



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

**Giza Larruazaleko Mikrobiota: Azal
Mikrobiotaren Dinamika Eguzki
Irradiaziopean**

Josu Bizente Martin Fernandez

37-44 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.05.04>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO



LAGUNTZAILEAK



Giza Larruazaleko Mikrobiota: Azal Mikrobiotaren Dinamika Eguzki Irradiaziopean

Josu Bizente Martin Fernandez.

Zuzendariak:

Santos Alonso Alegre eta Neskuts Izagirre Arribalzaga

*Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Zientzia eta Teknologia Fakultatea,
Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila.
jmartin231@ikasle.ehu.eus*

Laburpena

Larruazaleko mikrobiotak, bakterioek, onddoek, arkeek eta birusek osatua, berebiziko garrantzia du larruazalaren osasunean eta defentsa immunitarioan. Azterketa honek protokolo metagenomikoak optimizatzen ditu DNA mikrobiarra azaletik erauzteko, eta eguzki-erradiazio ultramorepean (UVR) larruazaleko mikrobiotaren dinamika aztertzeke. DNA erauzteko kit komertzialak eta belaunaldi berriko sekuentziazio-teknikak erabili ziren, larruazalean, urtaro eta azaleko eremuen arabera mikrobiotaren konposizioa ebaluatzeke. Emaitez erakusten dute UVRak eragin nabarmena duela mikrobiota-aniztasunean eguzkitan denbora luzez egoten den aldietan. Burkholderiaceae familian, *Macrococcus* generoan eta *Bacillus* generoaren ugaritasunean ezberdintasunak ikusi ziren UVRren eraginpean dauden eremuetan. Zenbait mekanismo proposatzen dira, hala nola konposatu foto-babesleen ekoizpena, entzima babesleen sintesia eta modulazio immunitarioa, genero horien prebalentzia azaltzeke. Aurkikuntza horiek larruazaleko mikrobiotak UVRaren aurkako babesean duen garrantzia azpimarratzen dute, baita tratamendu dermatologikoetan eta medikuntza pertsonalizatuko tratamenduetan aplikatzeko potentziala ere.

Hitz gakoak: Azaleko mikrobiota; Erradiazio ultramore (UVR); 16S rRNA; Dibertsitate mikrobianoa; Urtaro bariazioak; Larruazaleko foto-babesa.

Abstract

*The skin microbiota, consisting of bacteria, fungi, archaea and viruses, plays a crucial role in skin health and immune defence. This study optimises metagenomic protocols for skin microbial DNA extraction and analyses skin microbiota dynamics under solar ultraviolet radiation (UVR). Commercial DNA extraction kits and next-generation sequencing techniques were used to assess microbial composition in different seasons and skin regions. The results show that UVR significantly affects microbial diversity during periods of high sun exposure. Differences in the abundance of genera such as *Macrococcus* and *Bacillus*, and families such as *Burkholderiaceae* were observed between UVR-exposed and non-UVR-exposed areas. Mechanisms such as production of photoprotective compounds, synthesis of protective enzymes and immune modulation are proposed to explain the prevalence of these genera. These findings highlight the importance of the skin microbiota in UVR protection and its potential in dermatological treatments and personalised medicine.*

Keywords: Skin microbiota; Ultraviolet radiation (UVR); 16S rRNA; Microbial diversity; Seasonal variations; Skin photoprotection.

1. Sarrera eta motibazioa

Larruazala giza gorputzeko organorik handiena da, ekosistema konplexua eta dinamikoa. Ekosistema horrek bakterioak, onddoak, legamiak, arkeak eta birusak hartzen ditu barne, larruazaleko mikrobiota deritzoguna (Kong, H. et. al., 2012). Jaiotzatik, faktore desberdinek eragina dute larruazaleko mikrobiotaren osaeran, hala nola erditze-giroak, adinak, sexuak, genetikak, larruazalaren propietate fisiko eta kimikoek, bizimoduak edota immunitate-egoerak (Skowron, K., 2021). Azaleko eremu anatomikoen baldintza ekologiko espezifikoei dibertsitatea

aldatzen dute ere (Grice et. al., 2009). Faktore intrintsekoek eta estrintsekoek mikroorganismoen ugaritasuna, nagusitasuna eta dibertsitatea zehazten dute denboran zehar. Larruazal osasuntsuak, zentimetro karratuko mila milioi bakterio ditu, eta ostalariarekin modu aktiboan elkarrengaitan dute homeostasia mantentzeko (Dimitriu, 2019). Beraz, mikroorganismo komunitateek giza osasunean eta gaixotasunean duten zeregina ulertzea funtsezkoa da.

Mikroorganismo komentsalak funtsezkoak dira larruazaleko homeostasia mantentzeko eta defentsa immunitarioaren alde egiteko. Zelula dermikoaren funtzionamendua modulatu dute, baita IFN-a eta IL-17A hanturazko zitosen ekoizpena ere (Isler, 2023). Mikrobiotaren konposizioaren desorekek, disbiosi deiturikoak, patogeno oportunisten kolonizazioan lagundu dezakete eta, beraz, gaixotasunen garapenean. Hala nola dermatitis atopikoa, psoriasis, errosazea edo akne arrunta. Testuinguru horretan, larruazaleko mikrobiotako mikroorganismo komentsalek konposatu antimikrobianoak ekoizten dituzte (*Staphylococcus aureus*), eta patogenoen bio-filmen sorrera inhibitzen dituzte (*Staphylococcus epidermidis*) (Flowers eta Grice, 2020).

