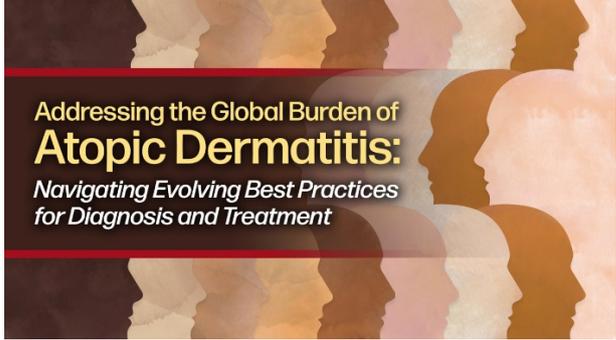
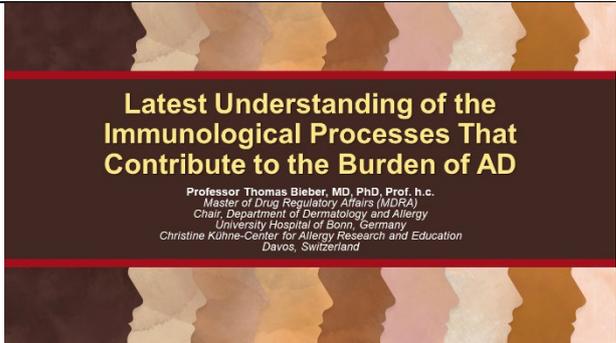


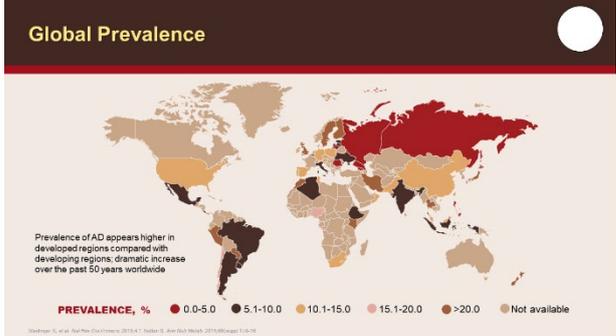
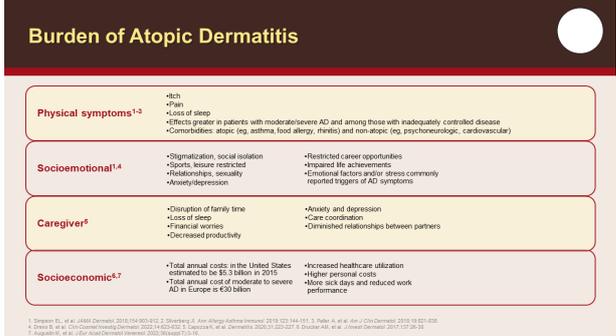
Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

1	 <p>Addressing the Global Burden of Atopic Dermatitis: <i>Navigating Evolving Best Practices for Diagnosis and Treatment</i></p>	<p>Salve a tutti, mi chiamo Thomas Bieber, sono un dermatologo e allergologo dell'Università di Bonn, in Germania, e vi do il benvenuto a questa serie di presentazioni, intitolate "Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica".</p>
2	 <p>Latest Understanding of the Immunological Processes That Contribute to the Burden of AD</p> <p>Professor Thomas Bieber, MD, PhD, Prof. h.c. Master of Drug Regulatory Affairs (MDRA) Chair, Department of Dermatology and Allergy University Hospital of Bonn, Germany Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education Davos, Switzerland</p>	<p>In questa presentazione, passerò in rassegna i diversi aspetti della dermatite atopica in relazione ai processi immunologici che contribuiscono a questo disturbo.</p>
3	 <p>Epidemiology</p> <ul style="list-style-type: none"> Atopic dermatitis (AD), also known as eczema or atopic eczema 15%-20% of children and 3%-10% of adults in high-income countries Characterized by pruritus, recurrent lesions, and heterogeneous clinical phenotype Can occur at any age, but usually onset in early childhood (3-6 months) <p><small>Langer IM, et al. JAMA. 2016;316:1401-1410. doi:10.1001/jama.2016.1401</small></p>	<p>Come certamente saprete, si tratta della patologia infiammatoria cronica della pelle più comune in dermatologia, oltre alla psoriasi. È nota anche come eczema o eczema atopico. È quella più frequente, che colpisce circa un quarto dei bambini o dei neonati e l'incidenza scende al 3%-10% nella popolazione adulta, e questo è dovuto principalmente al fatto che esiste questo fenomeno molto strano della remissione spontanea che si verifica nell'infanzia tra i 5 e i 10 anni. La malattia in sé è caratterizzata da un prurito piuttosto considerevole con lesioni ricorrenti, riacutizzazioni e, ancor più importante dal punto di vista della pratica, da un fenotipo clinico altamente eterogeneo. Nella maggior</p>

