nástup účinku a lze ji aplikovat dlouhodobě. Doposud nebyly identifikovány žádné rezistentní kmeny *C. acnes* na kyselinu azelaovou. Kombinuje se s lokálními a systémovými akneterapeutiky a díky absenci teratogenních a mutagenních účinků je vhodná pro těhotné a kojící ženy. Předepisuje se na komedonické a na lehké až středně těžké papulopustulózní acne vulgaris. [11] [31]

Kyselina azelaová působí na metabolismus buňky, enzymatickou aktivitu a intracelulární pH. Je reverzibilním inhibítorem tyrozinázy a dalších oxidoreduktáz. Kompetitivní působení na tyrozinázu se využívá k léčbě hyperpigmentace, u níž je tyrozináza nezbytná pro melanogenezi.

Komedolytický efekt je dán potlačením produkce keratohyalinních granulí v keratinocytech infundíbulu. Bylo prokázáno, že kyselina azelaová snižuje syntézu mikrobiálních proteinů o více než 50 %. [30] Protizánětlivý efekt je výsledkem antioxidačních vlastností. [11]

### 2.3.1.3 Benzoylperoxid

Benzoylperoxid (BP) (*Obr. 9*) je silné oxidační činidlo s keratolytickými a antibakteriálními účinky. Tato látka je lipofilní povahy, proto penetruje hluboko do folikulu, kde uvolňuje volné kyslíkaté radikály a kyselinu benzoovou, která oxiduje bakteriální proteiny.



*Obr. 9: Chemická struktura benzoylperoxidu*

Přibližně 5 % kyseliny benzoové je systémově absorbováno a vylučováno ledvinovým systémem, zbývající kyselina benzoová je metabolizována v kůži, kde uvolňuje aktivní radikály kyslíku, což vede k oxidaci bakteriálních proteinů. [32] Tím inhibuje počet *C. acnes* jak na povrchu kůže, tak ve folikulech, a také se redukuje volné mastné kyseliny v mazu, což vede ke snížení počtu zánětlivých lézí [31]. Kyselina benzoová zvyšuje prokrvení kůže, a to urychluje deskvamaci rohové vrstvy (má keratolytický účinek). Dále tlumí proliferaci sebocytů a zmenšuje tak mazové žlázy. Má však iritační potenciál, může vyvolat kontaktní alergii. Kombinuje se s lokálními retinoidy, kyselinou azelaovou a antibiotiky. [19] Po aplikaci 10% benzoylperoxidu denně po dobu dvou týdnů se množství *C. acnes* ve vlasových folikulech snížilo o 98 % a množství volných mastných kyselin se snížilo o 50 %, což odpovídá čtyřem týdnům léčby antibiotiky. [33]



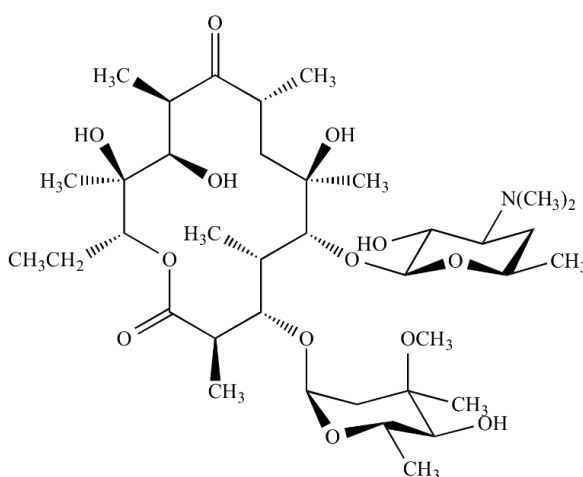
Na trhu je k dispozici ve formě lotionů, krémů a gelů o koncentraci 2,5–10 %. Tyto produkty mohou být používány jednou denně. Nevzniká na ně bakteriální rezistence, jak je tomu u lokálních antibiotik, a proto jsou vhodnou podpůrnou léčbou s antibiotiky. Může ovšem docházet k dočasné iritaci pokožky a nevýhodou je také odbarvování oděvů. [5]

#### 2.3.1.4 Lokální antibiotika

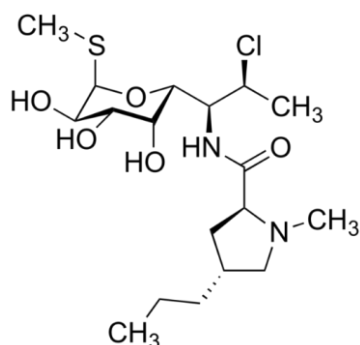
Mezi lokální antibiotika užívaná na léčbu *acne vulgaris* se řadí erytromycin, klindamycin a tetracykliny. [21] ATB působí na *C. acnes*, a tím způsobují supresi zánětlivých lézí. Nemají však vliv na vznik nových komedonů. Při dlouhodobějším užívání vzniká na tyto léčiva rezistence, a proto maximální délka této léčby je stanovena na tři měsíce. [31]

ATB se předepisují v kombinaci s BP, retinoidy nebo kyselinou azealovou, právě z důvodu snížení rizika bakteriální rezistence. [19]

Prvním typem antibiotik pro léčbu *acne vulgaris* jsou makrolidy a linkosaminy. Jejich výhodou je jejich nízký index vedlejších účinků. Název makrolidů je odvozen od chemické struktury, která je tvořena makrocyclickým laktonovým kruhem (**Obr. 10**). Jejím zástupcem je erytromycin, prvně izolovaný v roce 1952 jako metabolit *Streptomyces erythreus*. Zástupcem linkosamidů je klindamycin (**Obr. 11**). Mechanismus účinku je bakteriostatický, blokuje proteosyntézu na úrovni ribozomů. [34]

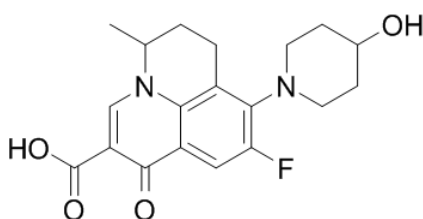


**Obr. 10:** Chemická struktura erytromycinu



*Obr. 11: Chemická struktura klindamycinu*

Dalším typem jsou fluorochinolony. Jsou to čistě syntetické látky s baktericidní povahou. Váží se na DNA gyrázu (topoizomerázu II) a topoizomerázu IV. [35] Po navázání DNA tvoří komplex, který brání pohybu DNA-replikační vidličky, a v důsledku toho brzy bakteriální buňka zaniká. Protizánětlivé účinky jsou dány inhibičním působením na prozánětlivé cytokiny, jako je interleukin-1 $\alpha$  (IL1- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) a interleukin-8 (IL-8). [34] Zástupcem fluorochinolonů je nadifloxacin (*Obr. 12*).



*Obr. 12: Chemická struktura nadifloxacinu*

Tetracykliny a chloramfenikol se využívají výjimečně a disulone (dapson) ani není v ČR registrovaným lékem. [11]

Obecným problémem užívání antibiotik je zvýšená antibiotická rezistence (AR), která v roce 1996 vzrostla na 68 %. [36] Prevalence kombinované rezistence klindamycinu a erythromycinu vzrostla v roce 2003 dokonce až na 91 % ve Španělsku a na 75 % ve Francii. AR *C. acnes* je chromozomální, to znamená, že se zde nepředpokládá přenos rezistentního genu na kmeny *Staphylococcus* a *Streptococcus*. [37]

### 2.3.2 Systémová léčba

Systémová neboli celková léčba je nutná u středně těžkých až těžkých forem akné. Je předepisována lékařem pacientům, u kterých neúčinkovala zevní léčba. Nejběžnější jsou systémová antibiotika, isotretinoiny a u žen hormonální antikoncepce. Jedná se o dlouhodobou terapii za podpory topickými léky. Nevýhodou systémové léčby jsou vedlejší nežádoucí účinky.