Larruazal immunodeprimituan, mikrobiotak zailtasunak izan ditzake patogenoetatik modu egokian babesteko. Bestalde, larruazal osasuntsuan, bakterio patogeno oportunistak ez dute gaixotasunak eragiteko joerarik. Mikroorganismo komentsalen eta ostalariaren immunitate-sistemaren arteko elkarrekintzek infekzioen aurka babesteaz gain, hantura-gaixotasun kronikoak prebenitzen duen oreka mantendu ere egiten dute (Boxberger et. al., 2021). Beraz, elkarrekintza horiek ulertzea oinarritzkoa da azalaren osasunari eusteko eta terapia eraginkorrak garatzeko.

1.2 Mikrobiota eta eguzki-erradiazio ultramorea (UVR).

Erradiazio ultramorea (UVR) larruazaleko mikrobiotaren kanpoko presio nagusietako bat da, eta azaleko mikrobiotaren osakeran eta jardura metabolikoan eragina du. Ikerketek erakutsi dute UVRak ondorio onuragarriak izan ditzakeela, hala nola patogeno oportunistak murriztea eta UVR xurgatzen duten porfirinen ekoizpena handitzea (Wang et. al. 2012). Baina, era berean, gehiegizko UVRak mikrobiotaren disbiosia ekar dezake, hantura kronikoak eta larruazaleko gaixotasunak eragin ditzakeena. Larruazalak mekanismo endogenoak erabiltzen ditu UVR efektu/ondorioen aurka, hala nola epidermisaren loditzea, DNA-konponketa eta melanina ekoiztea. Larruazaleko mikrobiotak ere defentsa gisa jarduten du, tumore nekrosi faktore- α (TNF- α) askatuz, edota porfirinak eta erriboflabinak bezalako konposatu foto-babesleak ekoiztuz (Sanchez S. et. al 2020).

Micrococcus luteus-ak endonukleasak eta argiak aktibatutako foto-liasak dituzten liposomak ekoizten ditu. Horiek UVRak eragindako DNAREN kalteak eta eritemak murrizten dituzte (Willmott et. al., 2023). Gainera, UVRak sortutako azido zis-urokanikoa degradatzen du, haren efektu immunosupresoreak arinduta (Patra et. al. 2019). *Staphylococcus epidermidis*-ak 6-N hidroxiaminopurina (6-HAP) sortzen du, UVRak eragindako zelulen proliferazioaren aurkako babes-propietateekin. Hori dela eta, *Staphylococcus epidermidis* eta *Micrococcus luteus* bezalako mikroorganismoak onuragarritzat jotzen dira larruazalaren osasunerako (Mazhar et. al. 2018), eta azaleko minbiziaren aurka babesteko potentziala iradokitzen dute.

Larruazaleko bakterioek, UVRari erantzunez, UVR-iragazki gisa jarduten duten Mikosporinaren Antzeko Aminoazidoak (MAA) ere sor ditzakete. Konposatu horiek, "melanina mikrobianoa" bezala ezagunak, oxigeno erradikal errektiboen sorrera txikitzen dute, baita pirimidina-pirimidona eta pirimidina dimero DNA kalteak prebenitu (Kageyama et. al., 2019). Horregatik *Streptomyces* bezalako Aktinobakterioak, metabolito foto-babesleetan aberatsak, ikerketa-gai dira UVRaren aurkako mikrobiotan oinarritutako produktuak eta larruazaleko tratamenduak garatzeko.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

2.1 Hipotesiak.

Larruazaleko mikrobiotaren dibertsitateari dagokionez, UVR handiko urtarotetan (udan eta udaberrian, adibidez) larruazaleko mikrobiotaren dibertsitatea gutxitu egingo dela aurreikusten

da, neguarekin alderatuta. Bestalde, **mikrobiotaren osaeran lagindutako eremuen artean** desberdintasunak espero dira (besaurre dortsalean eta bizepsaren barnealdean), UVRaren ondorioei egotz dakizkiekeenak. Azkenik, UVRaren eraginpean egoteagatik ezagunak diren *Micrococcus* eta *Staphylococcus* bezalako **genero espezifiko**en **ugaritasunean desberdintasun esanguratsuak detektatzea** espero da.

2.2 Helburuak.

- 1) **Larruazaleko mikrobiotaren dinamikaren analisia UVRpean:** larruazaleko mikrobiotaren konposizioa hiru urtarotan (udan, neguan eta udaberrian) nola aldatzen den aztertzea. Aldakuntza horiek gorpuzaren bi eremu desberdinetan alderatzea (besaurrean eta bizeps barnealdean).
- 2) **UVRarekiko erresistenteak eta sentikorrak diren bakterioak identifikatzea:** (aplikagarritasun biomedikorako) larruazaleko gaixotasunen dinamika ulertzeko eta tratamendu dermatologiko berritzaileak, eraginkorrak eta biobateragarriak garatzeko funtsezkoak baitira.