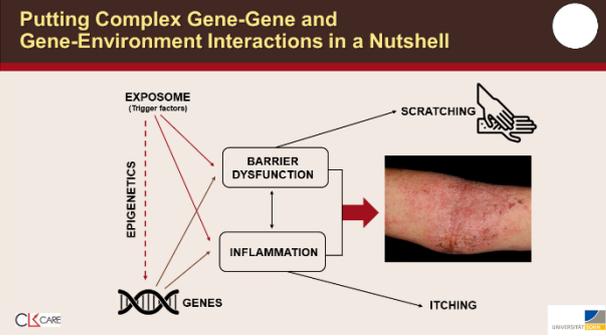
Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

		<p>parte dei casi l'età di insorgenza è normalmente localizzata nella prima infanzia, tra i 3 e i 6 mesi di età, ma potrebbe anche comparire successivamente, tra i 2 anni e i 6 anni. Ci sono anche alcuni pazienti nei quali il disturbo insorge durante l'adolescenza e, complessivamente, il 20% dei pazienti ha un esordio della malattia in età adulta.</p>
4	 <p>Global Prevalence</p> <p>Prevalence of AD appears higher in developed regions compared with developing regions, dramatic increase over the past 50 years worldwide</p> <p>PREVALENCE, % ● 0.0-5.0 ● 5.1-10.0 ● 10.1-15.0 ● 15.1-20.0 ● >20.0 ● Not available</p> <p><small>Sheehan S, et al. <i>Ann Rev Clin Immunol</i>. 2018;4:1. Taylor S. <i>Ann Rev Med</i>. 2019;69(suppl 1):1-14</small></p>	<p>Per quanto riguarda la prevalenza globale, abbiamo a disposizione una serie di dati e studi. Lo studio ISAAC, ad esempio, ha analizzato in modo esauriente l'incidenza e la prevalenza della malattia nei diversi Paesi. Come potete osservare, la prevalenza sembra essere bassa, in particolare, in Russia, mentre è piuttosto consistente in altri Paesi, in particolare in quelli occidentali. Questa è la situazione attuale, e ci mostra un aumento drammatico negli ultimi 40-50 anni.</p>
5	 <p>Burden of Atopic Dermatitis</p> <p>Physical symptoms^{1,2}</p> <ul style="list-style-type: none"> Itch Pain Loss of sleep Effects greater in patients with moderate/severe AD and among those with inadequately controlled disease Comorbidities: atopic (eg, asthma, food allergy, rhinitis) and non-atopic (eg, psychoneurologic, cardiovascular) <p>Socioemotional^{3,4}</p> <ul style="list-style-type: none"> Stigmatization, social isolation Optic: leisure restricted Relationships, sexuality Anxiety-depression Restricted career opportunities Impaired life achievements Emotional factors and/or stress commonly reported triggers of AD symptoms <p>Caregivers⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> Disruption of family time Loss of sleep Financial worries Decreased productivity Anxiety and depression Care coordination Strained relationships between partners <p>Socioeconomic^{6,7}</p> <ul style="list-style-type: none"> Total annual costs in the United States estimated to be \$5.3 billion in 2015 Total annual cost of moderate to severe AD in Europe is €20 billion Increased healthcare utilization Higher personal costs More sick days and reduced work performance <p><small>1. Sheehan S, et al. <i>JAMA Dermatol</i>. 2015;151(9):1012-1017. 2. Sheehan S, et al. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>. 2018;123(144-151). 3. Fisher A, et al. <i>J Clin Dermatol</i>. 2015;15(12):101-105. 4. Sheehan S, et al. <i>Clin Dermatol</i>. 2015;35(1):1-10. 5. Sheehan S, et al. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>. 2018;123(144-151). 6. Sheehan S, et al. <i>JAMA Dermatol</i>. 2015;151(9):1012-1017. 7. Sheehan S, et al. <i>JAMA Dermatol</i>. 2015;151(9):1012-1017.</small></p>	<p>È noto che la malattia in sé comporta un impatto notevole per questi pazienti, in particolare a causa della sensazione di prurito che induce la perdita del sonno, e presenta un certo numero di comorbidità, per cui tutti gli altri disturbi atopici, come l'asma, l'allergia alimentare e la rinite, nonché le comorbidità non</p>

Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

		<p>atopiche, come i disturbi psiconeurologici e cardiovascolari, possono comparire nel corso della dermatite atopica. Abbiamo una serie di aspetti socio-emotivi, in particolare la stigmatizzazione di questi pazienti, soprattutto quando alcune aree come il viso e le mani sono particolarmente coinvolte. Per i caregiver, la dermatite atopica è talvolta un problema enorme, quando a esserne affetti sono i bambini. Ciò porta non di rado a uno sconvolgimento dei tempi familiari e alle principali questioni legate alle preoccupazioni finanziarie che i pazienti o i caregiver hanno nel contesto della gestione di questo disturbo, e ciò si riflette sugli aspetti socioeconomici. Tanto per dare qualche numero, il costo totale annuo della dermatite atopica da moderata a grave in Europa è stimato in 30 miliardi di euro.</p>
6	 <p>Putting Complex Gene-Gene and Gene-Environment Interactions in a Nutshell</p> <p>The diagram illustrates the pathogenesis of atopic dermatitis. It shows 'EXPOSOME (Trigger Factors)' and 'GENES' (represented by a DNA double helix) leading to 'BARRIER DYSFUNCTION' and 'INFLAMMATION'. 'BARRIER DYSFUNCTION' leads to 'SCRATCHING' (indicated by a hand icon) and 'ITCHING'. 'INFLAMMATION' leads to 'ITCHING' and is associated with a photograph of a patient's skin. The diagram is attributed to 'CKCARE' and 'UNIVERSITA' DEL SALENTO'.</p>	<p>Quindi, in poche parole, quando spiego il disturbo ai miei pazienti, questo è il quadro tipico che mostro. Cerco di educare i miei pazienti in modo molto semplice, mostrando loro dove sono i problemi. E i problemi sono sicuramente prima di tutto nei geni che codificano specifiche proteine, da un lato, e nella disfunzione della barriera</p>

Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

		<p>epidermica, dall'altro, che sono responsabili anche di una serie di strutture immunologicamente rilevanti che vengono coinvolte nell'induzione dell'infiammazione. D'altro canto, abbiamo l'exposoma, o fattori ambientali scatenanti, che può svolgere un ruolo e che è senz'altro in grado di interagire con i sistemi immunitari attraverso la disfunzione della barriera cutanea, ma anche in termini di regolazione epigenetica: Aspetti che potrebbero essere di interesse per la ricerca dei prossimi decenni. In termini di sintomi, il grattamento è molto importante ed è il sintomo principale della maggior parte di questi pazienti e, ovviamente, è il risultato di questa intensa sensazione di prurito della quale la maggior parte dei pazienti riferisce e che è innescata dalla reazione infiammatoria.</p>														
7	<div data-bbox="443 1570 1059 1906"> <h3 style="background-color: #2c3e50; color: white; padding: 5px;">Environmental Factors/Exposome</h3> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #f1c40f; padding: 2px;">In utero</td> <td style="padding: 2px;">Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f1c40f; padding: 2px;">Skin exposures</td> <td style="padding: 2px;">Irritants and pruritogens</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f1c40f; padding: 2px;">Early life exposure to dirt and pathogens</td> <td style="padding: 2px;">Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f1c40f; padding: 2px;">Skin flora</td> <td style="padding: 2px;">S. aureus and microbial diversity and Malassezia</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f1c40f; padding: 2px;">Climate</td> <td style="padding: 2px;">Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f1c40f; padding: 2px;">Air pollutants</td> <td style="padding: 2px;">Outdoor and indoor pollutants</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f1c40f; padding: 2px;">Other</td> <td style="padding: 2px;">Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics</td> </tr> </table> <p style="font-size: 8px; margin-top: 5px;">© 2015 Philippos Karas et al. <i>Nature Reviews Dermatology</i> 11:3-10. Karas P, Skowronski J, Cooper P. (2015) 11:3-10</p> </div>	In utero	Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics	Skin exposures	Irritants and pruritogens	Early life exposure to dirt and pathogens	Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus	Skin flora	S. aureus and microbial diversity and Malassezia	Climate	Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation	Air pollutants	Outdoor and indoor pollutants	Other	Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics	<p>Per quanto riguarda le esposizioni ambientali o l'exposoma, sappiamo che ci sono diversi tipi di fattori che giocano un ruolo importante, in particolare l'esposizione della pelle a sostanze irritanti e agenti pruritogeni nella fase iniziale del disturbo. La questione del microbioma, che attualmente è molto dibattuta e direi anche</p>
In utero	Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics															
Skin exposures	Irritants and pruritogens															
Early life exposure to dirt and pathogens	Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus															
Skin flora	S. aureus and microbial diversity and Malassezia															
Climate	Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation															
Air pollutants	Outdoor and indoor pollutants															
Other	Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics															