#### 2.3.2.1 Systémová antibiotika

Systémová antibiotika jsou zaměřena především na *C. acnes* ve folikulu. Snížením diverzity mikroorganismů (MO) dochází k potlačení patofyziologických změn pilosebaceózní jednotky, způsobené hromaděním metabolitů bakterií, to vede ke zmírnění zánětlivých lézí. Dlouhodobější užívání vede k mikrobiální rezistenci na antibiotika. [38]

Za nejúčinnější antibiotika jsou považovány tetracykliny. Mají bakteriostatický účinek na *C. acnes*. Jsou však neslučitelná s graviditou a laktací pro jejich teratogenní účinky. V letních měsících se může u pacientů objevit fotosenzibilita. Dále při užívání mohou být zaznamenány gastrointestinální obtíže a vaginální kandidóza. Vstřebávání z trávicího ústrojí komplikují hořčíkové a vápenaté ionty. Proto je doporučeno brát systémové tetracykliny s dvouhodinovým odstupem od požití potravin slučitelných s těmito ionty (mléko, obohacené ovocné šťávy). Terapie trvá minimálně tři měsíce, obvykle s postupně se snižující denní dávkou. [19]

Makrolidová systémová antibiotika (azitromycin, erytromycin) mají obdobně jako tetracykliny bakteriostatický účinek. Jejich výhodou je, že nejsou teratogenní ani fotosenzibilující. Koncentrace azitromycinu zůstává v kůži o vysoké koncentraci ještě sedm dní po poslední dávce. Dlouhodobé užívání erytromycinu může vyvolat vaginální kandidózu. [19]

Dobrý terapeutický efekt byl prokázán u klindamycinu, Nevýhodou jsou ovšem jeho vedlejší účinky, kdy může způsobit gastrointestinální obtíže nebo diabetes. [19]

#### 2.3.2.2 Isotretionin

Nejúčinnějším systémovým léčivem je isotretionin (13-cis retinová kyselina). Jedná se o derivát retinolu, který je jediným léčivem, které působí na všechny patogenetické

činitele *acne vulgaris*. Upravuje keratolytickou hyperproliferaci epitelu mazových folikulů, tím se sníží retenční hyperkeratinizace. Současně snižuje produkci seba v mazových žlázách o 70 až 93 %, čímž se snižuje počet *C. acnes* ve folikulu. Má přímý imunostimulační účinek. Omezuje chemotaxi neutrofilů a monocytů. Obvyklá doba léčby se odhaduje až na pět měsíců (**Obr. 13**). [19] Užívání isotretioninu se vylučuje s graviditou a laktací pro teratogenní vlastnosti. Dalšími kontraindikacemi jsou poškození jater, ledvin, hyperlipidémie, depresivní syndrom, diabetes mellitus, hypothyreóza, leukopenie a osteoporóza. [13]



**Obr. 13:** Vlevo – *acne conglobata*. Vpravo – po šestiměsíční celkové léčbě isotretionem [39]

### 2.3.3 Hormonální léčba

Před nasazením hormonální léčby u žen je nutná anamnéza, poučení o dlouhodobé terapii a spolupráce s gynekologem. Tento typ léčby je doporučen ženám například se zvýšenou seborheou, s androgenetickou alopecií, hirsutizmem. [19]

Hormonální léčivo je kombinací estrogenů (estradiol) a gestagenů (progesteron). Estrogen snižuje aktivitu mazových žláz a snižuje tvorbu androgenů ve vaječnicích a nadledvinkách. Antikoncepce obsahující pouze progesteron často ještě zhorší stav akné. [19] Progesterony se váží na dva receptory, a to na progesteronový a androgenový. Progesterony třetí generace (desogestrel, norgestimate a gestodene) se váží selektivně na

progesteronový receptor v buňce, na rozdíl od progesteronů druhé generace (levonorgestrel a norethisterone), avšak za cenu zvýšeného rizika vzniku tromboembolické nemoci (hluboká žilní trombóza a plicní embolie). Často se užívá kombinace léku cyproteron acetátu (CPA) s estradiolem, v České republice známá pod obchodním názvem Diane-35. CPA kompetitivně soupeří s DHT a testosteronem o vazebné místo na receptoru, čímž sníží androgenní účinky podporující vznik akné. V antikoncepci s estradiolem mohou inhibovat  $5\alpha$ -reduktázu v kůži. [40] CPA je považován za první generaci progestinu, je předepisovaný po celém světě s výjimkou USA. Léčebný efekt je pozorovatelný až po několika měsících.

### 2.3.4 Fyzikální léčba

Dalšími možnostmi léčby jsou fototerapie, drobné chirurgické zákroky, kryoterapie, kauterizace makrokomedonů a manuální terapie prováděná kosmetičkou.

Fototerapie neboli světloléčba, využívá modrého a červeného světla. *C. acnes* produkuje porfyriny, což jsou známá fotosenzibilizační činidla, která mohou indukovat poškození buněk po ozáření. [41] [42] [43] U modrého světla se využívá vlnová délka 415 nm, při níž dochází k největší absorpci záření porfyrinem produkovaným *C. acnes*, což způsobí buněčnou smrt tohoto MO. [44] UVA záření je komedogenní, UVB se považuje za zastaralé. [24]

Laserová terapie se zaměřuje na ošetření aktivních forem akné. Druhou možností je léčba trvalých následků po *acne vulgaris*, jako je hyperpigmentace a jizvy. Laserovou metodu je těžké standardizovat, a tedy není možné ověřit její účinnost. [11]

### 2.3.5 Chemická léčba

Do této kategorie se řadí bělení pigmentových skvrn a chemický peeling.

Chemický peeling spočívá v řízeném poleptání kůže exfoliačními činidly, což spustí proces obnovy ve spodní vrstvě dermis, kde vznikají nové buňky kůže. Tento jev je doprovázen zvýšenou tvorbou kolagenu a reorganizací elastických vláken se zvýšením dermálního podkožního objemu. Kromě toho se zvýší produkce cytokinů, protizánětlivých činitelů, což napomáhá k regeneraci pleti. Používá se k léčbě *acne vulgaris* a dalších kožních poruch po celá desetiletí. Používá se kyselina glykolová, kyselina salicylová,

kyselina trichloroctová nebo fenol. Ošetření se provádí v zimních měsících, kvůli přecitlivění pokožky na UV záření. [45]

### 2.3.6 Doplnková léčba

Při léčbě acne vulgaris je žádoucí dodržovat správnou životosprávu, dietu, případně používat po konzultaci s lékařem vhodnou kosmetiku. [46] Součástí doplňkové léčby se také může stát psychoterapie, která má zlepšit celkový psychický stav pacienta. [47]

## 2.4 Psychické dopady na jedince

Vznik a průběh tohoto chronického onemocnění může mít fatální dopady na vývoj osobnostních rysů, jako je sebeúcta a sebevědomí. Nízké sebevědomí může souviset s úzkostí a depresí. Naopak vysoké sebevědomí postižených jedinců může být projevem obranného faktoru a vyrovnávání se s tímto onemocněním. [48]