3. Ikerketaren muina

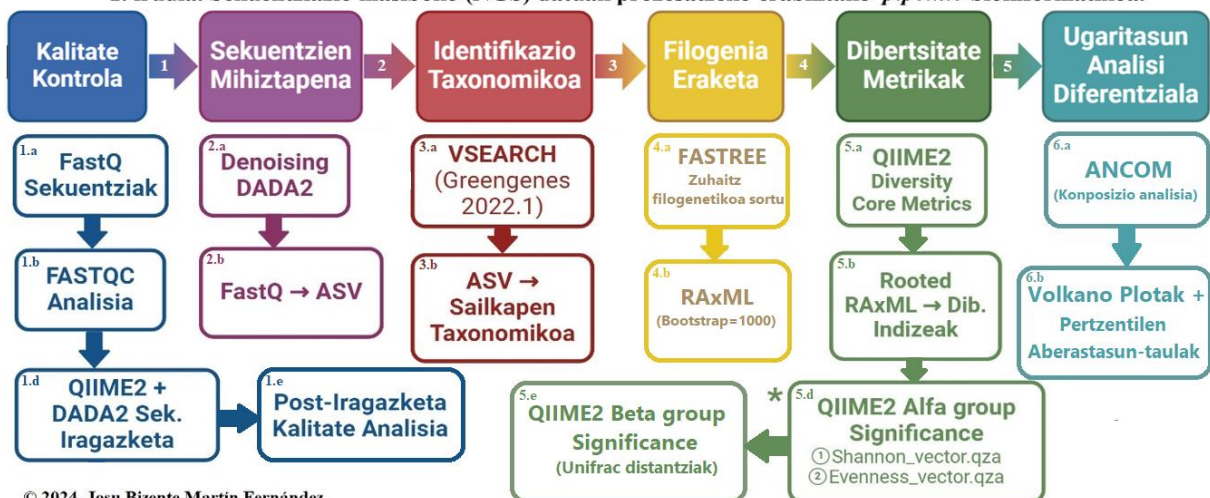
3.1 Metodologia.

Giza laginekin ikertzeko nahitaezkoak diren UPV/EHUko Gizakiekin lotutako Ikerketetarako Etika Batzordearen (GIEB) oniritzia lortu zuen (GIEB eta IIEB), M10_2023_300 erreferentzia-zenbakiarekin, eta parte-hartzaile guztien Adostasun Informatua bermatu zen, EU2016/679 artikulua jarraituz.

Mikrobiotaren dinamika UVRpean aztertzeko, 18-60 urte bitarteko 10 parte-hartzaile osasuntsuren (5 gizon, 5 emakume) larruazaleko laginak bildu ziren (azken lau asteetan kortikoideen, antibiotikoen edo immunosupresoreen eraginpean egon ez zirenak) ezkerreko besoaren bi eskualdetan: UVR esposizio altukoa (besaurre dortsala) eta baxukoa (bizepsaren barrualdea). Laginak hiru urtarotetan jaso ziren: uda ostean, neguan eta udaberrian. Guztira, 6 lagin eskuratu ziren parte-hartzaile bakoitzeko. Laginketa OMNI Gen SKIN® (Qiagen) isipuekin egin zen, *swabbing* teknika estandarizatua erabiliz 5x20 cm²-ko azaleran 2 minutuz. Laginak 4°C-tan gorde ziren eta MagBio DNA kita erabiliz erauzi ziren, ikerketa-fase aurrean DNA bakterianoaren kantitate-kalitate oreka onena eta kostu ekonomiko txikiagoa eskaintzen zuela zehaztu genuelako. Ondoren, -80°C-an kontserbatu ziren sekuentziatzera bidali arte.

Sekuentziazioa UPV/EHUko **SGIKER** (Ikerkuntzari Laguntzeko Zerbitzu Orokorrak) zerbitzuetan egin zen, Illumina plataforma erabiliz, 16S rRNA genearen V3-V4 eremu hiperaldakorra sekuentziatzeko. Ondoren, **QIIME2** softwarea erabili zen laginen analisi bioinformatikoa egiteko, zeinak kalitate-kontrola (FASTQC, DADA2), sekuentzien mihiztapena (DADA2 denoising), taxonomia esleipena (VSEARCH) eta dibertsitate-analisiak (Analysis of Composition of Microbiomes (ANCOM)) barne hartu zituen (1. irudia).

1. irudia. Sekuentziazio masiboko (NGS) datuak prozesatzeko erabilitako *pipeline* bioinformatikoa.



3.2 Dibertsitate Indizeak eta Azterketa Estatistikoak.

Mikrobiotaren aniztasuna eta egitura aztertzeko, alfa eta beta dibertsitate indizeak kalkulatu ziren. **Alfa dibertsitateak** lagin bakoitzaren barruko espezie aberastasuna eta banaketa neurtzen du, eta **Shannon** (espezie aberastasuna eta ekitatibotasuna), **Pielou** (espezieen uniformetasuna) eta **Behatutako-OTU** (espezie kopuru totala) indizeen bidez ebaluatu zen, Kruskal-Wallis probarekin erkatuta. Kruskal-Wallis konparaketa ez paremetrikoen esangarritasun estatistikoa aztertzeko balio du. **Beta dibertsitateak**, berriz, laginen arteko desberdintasuna neurtzen du, eta horretarako **UniFrac** distantzia **ponderatuak** (ugaritasun erlatiboa kontuan hartzen du) eta **ez-ponderatuak** (espezieen presentzia edo gabezia ebaluatzen du) erabili ziren. Gorputz-eskualdeen eta urtaroen arteko mikrobiota egituraren desberdintasunak **Koordenatu Nagusien Azterketa** (PCOA) analisiaren bidez aztertu ziren, eta **PERMANOVA** proba ez parametrikoa erabiliz estatistikoki alderatu ziren. **Ugaritasunaren analisi diferentzialerako**, **ANCOM** erabili zen urtaroen eta eskualdeen artean desberdintasun esanguratsuak identifikatzeko, **Volkano Plot** baten bidez emaitzen interpretazio bisuala eskainiz.