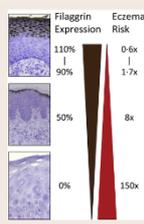
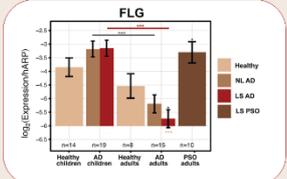
Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

		<p>molto pubblicizzata, quindi la flora cutanea e la sua composizione e il ruolo reale dello <i>Staphylococcus aureus</i> che sembra essere notevole e credo più evidente nella popolazione pediatrica che negli adulti. Naturalmente, gli inquinanti atmosferici possono svolgere un ruolo come fattori scatenanti. Infine, il fumo di sigaretta è ben noto come fattore scatenante e costituisce un importante fattore ambientale nel contesto di molti studi epidemiologici.</p>
<p>8</p>	<p>Genetic Factors</p> <ul style="list-style-type: none"> More than 30 genetic loci have been linked to AD across different populations Loss of function mutations in the <i>FLG</i> gene are a major predisposing factor <p><small>© 2011 American College of Allergy, Asthma & Immunology. All rights reserved. This document is copyrighted by the American College of Allergy, Asthma & Immunology. Any reproduction or distribution of this document without the written permission of the American College of Allergy, Asthma & Immunology is prohibited. For more information, please contact the American College of Allergy, Asthma & Immunology at 1000 North 17th Street, Suite 1000, Durham, NC 27703. Tel: 919.286.7300. Fax: 919.286.7301. Email: info@acaai.org</small></p>	<p>Quindi, per quanto riguarda i fattori genetici, come ho detto prima, abbiamo due classi di geni che sono rilevanti in questo caso. La prima classe è quella dei geni relativi alla questione della funzione di barriera della pelle, e sono indicati sul lato sinistro della diapositiva. In particolare la filaggrina, che è la più importante e viene rilevata, direi, in qualcosa come il 50% dei pazienti in tutto il mondo. D'altra parte, conosciamo anche i geni candidati relativi a una serie di strutture, tra cui i recettori Toll-like (TLR), ma anche le citochine, le citochine proinfiammatorie e altre chemochine che sono rilevanti per la nostra comprensione dell'immunologia di questo disturbo.</p>

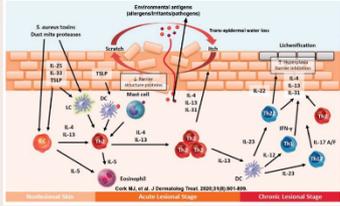
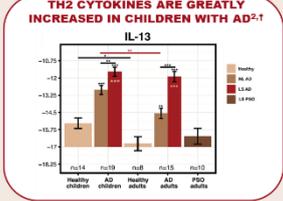
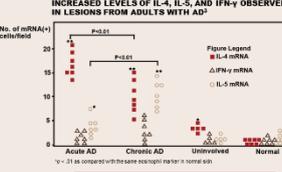
Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