Pacienti trpící acne vulgaris jsou často šikanováni, jak verbálně, tak fyzicky a mohou pociťovat i vyloučení z kolektivu. To vede k úzkostem a depresím jedince, špatnému prospěchu ve škole, selhání schopnosti se zařadit do sociálního prostředí, až k sebevražedným myšlenkám. Prodělání acne vulgaris nejen během období puberty, ale de facto kdykoli, může mít celoživotní následky. Byla zaznamenána vyšší míra nezaměstnanosti u jedinců trpících akné. Onemocnění může také ovlivnit partnerské soužití, sexuální život a další oblasti lidského života. Proto je nutné toto onemocnění nepodceňovat a vyhledat vždy odbornou lékařskou pomoc. Část postižených jedinců preferuje domácí léčbu bez vyhledání odborníka, což může u této skupiny zanechat vizuálně trvalé následky v podobě jizev. [49][50]

### 3 CUTIBACTERIUM ACNES

#### 3.1 Kožní mikrobiom

K novému náhledu na akné se dospělo díky studiím zaměřeným na kožní mikrobiom, jenž je brán jako komplex společenství bakterií, virů a plísní osidlující v symbióze celý povrch kožního epitelu. Mikrobiomu se přiřazují jedinečné funkce, jež se ve výsledku projevují jako imunologická a ochranná funkce kůže. [51] Genetická sekvenace vzorků odebraných z různých lokalit povrchu kůže odhalila, že složení mikrobiomu je závislé na tělní lokaci, na užívané kosmetice a množství konkrétních charakteristik. [52] [53]

Během studia složení mikrobiomu pokožky se vědecké týmy potýkaly s mnoha problémy. Například při kultivačních metodách kožního mikrobiomu bylo zjištěno, že *Staphylococcus* spp. roste rychleji než *Cutibacterium* spp., který navíc vyžaduje hypoxické prostředí. [51] Vědci tedy zvolili pro analýzu lidského mikrobiomu metodu 16S rRNA sekvenování nebo necílenou „shotgun“ analýzu celého genomu bakterie (whole genome shotgun sequencing; WGS), která přináší větší rozlišení na úrovni kmene pomocí zachycení polymorfismů každého nukleotidu. [54]

Metody odběru vzorku jsou důležitým faktorem pro studium každého kožního mikroorganismu. Nejběžnějším způsobem odběru jsou neinvazivní metody, jako je stěr vatovou tyčinkou, drhnutí a vzorkování pomocí stripovací pásky. Těmito metodami získáme bakterie jen z povrchu pokožky a ze strata cornea. Tyto metody jsou praktické u povrchových onemocnění, jako je atopická dermatitida a psoriáza. [55] [56]

Acne vulgaris je onemocnění pilosebaceózní jednotky, proto je potřeba invazivních vzorkovacích technik, jako je pore strips a biopsie pomocí cyanoacrylátového gelu, které zachytí jednotlivé chloupky nebo folikulární „odlitky“.

##### 3.1.1 Složení mikrobiomu pokožky

Hlavními kmeny zastoupenými na lidské pokožce jsou: Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria a Bacteroidetes. Celkově nejhojnějším rodem lidského mikrobiomu je *Cutibacterium* (Actinobacteria) a jeho četnost je přímo úměrná množství vylučovaného mazu. [57] Místa bohatá na mazové žlázy jsou tedy hojně obsazená lipofilní *Cutibacterium*

*species*, dříve známé jako *Propionibacterium* (toto pojmenování je v Česku běžně používáno dodnes). Naopak vlhké oblasti pokožky jsou obsazeny *Staphylococcus* (Firmicutes) a *Corynebacterium species* (Actinobacteria). [58] [52] Zatímco rozložení *C. acnes* bylo spíše individuální, populace *S. epidermis* byla zaznamenána lokálně okolo potních žláz. [51]

Každý MO kožního mikrobiomu preferuje různé podmínky pro růst. Proto v různých vrstvách dermis je pozorováno rozdílné složení mikrobiomu. Ve vrchní vrstvě stratum corneum se nejhojněji vyskytuje *Corynebacterium* spp. V horní části infundibula se objevují kvasinky rodu *Pityrosporum*. Ve středové části infundibulu pilosebaceózní jednotky se nacházejí kmeny *Staphylococcus* spp. spolu s *Cutibacterium* spp. *Cutibacterium* spp. osidlují pilosebaceózní jednotku až ke kořenu folikulu. [59]

Individualita mikrobiomu je podmíněna věkem a pohlavím jedince, dále pak zdravotním stavem, výživou a životním stylem. Předpokládá se, že kůže plodu je během vývoje zcela sterilní. K první kolonizaci dochází během porodu a po něm a je odvislá od způsobu porodu (vaginální porod, porod císařským řezem). Novorozenecký mikrobiom dále ovlivňuje přímá/nepřímá laktace. V období puberty se výrazně mění složení mikrobiomu v závislosti zvýšené produkce mazu, která je řízená androgenními hormony.

Na základě různých studií byla potvrzena spojitost určitých onemocnění se změnami mikrobiomu. Příkladem je například psoriáza, jejímž znakem je minimální přítomnost *Cutibacterium* spp. a velké zastoupení *Streptococcus* spp. ve srovnání se zdravou pokožkou. [55] U atopické dermatitidy je charakteristická kolonizace ložisek *Staphylococcus aureus*, která je přímo úměrná závažnosti onemocnění. Role jiných bakterií není zatím známá. [56]

Při studiu mikrobiomu akné bylo odhaleno několik genů kódujících virulentní vlastnosti, nejčastěji antimikrobiální peptidy, cytotoxiny a proteázy, které jsou obsaženy v genomu *C. acnes* spojené s onemocněním *acne vulgaris*. Je však nutné si uvědomit, že DNA sekvenování má hodně úskalí, protože je snadné ve všech fázích sekvenování vnést chybu. [54]

Na základě znalostí mikrobiomu lidské pokožky je v dnešní době možné léčit *acne vulgaris* fágovou terapií, kdy se pomocí bakteriofágů likvidují právě ty kmeny, které způsobují odpověď imunitního systému. [60]



### 3.1.2 Role *C. acnes* v mikrobiomu

*Cutibacterium species* bylo dlouho považováno za patogenní faktor pro vznik akné, přestože je hlavní komenzou kůže. Tato bakterie se podílí na kyselém pH pokožky díky hydrolyticky uvolněným volným mastným kyselinám z triacylglycerolů obsažených v sebu. Toto mírně kyselé prostředí zabraňuje kolonizaci a invazi patogeny a dává tak pokožce obrannou funkci. [51]

Některé studie a články stále nesprávně přiřazují vznik akné infekci způsobené *C. acnes*, ačkoliv je přítomné na zdravé kůži. Neexistují žádné přesvědčivé důkazy, že bakteriální nadměrný růst je přímo úměrný závažnosti rozvoje nemoci *acne vulgaris*. [51]