3.3 Larruazaleko Mikrobiotaren Dinamikaren Azterketaren Emaitzak.

Alfa-dibertsitatea. Analisisiek erakutsi dute laginen mikrobiotan espezieen banaketa nahiko uniforme dela lagindutako eskualdeen eta urtaroen arabera, dibertsitate maila altua dutela eta espezie kopuru handia dagoela. Emaitza hori **Pileouren** ekitatibitate indizearen, **Shannonen** dibertsitate-indizearen eta **Behatutako-OTUs** kopuruaren bidez baieztatu da. Gainera, **Kruskal-Wallis** proba estatistikoa adierazi du ez dagoela desberdintasun esanguratsurik alfa-dibertsitatean, mikrobiotaren egonkortasuna iradokiz.

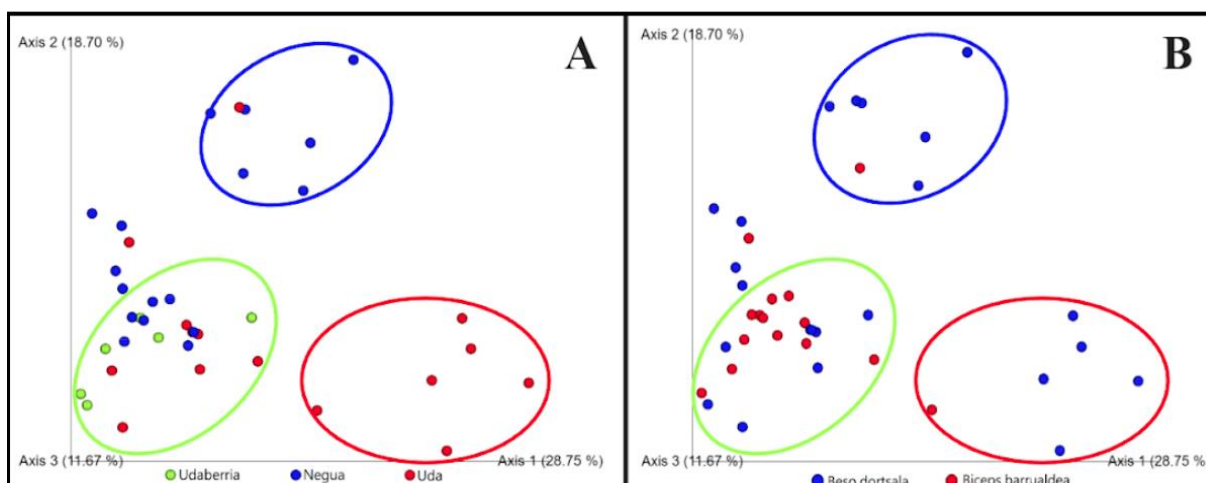
Beta-Dibertsitatea. UniFrac distantziak erabili ziren mikrobiotaren osaera aztertzeko, eta PCOA analisiaren bidez laginak hiru multzotan antolatzeke joera zutela ikusi da. Taldekatze hori hainbat faktoreekin alderatu zen (**urtaroa**, **sexua**, **lagindutako eskualdea**, **adina** eta **subjektua**). PCOAetan, **adinaren**, **sexuaren** eta **subjektuen** arabera, ez zen joerarik ikusi taldekatzeetan. Aldiz, **urtaroak** eta **lagindutako eskualdeak** eragin nabarmena izan zutela ikusi zen. **Urtaroaren** arabera, hiru multzo nagusi bereizi ziren (2A. irudia):

- 1) **Multzo berdea:** Udaberriko eta neguko zein udako bizeps barrualdeko laginez osatua.
- 2) **Multzo urdina:** Neguko besaurrearen laginez osatua.
- 3) **Multzo gorria:** Udako besaurrearen laginez osatua.

Lagindutako eskualdearen arabera, besaurreko laginak talde urrunetan kokatzen ziren (**Multzo urdina** eta **Multzoa gorria**), bizepsaren barrualdeko laginak, berriz, udaberriko laginekin batera taldekatzen ziren (**Multzo berdean**). Horrek iradokitzen du neguko eta udako besaurreko mikrobiotaren artean desberdintasun nabarmenak daudela (2B. irudia).

2. irudia: Mikrobiotaren Beta-dibertsitate Koordenatu Nagusien Analisiaren emaitzak.

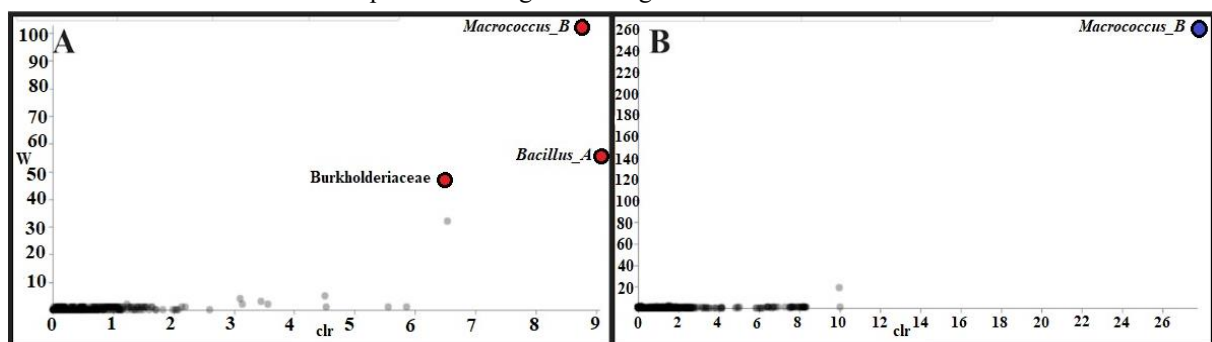
(A) Urtaroaren arabera banaketa: uda (gorriz), negua (urdinez) eta udaberria (berdez). (B) Lagindutako eskualdearen arabera banaketa: besaurre dorsala (urdinez) eta bizepsaren barnealdea (gorriz).