## 3.2 Biofilm

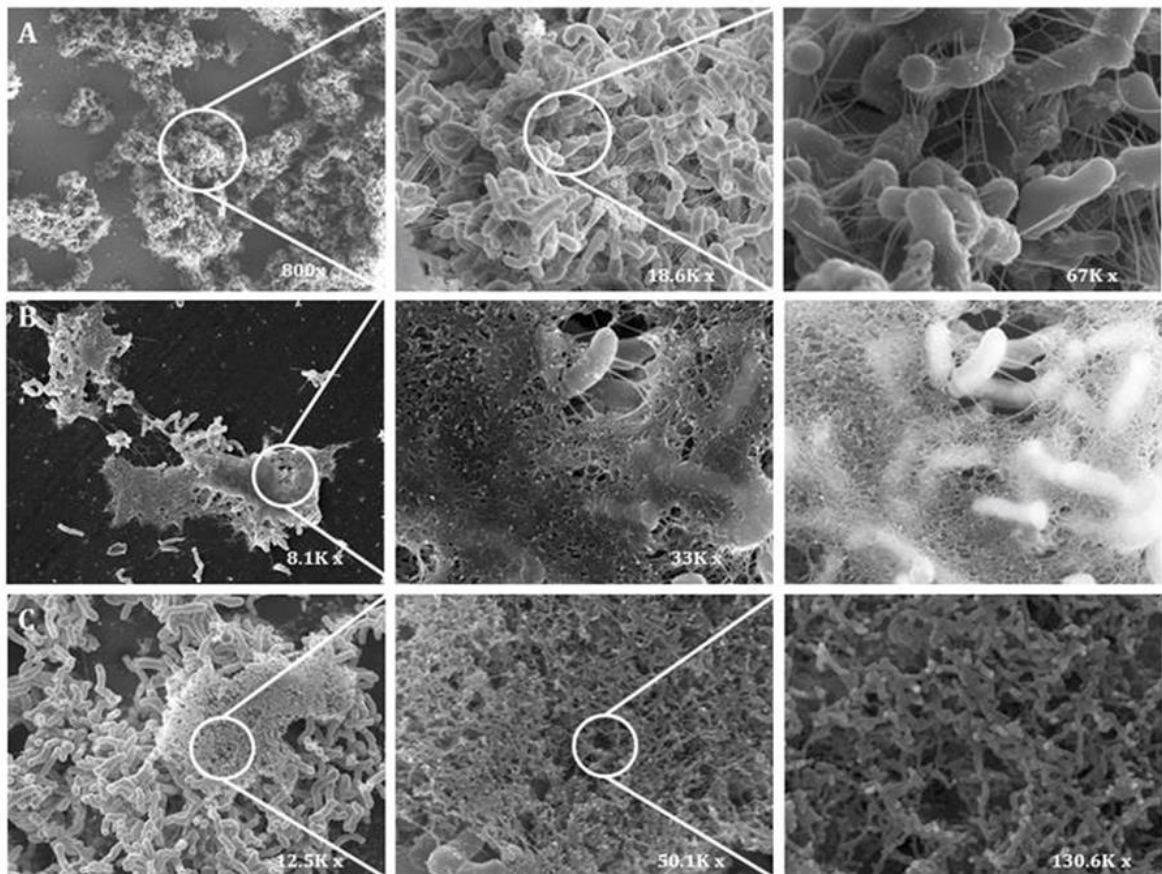
Je známo, že složky kožní mikroflóry tvoří biofilmy, což jsou na povrch přisedlé komunity buněk, které jsou uloženy v matrix složeného z extracelulárních polymerních látek (EPS). Jedná se o trojrozměrnou strukturu, která je tvořena jedním nebo několika druhy bakterií spojenými adhezivou vyprodukovanými vlastním metabolismem a obaleným ochranným pláštěm z polyglykanů. Uvnitř biofilmu se utváří stálé pH prostředí, gradient živin, obsah kyslíku. Je prokán kanálky, které odvádí produkty metabolismu a transportují živiny.

Na rozdíl od střevního mikrobiomu, který je fyzicky oddělen od epitelu hustou hlenovou vrstvou, je kožní biofilm v přímém kontaktu s kožním epitelem. Ovlivňuje tedy funkce vrozené a adaptivní imunity hostitelské buňky. [61]

### 3.2.1 Biofilm *C. acnes*

*C. acnes* spolu koexistuje na kůži v pilosebaceózních jednotkách s ostatními kmeny *Cutibacterium spp.*, a to s *Cutibacterium granulosum*, *Cutibacterium avidum*. Stejně tak s druhy patřící k *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium* a komenzální kvasinkou rodu *Melassezia*. [51]

Biofilm, který vytváří *C. acnes* v pilosebaceózní jednotce má antimikrobiální a imunomodulační vlastnosti. Díky velmi dobré a unikátní utilizaci lipidů obsažených v sebu je velice dobře adaptován na toto prostředí. [62] Biofilm, který *C. acnes* vytváří, je složen z polyglykanů, proteinů a extracelulární DNA (**Obr. 14**). [63]



**Obr. 14:** Struktura biofilmů *C. acnes* zobrazených pomocí skenovací elektronové mikroskopie. [64]

Existuje několik fylotypů *C. acnes*, přičemž schopnost vytvářet biofilm není mezi fylotypy konstantní. Fylotypy, které jsou zastoupeny při *acne vulgaris* v hojnější míře, mají několikanásobně vyšší schopnost vytvářet biofilm. [63]

Patologická interakce biofilmu *C. acnes* fylotypu IA1 s keratinocyty spouští kaskádu vylučování antimikrobiálních peptidů a cytokinů, které vyvolají zánět. Bakteriální ligandy toll-like receptorů typu 2 a 6 se přirozeně vyskytují a jsou sekretovány normální faunou kůže. TLR2 bakteriální ligand přítomný na *C. acnes* vyvolává zánět stimulací interleukinu-1alfa (IL-1 $\alpha$ ) a podněcuje vylučování cytokinu granulocytového/makrofágového kolonie stimulující faktoru (GM-CSF). [65]

### 3.3 Charakteristika *C. acnes*

*Cutibacterium acnes* je běžná bakterie kolonizující lidskou kůži a je považována za nejdůležitější faktor při patogenezi akné. Bakterie se nachází na kůži, na vlasech, ve spojivkovém vaku a v zažívacím traktu. Koncentrace *C. acnes* souvisí se zvýšenou produkcí mazu, proto se vyskytuje na místech, jako je obličejová část, kštiny, horní lokace trupu a ramen. Za příznivých podmínek se *C. acnes* rozmnoží až stonásobně, kde dosáhne koncentrace  $10^5$  až  $10^6$  bakterií na  $1 \text{ cm}^2$  kůže. [66]

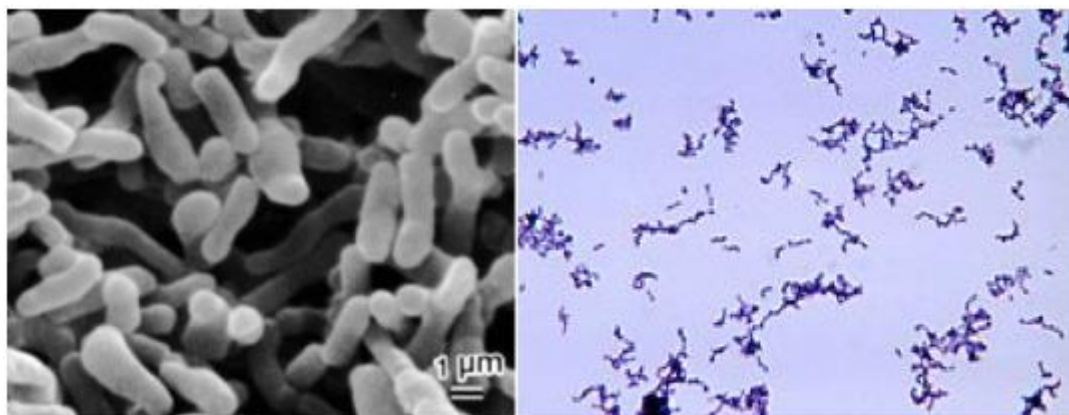
*C. acnes* kolonizuje mazové folikuly, kde pomocí lipáz štěpí triacylglyceroly na mastné kyseliny, které narušují stěnu folikulu a vzniká tak zánět. Tato grampozitivní bakterie vyvolává reakci složek imunitního systému, tvorbou tumornekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-12 a IL-18. TNFalfa je odpovědný za vznik granulomů, IL-12 a IL-19 stimuluje tvorbu IFNgamma T-lymfocyty. IFNgamma vyvolává senzibilitu fagocytů k bakteriálnímu lipopolysacharidu. V sérech pacientů trpících akné jsou kvalitativně prokazatelné antigeny bakteriální stěny a protilátky proti nitrobuněčným proteinům produkovaným *C. acnes*. Tyto produkty však nevyvolávají autoimunitní odpověď na *C. acnes*. Je zde domněnka, že v mikroprostředí komedonu *C. acnes* exprimuje odlišné antigeny, které jsou vysoce imunogenní. Tyto antigeny jsou zpracovávány Langerhansovými buňkami, které se nachází ve stěně folikulu. Aktivované Langerhansovy buňky migrují a předávají informaci T-lymfocytům v nejbližší lymfatické uzlině pomocí antigenních determinantů CD4+. T-lymfocyty putují na místo kolonizace a zahajují patologický proces. Jedná se o specifickou aktivaci T-lymfocytů.