PERMANOVA analisisiek erakutsi dute **urtaroen** eta **lagindutako eskualdeen** artean alde esangarriak daudela espezieen ugaritasun erlatiboan, baina ez horien presentzian edo gabezian. Bestalde, **Pairwise PERMANOVA** analisisian, **bizeps barruko** laginek ez zuten alde esanguratsurik erakutsi espezieen ugaritasun erlatiboan urtaroen arabera.

Ugaritasunaren Analisi Diferentziala. Volkano Plots analisisien arabera, hiru urtarotetan zehar, besaurrearen eta bizeps barrualdearen mikrobiotaren dibertsitatea aldatzen da. Espezie gehienek ugaritasun-aldaketak ez dira estatistikoki esanguratsuak izan. Hala ere, **Besaurrean** (UVR esposizio handiagoarekin), *Macrococcus_B* eta *Bacillus_A* generotako ugaritasun handiagoa, eta *Burkholderiaceae* familian ugaritasun esanguratsu txikiagoa ikusi da (3A. irudia). **Bizeps barrualdean**, aldiz, *Macrococcus_B* generoan bakarrik hauteman da aldaketa estatistikoki esangarria (3B. irudia).

3. irudia: Volkano Plot, bizeps eta besaurreko larruazaleko mikrobiotaren laginak hiru urtarotetan (uda, negua eta udaberria) banatuz. X ardatzak ugaritasunaren aldea, eta Y ardatzak garrantzi estatistikoa adierazten du. (A) Besaurre larruazaleko mikrobiotaren ugaritasun-diferentzia. (B) Bizeps barruko laginetako ugaritasun-diferentzia.



Volkano Ploten osagarri, talde bakoitzeko ugaritasun diferentzialeko pertzentilen taulak kalkulatu ziren. **Besaurre dortsaleko** laginetan, *Macrocooccus_B* generoak udan izan zuen ugaritasun handiena, *Bacillus_A* generoak bere aldetik udaberrian hazkunde handia izan zuen, eta *Burkholderiaceae* familiak udan eta udaberrian beherakada esangarria izan zuen, neguan aldiz, gorakada esangarria. **Bizeps barrualdean**, *Macrocooccus_B* generoak, besaurrean ikusitako aldaketekin parekatuz, udan eta udaberrian ugaritasun-maila altuenak izan zituen.

3.4 Eztabaida.

Alfa-Dibertsitatea. Emaitzek erakutsi dute laginen artean ez dagoela desberdintasunik alfa-dibertsitatean (espezie aberastasunean, ekitatibotasunean eta behatutako OTU kopuruan), urtaroen eta lagindutako bi eskualdeen arabera. Hala ere, Willmott et al.-en (2023) ikerketa kontuan hartuta, lortutako emaitzak faktore alternatiboek egotz dakieke. Hala nola erabilitako testaren potentzia estatistikoa nahikoa ez izateak eta laginen kopuru mugatuak eragin dezakete. Faktore horiek, elkarren artean baztertzailak ez direnak, etorkizuneko ikerketetan landu daitezke sendotasun estatistikoa hobetzeko. Garrantzitsua da nabarmentzea emaitzek ez dutela nahitaez esan nahi desberdintasun horiek existitzen ez direnik, alfa-dibertsitatea lagin bakoitzaren espezie proportzioetan oinarritzen baita, proportzio horiek espezie berekoak diren kontuan hartu gabe.

Beta-Dibertsitatea. Sekuentziatutako laginen beta-dibertsitatea (2A irudia) aztertzean, hiru talde identifikatu ziren, laginetaren urtaroen arabera. Horrek iradokitzen du larruazaleko mikrobiotaren konposizioari kanpoko ingurumen-baldintzek nabarmen eragiten diotela, eta urtaroen arabera aldatzen dela UVR esposizioaren eraginez (Rai et. al., 2022). Horrek azal lezake PCOA analisisetan behatutako hiru talde nagusien bereizketa: udakoa (*Multzo gorria*), negukoa (*Multzo urdina*) eta udaberrikoa (*Multzo berdea*). Hala ere, udaberriko taldean neguko eta udako laginak ere agertu ziren, erradiazio ultramorearen antzeko esposizioak azal dezakeena. Izan ere, udaberriko laginak Aste Santuko oporren ostean lortu ziren, eta oporretan portaerari lotutako UVR esposizio handiagoa dagoela behatu da, zehazki beltzarantzeko jarrerekin (Willmott et. al., 2023). Hala ere, neguko laginen presentziak iradokitzen du beste faktore batzuk ere eragina izan dezaketela banaketan. Hala nola adina, nerabeen sebo-jariaketa areagotuaren eraginez, edota

sexua, izerdiaren ekoizpenaren eta hormonon gorabeheren eraginez (Skowron, K., 2021). Baina PCOA analisiek banaketa homogeneoa erakutsi zuten, horiek faktore erabakigarriak ez zirela adierazten duena.

Azken faktore gisa, lagindutako besoko eremuak aztertu ziren. Izan ere, larruazaleko mikrobiotaren osaeran aldaketak hauteman dira larruazaleko eremu batetik bestera (Flowers eta Grice, 2020). Hori bat dator besaurreko eta bizeps barrualdeko laginak alderatzean ikusitakoarekin. Izan ere, UVR esposizio handiena zuen besaurreak neguko eta udako taldeetan sailkatzea azaldu zuen, eta UVR gutxiago jasotzen zuen bizepsaren barrualdeko laginak udaberrikoekin batera multzokatu ziren. Beraz eguzki irradiazio esposizio-mailak mikrobiotaren konposizio dinamikoan eragina duela iradokitzen da, eta horrek indartu egiten du larruazaleko bakterioek UVRari zuzenean edo zeharka erantzuten diotelaren ideia.

Aipatzekoa da neguko lagin batzuk (besaurrekoak zein bizeps barrualdekoak), espero zenaren aurka, udaberriko *Multzo berdean* sailkatzen direla. Hala ere, besaurreko neguko laginak taldearen goiko aldean kokatzen dira, Neguko talderantz (*Multzo urdina*). Udaberriko eta udako bizeps barrualdeko laginak, aldiz, *Multzo berdearen* zentroan kokatzen dira. Beraz, neguko laginak zentrotik urrun egoteak konposizioan desberdintasunak daudela adierazten du, batez ere besaurrekoetan, *Multzo udinarako* trantsizioa islatzen dutenak (2B.Irudia). Hori bat dator, ikerketek diotenarekin, hau da, larruazaleko mikrobiotaren aldakortasuna lagin-gunearen eta UVR esposizioaren arabera dela (Willmott et. al., 2023).

Amaitzeko, espezieen ugaritasun erlatiboan (UniFrac) oinarritutako PERMANOVA analisiek aldaketa esangarriak erakutsi zituzten urtaroen artean, baita besaurreko dortsalaren eta bizeps barnealdearen artean. Emaita horiek berresten dute, urtaroen arabera UVR intentsitateak mikrobiotaren osaeran eragina duela, baita azal eremuaren UVR-esposizioaren mailak ere (Rai et. al., 2022). Bere aldetik, bizeps barnealdeko laginak aztertzerakoan ez ziren desberdintasunik aurkitu, UVR esposizio baxuak konposizio egonkorra mantentzen lagun dezakeela adieraziz.

Laburbilduz, mikrobiotaren aldaketan eragina duten faktore nagusiak urtaroa eta lagindutako azal eskualdeak direla proposatzen dugu, bien konbinazioak laginen arteko ezberdintasunak azaltzen baititu. Hau bat dator Willmott et al. (2023) ikerketarekin, non oporraldien ondoren eguzkia hartu zuten pertsonen mikrobiotan dibertsitate murrizketa ikusi zuten. Hala ere espezie espezifiko aldaketak hobeto ulertzeko ANCOM analisien emaitzak ezinbestekoak dira.

Espezie (edo Genero) Zehatzen Ugaritasunaren Analisi Diferentziala (ANCOM). Larruazaleko mikrobiotaren laginen ANCOM azterketan, espezie eta genero bakterianoen arteko desberdintasunak identifikatu dira. Hala ere, azaleko mikrobiotari buruz egin diren azterlan urrien eta sekuentziazioaren mugen ondorioz, ikerketa askok filum eta familia mailak identifikatzen dituzte, espezie edo genero sailkapen taxonomikora iritsi gabe. Ezagutza falta horrek zuzenean zailtzen du larruazaleko mikrobiotaren espezieek eta generoek osasunean duten eragina ulertzea.

Besaurreko laginak hiru urtarotetan zehar aztertzean, eta *Macrococcus_B* eta *Bacillus_A* generoetan, baita Burkholderiaceae familiako bakterioen ugaritasunean, ezberdintasun esangarriak aurkitu ziren. *Macrococcus_B* generoa udan prebalentzia handiagoa erakusten du, ziurrenik UVR altuari erantzunez (Voronina et. al. 2015). Bestalde, *Bacillus_A* generoa udaberrian hazkunde nabarmena erakusten du, urtaro-aldaketetara egokitzen dela iradokiz. Burkholderiaceae familiaren ugaritasuna, aldiz, udan eta udaberrian txikiagotzen da, UVR esposizio altukoak, eta neguan handitzen da, UVRa txikiagoa denean. Horrek UVRrekiko sentikortasuna erakutsi lezake, eta aurreko azterlanetan ikusitako dinamikarekin bat letorke. Izan ere, ikusi da ingurumen-faktoreen ondorioz, hala nola UVRa, *Burkholderia spp.* bezalako bakterio komentsaleak *Staphylococcus* eta *Micrococcus* generoengatik ordezkatzeko direla. Genero horiek Staphylococcaceae familietakoak dira, lehen aipatutako *Macrococcus* generoa barne hartzen duena (Willmott et. al., 2023). Beraz, behatutako joera korrelazio posible bat iradokitzen du *Macrococcus*-en igoeraren eta Burkholderiaceae gutxitzearen artean, UVR esposizioaren aldakuntzaren ondorioz.