Další variantou hypotézy je, že enzymy *C. acnes* naruší epitelální výstelku folikulu, a IL-1alfa takto pronikají do dermis, kde přitahují T-lymfocyty, a dochází tak k zánětu. V tomto případě by se jednalo o nespecifickou aktivaci T-lymfocytů. Tyto bakterie tedy mají výraznou imunostimulační aktivitu. [66]

### 3.4 Fyziologie *C. acnes*

*C. acnes* je grampozitivní nesporeformující lidský kožní komenzální MO (**Obr. 15**), upřednostňující anaerobní prostředí. Je součástí normálního kožního mikrobiomu spolu s *C. avidum*, *C. granulosum*, *C. humerusii*. [67] Genom *C. acnes* kmene KPA171202 se skládá z jednoduchého cirkulárního chromozomu složeného z 2 560 265 párů bází. [68]

Má všechny cesty oxidativní fosforylace a několik cest na degradaci aminokyselin stejně jako fermentační mikroorganismy. [68] Sekvence genomu ukázala mnoho enzymů, které se podílí na degradaci hostitelské tkáně. Hyaluronát lyáza degraduje hyaluron v extracelulární tkáni. To pravděpodobně napomáhá bakteriální invazi. Našlo se pět genů kódující homologa k Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP) faktorům, ty se váží na imunoglobuliny třídy G a M. [68]



**Obr. 15:** Vlevo – tyčinkové bakterie *C. acnes* vizualizované pomocí skenovací elektronové mikroskopie. Vpravo – *C. acnes* Gramovým barvením pozorované mikroskopem při zvětšení 100x. [69]

### 3.5 Metody analýzy *C. acnes*

Prvotními metodami byly serologická aglutinace, cukerná analýza buněčné stěny, fágová analýza a fermentační profilace. Pomocí těchto metod byly odhaleny dva různé fylogenetické kmeny *C. acnes* typu I a II. [70] Pozdější sekvenční analýzy housekeepingového genu *recA* ukázaly, že se jedná o dvě odlišné fylogenetické linie. [71] Později byla fylogeneticky rozšířena o III. typ, na základě odlišně dlouhých filament. [72]

V současnosti kladistika rozlišuje kmen *C. acnes* typu I na podtypy IA1, IA2, IB a IC. První sekvenční schéma MLST vyvinuté pro *C. acnes* je založené na devátém lokusu označovaném jako MLST<sub>9</sub> a je nazýváno Aarhusovo schéma. Toto schéma ukázalo, že ST18 fylotypu IA1 je spojen s těžkým akné. [73] Dalším široce užívaným schématem je MLST<sub>8</sub>, jakožto rozšířená verze MLST<sub>7</sub>, nebo také nazýváno Belfastovo schéma, které je schopno rozlišit 285 *C. acnes* izolátů do 91 sekvenčních typů (ST's). [74] [75] Tato

metoda také potvrdila, že fylotyp IA1 je přítomný u pacientů s akné a že fylotypy II a III jsou spojeny se zdravou kůží.

Pyrosekvenování je také metoda užívaná k sekvenování *C. acnes*. [76] Alternativní jednolokusový přístup byl popsán Fitz-Gibbonem a kolektivem pomocí 16S rRNA sekvenování, nazývaného se ribotypizace. [77] Tato metoda stejně účinně identifikuje fylotypy pro nemocnou a zdravou pokožku, jako je to u celogenového sekvenování. Každá typizační metoda využívá jiných lokusů k identifikaci, a její interpretace může být složitá, avšak je zřejmé, že *C. acnes* fylotypu IA je asociován s akné a typy II a III jsou sdružené se zdravou kůží. [78] [79]

### 3.5.1 Metagenomická analýza *C. acnes*

Tři nejhojněji zastoupené ribotypy RT1, RT2 a RT3, jsou zhruba stejně zastoupeny ve folikulech jak u zdravých jedinců, tak jedinců s *acne vulgaris*. [77] Nicméně ribotypy RT4 a RT fylotypu IA1 byly o 30–40 % více zastoupeny u pacientů s akné a zřídka se vyskytovaly na zdravé kůži. [77] RT6, který reprezentuje fylotyp II byl nalezen z 99 % na zdravé pokožce.

Zajímavostí je, že fylotypy IB a II a III nesouvisející s akné jsou nacházeny v infekcích tkání a ve vyjmutých medicínských implantátech. [80] To naznačuje, že určité kmeny mohou být patogenní v různých prostředích. *C. acnes* typu III například nebyl nalezen na aknézní pokožce, ale na zdravé je zastoupen přibližně z 20 %. [81] Přesto je potřeba dalších biochemických testů, genetických a funkčních analýz ke klasifikaci *C. acnes* kmenů a ověření, zda typy II a III jsou podmíněně zdravou kůží a IA1 jsou čistě spjaté s akné.

## ZÁVĚR

Acne vulgaris je multifaktoriální onemocnění, pro které v dnešní době existuje několik možností medikace. Je známo, že včasná a přesná diagnóza s proaktivním přístupem pacienta může eliminovat rozsáhlé sociální dopady této choroby.

Předmětem této práce bylo vypracování rešerše týkající se kožního onemocnění acne vulgaris, jeho příznaků, příčin a možností léčby. S tím souvisí i struktura a funkce mazových žláz, jejichž problematice byla věnována úvodní kapitola.

Stěžejní částí práce bylo studium role *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) na etiopatogenezi acne vulgaris. Jelikož se předpokládá, že jedním z hlavních hnacích procesů pro rozvoj akné vulgaris je tvorba biofilmu *C. acnes* v pilosebaceózní jednotce, byla pozornost zaměřena i na lidský kožní mikrobiom, jakožto společenství bakterií, virů a kvasinek osidlující lidskou kůži. Hlavním zástupcem osidlujícím kožní epitel je kmen Actinobacterií, do nějž patří právě zmiňovaný *Cutibacterium acnes*.

Poslední část práce je proto věnována čistě fyziologii a metabolismu bakterie *C. acnes* a metodám jejího analyzování. Přehled přináší informace o možnostech nových přístupů léčby a posledních poznatcích o roli *C. acnes* při acne vulgaris.

**SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY**

- [1] *Physiology and functions of the sebaceous gland* [online]. Gençay, France: Bioalternatives SAS, c2016 [cit. 2018-09-26]. Dostupné z: <https://www.bioalternatives.com/en/sebaceous-gland-physiology-functions/>
- [2] MANIKAVACHAKAN, Narender, MaheshwariNallur SIDDARAJU, SarangapaniChakrapani RAJENDRAN a Aniketh VENKATARAMAN. Extensive nevus comedonicus, complicated with recurrent abscesses, successfully treated with surgical resurfacing. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* [online]. 2018, **11**(1), 33-37
- [3] FREINKEL, Ruth K a David WOODLEY. *The biology of the skin*. New York: Parthenon Pub. Group, 2001. ISBN 1-85070-006-0.
- [4] DEGITZ, Klaus, Marianne PLACZEK, Claudia BORELLI a Gerd PLEWIG. Pathophysiology of acne. *JDDG* [online]. 2007, **5**(4), 316-323.
- [5] PRASAD, S B. Acne vulgaris: A review on pathophysiology and treatment. *Asian J Pharm Clin Res. India*, 2016, **9**(4), 54–59.
- [6] WILLIAMS, Hywel C. *Evidence-based dermatology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Pub./BMJ Books, 2008. ISBN 978-1-4051-4518-3.
- [7] KANG, Jasmine. Identify your type and stage of acne and discover ways to clear them. *Skinlycious* [online]. 2013 [vid. 2019-05-12]. Dostupné z: <https://skinlycious.com/types-stages-acne-treatment-options/>
- [8] TAN, Jerry K.L., Jing TANG, Karen FUNG, et al. Development and Validation of a Comprehensive Acne Severity Scale. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* [online]. 2016, **11**(6), 211-216.
- [9] RAPP, Stephen R, Steven R FELDMAN, Gloria GRAHAM, Alan B FLEISCHER, Gretchen BRENES a Maggie DAILEY. The Acne Quality of Life Index (Acne-QOLI). *American Journal of Clinical Dermatology*[online]. 2006, **7**(3), 185-192.
- [10] DRENO, B., A. KHAMMARI, N. ORAIN, C. NORAY, C. MÉRIAL-KIENY, S. MÉRY a T. NOCERA. ECCA Grading Scale: An Original Validated Acne Scar Grading Scale for Clinical Practice in Dermatology. *Dermatology*[online].

- 2006, **214**(1), 46-51.
- [11] NEVORALOVÁ, Zuzana. Nové přístupy v léčbě akné. *Pediatr.praxi*. 2013, **14**(6), 352–356.
- [12] RUSSELL, J J. Topical therapy for acne. *Am Fam Physician*. 2000, **61**(2), 357–366.
- [13] PLEWIG, Gerd a Albert M. KLIGMAN. Acne and Rosacea. 3rd ed. New York: Springer, 2000. ISBN 35-406-6751-2.
- [14] STEIGLEDER, Gerd Klaus a Howard I. MAIBACH. *Pocket atlas of dermatology*. 2nd [English] ed., rev. and expanded. New York: Thieme Medical Publishers, 1993. ISBN 0-86577-491-9.
- [15] KOSEKI, Junichi, Takashi MATSUMOTO, Yosuke MATSUBARA, et al. Inhibition of Rat 5  $\alpha$ -Reductase Activity and Testosterone-Induced Sebum Synthesis in Hamster Sebocytes by an Extract of *Quercus acutissima* Cortex. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2015, **2015**, 1-9.
- [16] WERTZ, P W, D C SWARTZENDRUBER, W ABRAHAM, K C MADISON a D T DOWNING. Essential fatty acids and epidermal integrity. *Archives of dermatology*. 1987, **123**(10), 1381–1384..
- [17] DOWNING, D T, M E STEWART, P W WERTZ a J S STRAUSS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol*. 1986, **14**(2 Pt 1), 221–225..
- [18] MAKRANTONAKI, Evgenia, Ruta GANCEVICIENE a Christos ZOUBOULIS. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-endocrinology* [online]. 2011, **3**(1), 41–49.
- [19] OBSTOVÁ, Iva. Etiopatogeneze a terapie acne vulgaris. *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2015, **12**(2), 69–72.
- [20] KLINKE, Anna, Claudia NUSSBAUM, Lukas KUBALA, Kai FRIEDRICHS, Tanja K RUDOLPH, Volker RUDOLPH, Hans-Joachim PAUST, Christine SCHRÖDER, Daniel BENTEN, Denise LAU, Katalin SZOCS, Paul G FURTMÜLLER, Peter HEERINGA, Karsten SYDOW, Hans-Jürgen DUCHSTEIN, Heimo EHMKE, Udo SCHUMACHER, Thomas MEINERTZ, Markus SPERANDIO a Stephan BALDUS. Myeloperoxidase attracts neutrophils by physical forces. *Blood*. 2011, **117**(4), 1350–1358.



- [21] HE, Li, Wen-Juan WU, Jian-Kang YANG, et al. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nature Communications* [online]. 2014, **5**(1), 2870.
- [22] NAVARINI, Alexander A., Michael A. SIMPSON, Michael WEALE, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nature Communications* [online]. 2014, **5**(1), 4020.
- [23] COMMON, J. E.A., J. N. BARKER a M. A.M. VAN STEENSEL. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *British Journal of Dermatology* [online]. 2019, 1–12.
- [24] GOLLNICK, Harald P. a Christos C. ZOUBOULIS. Not all acne is acne vulgaris. *Deutsches Ärzteblatt international* [online]. 2014, **111**(17), 301–312.
- [25] THIELITZ, Anja, Mohamed B. ABDEL-NASER, Joachim W. FLUHR, Christos C. ZOUBOULIS a Harald GOLLNICK. Topische Retinoide bei Akne - eine evidenzbasierte Übersicht. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [online]. 2010, **8**, S15-S23.
- [26] BIKOWSKI, Joseph B. Mechanisms of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2005, **4**(1), 41–47.
- [27] LAVKER, R M, J J LEYDEN a E G THORNE. An ultrastructural study of the effects of topical tretinoin on microcomedones. *Clinical therapeutics*. 1992, **14**(6), 773–780.
- [28] PECHÈRE, M, L GERMANIER, G SIEGENTHALER, J-C PECHÈRE a J-H SAURAT. The antibacterial activity of topical retinoids: the case of retinaldehyde. *Dermatology* [online]. 2002, **205**(2), 153–158.
- [29] JONES, David A. The potential immunomodulatory effects of topical retinoids. *Dermatology online journal*. 2005, **11**(1), 3.
- [30] SCHULTE, Brian C, Wesley WU a Ted ROSEN. Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2015, **14**(9), 964–968.
- [31] RULCOVÁ, Jarmila. Acne vulgaris - etiopatogeneze se zaměřením na