Bizepsaren barrualdea hiru urtaroetan aztertu ondoren, soilik *Macrococcus_B* generoak patroia esangarria erakutsi zuen, aurreikuspenekin bat datorrena. Izan ere, eguzkiaren esposizioa txikiagoa da besaurreko eskualdeko eremu agerikoekin alderatuta. *Macrococcus_B* generoan ikusitako dinamika besaurreko dortsalean aurkitutakoaren parekoa da, udan eta udaberrian (UVR altuko urtaroetan) ugaritasun handiagoa izanik. Hala ere, besaurreko laginetan (UVR altua) *Macrococcus_B* ugaritasun handiagoa du, UVR intentsitatearen eragina ere agerian usten duena.

Burkholderiaceae familiari dagokionez, Betaproteobacteria klaseko bakterio taldea da, eta larruazaleko mikrobiotan ingurumen-faktoreek, hala nola UVRak, eragindako komunitate espezifikoetan ageri dira. Giza osasunari dagokionez, espezie batzuk *Burkholderia spp.* bezalako komentsalak dira; baina patogeno oportunistak badaude ere. Behatutako patroiak iradokitzen du UVRak hazkunde inhibitzaile efektua eragin dezakeela familia honetako espezie batzuetan (Voronina et. al. 2015). Beraz, neguak presio selektibo txikiagoa adieraz lezake, gure ikerlanean *Burkholderia spp.* bakterioaren ugaritasunaren igoerarekin bat datorrena.

Macrococcus generoa, ugaztunen eta hegaztien larruazalean ohikoak diren bakterio gram positiboek osatzen dute (Mazhar et. al. 2018). Udako eta udaberriko hilabeteetan, UVR esposizio handiko aldietan, ugaritasun handiagoa erakusten du. Horrek UVRarekiko erresistentzia mekanismoekin lotura izan dezake. Hala nola, *Macrococcus*-aren familia bereko, *Micrococcus luteus*-ek argi ikusgarriaren bidez aktibatutako foto-liasak dituzten liposomak eta endonukleasak ekoizten dituzte. Horiek kaltetutako DNA konpontzeko eta UVRak eragindako larruazaleko eritemak murrizten dituzte. Bestalde, *Macrococcus* generoaren familia bereko *Micrococcus* eta *Staphylococcus* generoek UVRak sortutako estresa arintzeko pigmentu foto-babesleak ere ekoizten dituzte. Hala nola erriboflabina (*Micrococcus luteus*) (Willmott et. al., 2023), eta mikosporinaren antzeko aminoazidoak (*Staphylococcus epidermidis*) (Kageyama et. al., 2019). Beraz, posible liteke *Macrococcus* generoko espezieek horietako egokitzapenen bat izatea, larruazalaren osasunean eragina izan dezakeena.

Bestalde, *Bacillus* generoa bakterio esporak sortzeko gaitasunagatik ezaguna da, UVR eta beroaren aurrean erresistentzia emanez. Hala, *Bacillus_A* generoak udan eta udaberrian ugaritasun handiagoa erakutsi du. Nahiz eta *Bacillus_A* generoa ez den espezifikoki bereizten UVRarekiko erresistentziagatik, *Bacillus* generoko, *Bacillus pumilus* eskualenoa ekoizten dezake, UVRak eragindako oxidazio-estresetik babesten duena (Jigna et. al. 2022). Bestalde, *Bacillus subtilis*, bereziki esku eta besoetan aurkitzen direnak, larruazaleko mikrobiotaren konposizioan eragina duen esporak eta konposatu antimikrobianoak sortzeko gaitasuna dute (Moskovicz et. al., 2021). Beraz, egokitzapen horiek lehia-abantaila ekar diezake *Bacillus_A*ko anduei eguzkitan denbora luzez egon ondoren.

4. Ondorioak

1) *Macrococcus* generoetan (*Micrococcus* eta *Staphylococcus* generoen familia berekoa dena), *Burkholderiaceae* familian eta *Bacillus* generoan ikusitako alde esanguratsuek iradokitzen dute UVRak eragina duela larruazaleko mikrobiotaren konposizioan udako, neguko eta udaberriko urtaroen bitartez, baita lagindutako besaurreko dortsalaren eta bizeps barrualdearen artean ere.

2) UVR altuko urtaroetan *Macrococcus* eta *Bacillus* generoen ugaritasun handiagoa, UVRarekiko erresistentzia mekanismoek egotz dakieke. Horiek potentzial handia dute larruazaleko produktu foto-babesleetan eta UVRren aurkako tratamendu dermatologikoen garapenerako. Bestalde, *Burkholderiaceae* familiaren murrizketa gaixotasun dermatologikoekin lotura izan dezake. Beraz, dinamika sakonago ulertzeak prebentzio estrategiak garatzeko garrantzia du.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Denbora-mugak eta sekuentziazioko arazoak izan dugun arren, zailtasun horiek etorkizunean ikerketa metagenomikoen bidez gaindi daitezke. Azterketa horiek ikuspegi zehatzagoa eskainiko liokete larruazaleko mikrobiotari, baita UVRarekiko esposizioari buruzko galdera konplexuagoei ere. Hala ere, gure aurkikuntzek UVRaren, larruazaleko mikrobiotaren eta larruazal osasunaren

arteko harreman konplexua arteko harreman konplexua dagoela; horrek mikrobiotaren balizko egokitzapen bat iradokitzen du. Hortaz, funtsezkoa da mikroorganismoen (*Bacillus* eta *Macroccoccus* besteak beste) eta UVRren arteko elkarrekintza espezifikoak ikertzea. Izan ere, UVRk giza mikrobiotan duen eragina ulertzeak aukera oparoak eskaintzen ditu larruazalaren osasuna maneiatzeko, eta UVRren ondorio kaltegarrien aurkako babes-estrategiak garatzeko. Hala ere, esparru honetan ikerketa gehiago behar da urtaroen arteko fluktuazio mekanismoak eta horien garrantzi klinikoa ulertzeko.

6. Erreferentziak

- Boxberger, M., Cenizo, V., Cassir, N., & La Scola, B. (2021). Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*, 9(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01062-5>
- Dimitriu, P. A., Iker, B., Malik, K., Leung, H., Mohn, W. W., & Hillebrand, G. G. (2019). New Insights into the Intrinsic and Extrinsic Factors That Shape the Human Skin Microbiome. *mBio*, 10(4), e00839-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.00839-19>
- Flowers, L., & Grice, E. A. (2020). The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell host & microbe*, 28(2), 190–200. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.017>
- Isler, M. F., Coates, S. J., & Boos, M. D. (2023). Climate change, the cutaneous microbiome and skin disease: implications for a warming world. *International journal of dermatology*, 62(3), 337–345. <https://doi.org/10.1111/ijd.16297>
- Jigna, C., Mira Gordhanbhai, P.; Kurian K., N. Bacterial Melanin with Immense Cosmetic Potential Produced by Marine Bacteria *Bacillus pumilus* MIN3. *Preprints* 2022, 2022050296. <https://doi.org/10.20944/preprints202205.0296.v1>
- Kageyama, H., & Waditee-Sirisattha, R. (2019). Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Anti-Aging Properties of Mycosporine-Like Amino Acids: Molecular and Cellular Mechanisms in the Protection of Skin-Aging. *Marine drugs*, 17(4), 222. <https://doi.org/10.3390/md17040222>
- Mazhar, S., Hill, C., & McAuliffe, O. (2018). The Genus *Macroccoccus*: An Insight Into Its Biology, Evolution, and Relationship With *Staphylococcus*. *Advances in applied microbiology*, 105, 1–50. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2018.05.002>
- Moskovicz, V., Ben-El, R., Horev, G., & Mizrahi, B. (2021). Skin microbiota dynamics following *B. subtilis* formulation challenge: an in vivo study in mice. *BMC microbiology*, 21(1), 231. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02295-y>
- Patra, V., Wagner, K., Arulampalam, V., & Wolf, P. (2019). Skin Microbiome Modulates the Effect of Ultraviolet Radiation on Cellular Response and Immune Function. *iScience*, 15, 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.04.026>
- Rai, S., Rai, G., & Kumar, A. (2022). Eco-evolutionary impact of ultraviolet radiation (UVR) exposure on microorganisms, with a special focus on our skin microbiome. *Microbiological research*, 260, 127044. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127044>
- Sánchez-Suárez, J., Coy-Barrera, E., Villamil, L., & Díaz, L. (2020). *Streptomyces*-Derived Metabolites with Potential Photoprotective Properties-A Systematic Literature Review and Meta-Analysis on the Reported Chemodiversity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(14), 3221. <https://doi.org/10.3390/molecules25143221>
- Skowron, K., Bauza-Kaszewska, J., Kraszewska, Z., Wiktorczyk-Kapischke, N., Grudlewska-Buda, K., Kwiecińska-Piróg, J., Walecka-Zacharska, E., Radtke, L., & Gospodarek-Komkowska, E. (2021). Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms*, 9(3), 543. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030543>
- Souak, D., Barreau, M., Courtois, A., André, V., Duclairoir Poc, C., Feuilleley, M. G. J., & Gault, M. (2021). Challenging Cosmetic Innovation: The Skin Microbiota and Probiotics Protect the Skin from UV-Induced Damage. *Microorganisms*, 9(5), 936. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050936>
- Voronina, O. L., Kunda, M. S., Ryzhova, N. N., Aksenova, E. I., Chuchalin, A. G., Lunin, V. G., & Gintsburg, A. L. (2015). The Variability of the Order Burkholderiales Representatives in the Healthcare Units. *BioMed research international*, 2015, 680210. <https://doi.org/10.1155/2015/680210>
- Wang, Y., Zhu, W., Shu, M., Jiang, Y., Gallo, R. L., Liu, Y. T., & Huang, C. M. (2012). The response of human skin commensal bacteria as a reflection of UV radiation: UV-B decreases porphyrin production. *PloS one*, 7(10), e47798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047798>
- Willmott, T., Campbell, P. M., Griffiths, C. E. M., O'Connor, C., Bell, M., Watson, R. E. B., McBain, A. J., & Langton, A. K. (2023). Behaviour and sun exposure in holidaymakers alters skin microbiota composition and diversity. *Frontiers in aging*, 4, 1217635. <https://doi.org/10.3389/fragi.2023.1217635>

7. Eskerrak eta oharrak

Lan hau aurrera eramateko zuzendariek ikerketa osoan zehar eman dizkidaten aholku eta irakaspenengatik eskerrak eman nahi dizkiet, batez ere, bioinformatikaren arloan. Halaber, proiektua gauzatzeko jasotako *Ikasiker* bekarengatik, Eusko Jaurlaritzari eskerrak eman nahi dizkiot, halako bekak ezinbestekoak baitira ikertzaile gazteok gure ikasketak eta proiektuak behar bezala garatu ahal izateko, lan esparru akademikotik kanpoko betebeharrak gure arduraldia muga ez dezaten.