- terapii. *Pediatr. pro Praxi*. 2007, **1**, 17-18.
- [32] NACHT, S, D YEUNG, J N Jr BEASLEY, M D ANJO a H I MAIBACH. Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1981, **4**(1), 31–37.
- [33] NACHT, Sergio. Comparative Activity of Benzoyl Peroxide and Hexachlorophene. *Archives of Dermatology* [online]. 1983, **119**(7), 577–579.
- [34] LECCIA, M. T., N. AUFFRET, F. POLI, J. P. CLAUDEL, S. CORVEC a B. DRENO. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [online]. 2015, **29**(8), 1485–1492.
- [35] HOOPER, David C. Mechanisms of Action and Resistance of Older and Newer Fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2000, **31**(Supplement\_2), S24–S28.
- [36] ROSS, J.I., A.M. SNELLING, E. CARNEGIE, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *British Journal of Dermatology* [online]. 2003, **148**(3), 467-478.
- [37] DUMONT-WALLON, G., D. MOYSE, E. BLOUIN a B. DRÉNO. Bacterial resistance in French acne patients. *International Journal of Dermatology* [online]. 2010, **49**(3), 283–288.
- [38] CHEN, WenChieh a Gerd PLEWIG. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as „dissecting terminal hair folliculitis“? *Experimental dermatology* [online]. 2017, **26**(6), 544–547.
- [39] GOLLNICK, Harald P. a Christos C. ZOUBOULIS. Not all acne is acne vulgaris. *Deutsches Ärzteblatt international* [online]. 2014, **111**(17), 301–312.
- [40] MOWSZOWICZ, I, F WRIGHT, M VINCENS, C RIGAUD, K NAHOUL, P MAVIER, S GUILLEMANT, F KUTTENN a P MAUVAIS-JARVIS. Androgen metabolism in hirsute patients treated with cyproterone acetate. *Journal of steroid biochemistry*. 1984, **20**(3), 757–761.
- [41] LEE, W. L.S., A. R. SHALITA a M. B. POH-FITZPATRICK. Comparative studies of porphyrin production in *Propionibacterium acnes* and *Propionibacterium*

- granulosum. *Journal of Bacteriology*. 1978, **133**(2), 811–815.
- [42] PORRINI, Claudio, Anna Gloria SABATINI, Stefano GIROTTI, Severino GHINI, Piotr MEDRZYCKI, Francesca GRILLENZONI, Laura BORTOLOTTI, Enrico GATTAVECCHIA a Giorgio CELLI. Honey Bees and Bee Products As Monitors of the Environmental Contamination. *Apiacta*. 2003, **38**, 63–70.
- [43] GIROTI, Albert W. Mechanisms of Photosensitization. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 1983, **38**(6), 745–751.
- [44] KJELDSTAD, Berit a Anders JOHNSON. AN ACTION SPECTRUM FOR BLUE AND NEAR ULTRAVIOLET IN ACTIVATION OF *Propionibacterium acnes*; WITH EMPHASIS ON A POSSIBLE PORPHYRIN PHOTSENSITIZATION. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 1986, **43**(1), 67–70.
- [45] CASTILLO, David E. a Jonette KERI. Chemical peels in the treatment of acne: patient selection and perspectives. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* [online]. 2018, **Volume 11**, 365–372.
- [46] LANGEROVÁ, Eliška. Podpůrná léčba acne vulgaris součást komplexní terapie. *Dermatologie pro praxi*. 2013, **7**(2), 61–65.
- [47] PANCONESI, E a G HAUTMANN. Psychotherapeutic approach in acne treatment. *Dermatology* [online]. 1998, **196**(1), 116–118.
- [48] DALGARD, Florence, Uwe GIELER, Jan Oivind HOLM, Espen BJERTNESS a Stuart HAUSER. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2008, **59**(5), 746–751.
- [49] HALVORSEN, Jon A, Robert S STERN, Florence DALGARD, Magne THORESEN, Espen BJERTNESS a Lars LIEN. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *The Journal of investigative dermatology* [online]. 2011, **131**(2), 363–370.
- [50] CUNLIFFE, W.J. Acne and unemployment. *British Journal of Dermatology* [online]. 1986, **115**(3), 386–386.
- [51] O'NEILL, Alan M. a Richard L. GALLO. Host-microbiome interactions and recent

- progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome* [online]. 2018, **6**(1), 1–16.
- [52] GRICE, E. A., H. H. KONG, S. CONLAN, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science* [online]. 2009, **324**(5931), 1190–1192.
- [53] OH, Julia, Allyson L. BYRD, Clay DEMING, Sean CONLAN, Heidi H. KONG a Julia A. SEGRE. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* [online]. 2014, **514**(7520), 59–64
- [54] BARNARD, Emma, Baochen SHI, Dezhi KANG, Noah CRAFT a Huiying LI. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Scientific Reports* [online]. 2016, **6**(1), 1–12.
- [55] GAO, Zhan, Chi Hong TSENG, Bruce E. STROBER, Zhiheng PEI a Martin J. BLASER. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS ONE* [online]. 2008, **3**(7).
- [56] KONG, Heidi H, Julia OH, Clay DEMING, Sean CONLAN, Elizabeth A GRICE, Melony A BEATSON, Effie NOMICOS, Eric C POLLEY, Hirsh D KOMAROW, NISC COMPARATIVE SEQUENCE PROGRAM, Patrick R MURRAY, Maria L TURNER a Julia A SEGRE. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research* [online]. 2012, **22**(5), 850–859.
- [57] MCGINLEY, K. J., G. F. WEBSTER, M. R. RUGGIERI a J. J. LEYDEN. Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: Correlation of Propionibacterium acnes populations with sebaceous secretion. *Journal of Clinical Microbiology*. 1980, **12**(5), 672–675.
- [58] MUKHERJEE, Souvik, Rupak MITRA, Arindam MAITRA, Satyaranjan GUPTA, Srikala KUMARAN, Amit CHAKRABORTTY a Partha P. MAJUMDER. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. *Scientific Reports* [online]. 2016, **6**(1), 1–11.
- [59] ELSNER, Peter. Antimicrobials and the skin physiological and pathological flora.

- Current problems in dermatology* [online]. 2006, **33**, 35–41.
- [60] CASTILLO, David E., Sonali NANDA a Jonette E. KERI. Propionibacterium (Cutibacterium) acnes Bacteriophage Therapy in Acne: Current Evidence and Future Perspectives. *Dermatology and Therapy* [online]. 2019, **9**(1), 19–31.
- [61] SCHOMMER, Nina N a Richard L GALLO. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in microbiology* [online]. 2013, **21**(12), 660–668.
- [62] GRIBBON, E M, W J CUNLIFFE a K T HOLLAND. Interaction of Propionibacterium acnes with skin lipids in vitro. *Journal of general microbiology* [online]. 1993, **139**(8), 1745–1751.
- [63] KUEHNAST, Torben, Fatih CAKAR, Theresa WEINHÄUPL, Andreas PILZ, Sanja SELAK, M. Alexander SCHMIDT, Christian RÜTER a Stefan SCHILD. Comparative analyses of biofilm formation among different Cutibacterium acnes isolates. *International Journal of Medical Microbiology* [online]. 2018, **308**(8), 1027-1035.
- [64] CEBRIÁN, Rubén, Sergio ARÉVALO, Susana RUBIÑO, Salvador ARIAS-SANTIAGO, María Dolores ROJO, Manuel MONTALBÁN-LÓPEZ, Manuel MARTÍNEZ-BUENO, Eva VALDIVIA a Mercedes MAQUEDA. Control of Propionibacterium acnes by natural antimicrobial substances: Role of the bacteriocin AS-48 and lysozyme. *Scientific Reports* [online]. 2018, **8**(1), 1–11. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-29580-7
- [65] GRAHAM, G M, M D FARRAR, J E CRUSE-SAWYER, K T HOLLAND a E INGHAM. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. *The British Journal of Dermatology* [online]. 2004, **150**(3), 421–428.
- [66] INGHAM, E. The immunology of Propionibacterium acnes and acne. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 1999, **12**(3), 191–197.
- [67] PLATSIDAKI, Eftychia a Clio DESSINIOTI. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes ( Cutibacterium acnes) in acne. *F1000Research* [online]. 2018, **7**, 1–12.
- [68] BRUGGEMANN, Holger. The Complete Genome Sequence of Propionibacterium

- Acnes, a Commensal of Human Skin. *Science* [online]. 2004, **305**(5684), 671–673.
- [69] ABATE, Miseker E. *Shedding New Light on Acne: The Effects of Photodynamic Therapy on Propionibacterium acnes* [online]. 2013, **5**(9), 1–4. ISBN 2153-5760. Dostupné z: <http://www.inquiriesjournal.com/a?id=763>
- [70] JOHNSON, J L a C S CUMMINS. Cell wall composition and deoxyribonucleic acid similarities among the anaerobic coryneforms, classical propionibacteria, and strains of *Arachnia propionica*. *Journal of bacteriology* [online]. 1972, **109**(3), 1047–1066.
- [71] MCDOWELL, Andrew, Susanna VALANNE, Gordon RAMAGE, Michael M TUNNEY, Josephine V GLENN, Gregory C MCLORINAN, Ajay BHATIA, Jean-Francois MAISONNEUVE, Michael LODES, David H PERSING a Sheila PATRICK. Propionibacterium acnes Types I and II Represent Phylogenetically Distinct Groups. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 2010, **48**(2), 681.
- [72] MCDOWELL, Andrew, Alexandra L PERRY, Peter A LAMBERT a Sheila PATRICK. A new phylogenetic group of Propionibacterium acnes. *Journal of medical microbiology* [online]. 2008, **57**(Pt 2), 218–224.
- [73] LOMHOLT, Hans B a Mogens KILIAN. Population genetic analysis of Propionibacterium acnes identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PloS one* [online]. 2010, **5**(8), e12277.
- [74] MCDOWELL, Andrew, Emma BARNARD, Istvan NAGY, Anna GAO, Shuta TOMIDA, Huiying LI, Anne EADY, Jonathan COVE, Carl E NORD a Sheila PATRICK. An expanded multilocus sequence typing scheme for propionibacterium acnes: investigation of „pathogenic“, „commensal“ and antibiotic resistant strains. *PloS one* [online]. 2012, **7**(7), e41480.
- [75] MCDOWELL, Andrew, Anna GAO, Emma BARNARD, Colin FINK, Philip I MURRAY, Chris G DOWSON, Istvan NAGY, Peter A LAMBERT a Sheila PATRICK. A novel multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen Propionibacterium acnes and characterization of type I cell surface-associated antigens. *Microbiology* [online]. 2011, **157**(7), 1990–2003.
- [76] SCHOLZ, Christian F P, Anders JENSEN, Hans B LOMHOLT, Holger BRUGGEMANN a Mogens KILIAN. A novel high-resolution single locus

- sequence typing scheme for mixed populations of *Propionibacterium acnes* in vivo. *PloS one* [online]. 2014, **9**(8), e104199.
- [77] FITZ-GIBBON, Sorel, Shuta TOMIDA, Bor-Han CHIU, Lin NGUYEN, Christine DU, Mingsun LIU, David ELASHOFF, Marie C ERFE, Anya LONCARIC, Jenny KIM, Robert L MODLIN, Jeff F MILLER, Erica SODERGREN, Noah CRAFT, George M WEINSTOCK a Huiying LI. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *The Journal of investigative dermatology* [online]. 2013, **133**(9), 2152–2160.
- [78] MCDOWELL, Andrew. Over a Decade of *recA* and *tly* Gene Sequence Typing of the Skin Bacterium *Propionibacterium acnes*: What Have We Learnt? *Microorganisms* [online]. 2018, **6**(1).
- [79] DAGNELIE, M-A, A KHAMMARI, B DRENO a S CORVEC. *Cutibacterium acnes* molecular typing: time to standardize the method. *Clinical microbiology and infection* [online]. 2018, **24**(11), 1149–1155.
- [80] ACHERMANN, Yvonne, Ellie J C GOLDSTEIN, Tom COENYE a Mark E SHIRTLIFF. *Propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clinical microbiology reviews* [online]. 2014, **27**(3), 419–440.
- [81] MCDOWELL, Andrew, Istvan NAGY, Marta MAGYARI, Emma BARNARD a Sheila PATRICK. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PloS one* [online]. 2013, **8**(9), e70897.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

5 $\alpha$ -R1, 5 $\alpha$ -R2, 5 $\alpha$ -R3	5alfa reduktáza typu 1, typu 2, typu 3
AR	Antimikrobiální rezistence
ATB	Antibiotikum
BP	Benzoylperoxid
CAMP faktor	Christie-Atkins-Munch-Petersen faktor
CD4+	Glykoprotein přítomný na povrchu imunitních buněk (cluster of differentiation)
CPA	Cyproteron acetát
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronnsulfát
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EPS	Extracelulární polymerní látky
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
GM-CSF	Glykoprotein sekretovaný buňkami imunitního systému, fungující jako cytokin (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
IFN $\gamma$	Interferon gamma
IL-1	Interleukin-1
IL-1 $\alpha$	Interleukin-1 alfa
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 beta
MLST	Multilokusová sekvenční typizace
MO	Mikroorganismus



---

OVOL1	Ovo like transcriptional repressor 1
pH	Vodíkový exponent
recA	Bakteriální rekombinační DNA protein
RNA	Ribonukleová kyselina
mRNA	Messengerová ribonukleová kyselina
rRNA	Ribozomální ribonukleová kyselina
RT1, RT2, RT3	Ribotyp 1, 2, 3
ST	Sekvenční typ
ST's	Sekvenční typy
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor nekrotizující faktor
UV	Ultrafialové záření
WGS	Celogenomové sekvenování (whole genome shotgun sequencing)

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

<i>Obr. 1:</i>	<i>Stavba zdravé pilosebaceózní jednotky. Upraveno dle [2].....</i>	<i>12</i>
<i>Obr. 2:</i>	<i>Metabolismus androgenů v sebocytech. [5].....</i>	<i>14</i>
<i>Obr. 3:</i>	<i>Vznik a vývoj akné. Upraveno dle [7].....</i>	<i>16</i>
<i>Obr. 4:</i>	<i>Vlevo – acne comedonica. Uprostřed – acne papulopustulosa. Vpravo – acne conglobata. [12].....</i>	<i>17</i>
<i>Obr. 5:</i>	<i>Chemická struktura isotretioninu.....</i>	<i>21</i>
<i>Obr. 6:</i>	<i>Chemická struktura adapalenu. ....</i>	<i>21</i>
<i>Obr. 7:</i>	<i>Chemická struktura tazarotenu. ....</i>	<i>21</i>
<i>Obr. 8:</i>	<i>Chemická struktura kyseliny azelaové. ....</i>	<i>22</i>
<i>Obr. 9:</i>	<i>Chemická struktura benzoylperoxidu. ....</i>	<i>23</i>
<i>Obr. 10:</i>	<i>Chemická struktura erytromycinu. ....</i>	<i>24</i>
<i>Obr. 11:</i>	<i>Chemická struktura klindamycinu. ....</i>	<i>24</i>
<i>Obr. 12:</i>	<i>Chemická struktura nadifloxacinu. ....</i>	<i>25</i>
<i>Obr. 13:</i>	<i>Vlevo – acne conglobata, vpravo – po šestiměsíční celkové léčbě isitretonem. [39] .....</i>	<i>27</i>
<i>Obr. 14:</i>	<i>Struktura biofilmů C. acnes zobrazených pomocí skenovací elektronové mikroskopie. [63] .....</i>	<i>33</i>
<i>Obr. 15:</i>	<i>Vlevo – tyčinkové bakterie C. acnes vizualizované pomocí skenovací elektronové mikroskopie. Vpravo – C. acnes Gramovým barvením pozorované mikroskopem při zvětšení 100x. [68] .....</i>	<i>35</i>