<p>9</p>	<p>FLG Loss of Function Mutations and AD</p> <ul style="list-style-type: none"> Occur in up to 40% of patients with AD,¹ with distinct mutations observed in different populations^{2,3} Associated with increased risk of severe AD with earlier onset, longer persistence, and skin infections, particularly homozygous mutations⁴ FLG expression correlates with eczema risk⁵  <p><small>1. Irvine AD, et al. N Engl J Med. 2014;371:1469-1477. 2. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1000-1007. 3. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1008-1015. 4. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1016-1023. 5. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1024-1031.</small></p>	<p>Per quanto riguarda la mutazione della filaggrina, sappiamo che è estremamente importante perché, come ho detto, si verifica nella maggior parte dei pazienti ed è associata a un aumento del rischio di AD grave. Ma non solo, è anche altamente associata alla persistenza del disturbo, alle infezioni cutanee e credo sia ben noto che questi pazienti hanno un alto rischio di sviluppare allergie alimentari e altre comorbidità.</p>
<p>10</p>	<p>FLG Loss of Function Mutations and AD</p> <ul style="list-style-type: none"> However, the pathophysiology of AD goes beyond FLG mutations...^{1,2} <ul style="list-style-type: none"> Japanese and Korean patients have lower frequency of FLG mutations than Western patients^{3,4} Approximately 40% of individuals with FLG-null alleles do not show characteristics of AD⁵ FLG expression is reduced in patients with AD even with no FLG mutation <ul style="list-style-type: none"> Upregulation of IL-4 and IL-13 lowers FLG expression, which leads to skin barrier defects^{6,7}  <p><small>1. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1000-1007. 2. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1008-1015. 3. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1016-1023. 4. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1024-1031. 5. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1032-1039. 6. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1040-1047. 7. Irvine AD, et al. J Invest Dermatol. 2014;124:1048-1055.</small></p>	<p>Quindi, la mutazione della filaggrina è un fattore importante, ma sappiamo che la fisiopatologia dell'AD va oltre la mutazione della filaggrina. Abbiamo una serie di diversi tipi di varianti e mutazioni genetiche che sono note per essere molto diverse a seconda dei diversi tipi di popolazioni che consideriamo e dell'età adulta o infantile. L'espressione della filaggrina è simile nei bambini affetti da AD e in quelli sani, mettendo in discussione però la nozione di mutazione della filaggrina come parte centrale dell'inizio della malattia.</p>

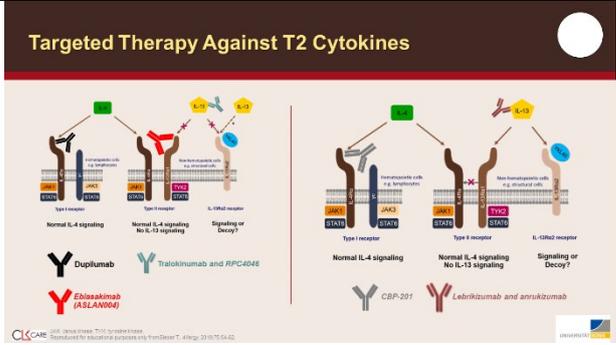
Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

<p>11</p>	<h3>Skin Barrier Dysfunction</h3> <ul style="list-style-type: none"> Considered to be the first step in AD development Penetration of environmental antigens results in interaction with local immune cells and release of AD-related pro-inflammatory cytokines Immune dysregulation and increase in type 2 responses contribute to amplify skin barrier defects and AD phenotype  <p><small>© 2010 by the American Academy of Dermatology. All rights reserved. Reproduction of this article is permitted for personal or internal use, for the personal or internal use of specific clients, on the condition that the copiers pay the stated fee directly to the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923. This consent does not extend to multiple copying for promotional or commercial purposes. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.05.015</small></p>	<p>Ci sono diversi altri geni che possono essere responsabili di questo, come descritto in questa immagine. La disfunzione della barriera cutanea, ovviamente, è importante perché permette la penetrazione di una serie di allergeni e irritanti ambientali e di tutti i tipi di agenti patogeni che sono in grado di attraversare la barriera interrotta e di interagire direttamente con il sistema immunitario locale.</p>
<p>12</p>	<h3>Question</h3> <p>Which cytokine(s) is known to play a key role in the inflammation associated with AD?</p> <p>A. IL-2 B. IL-13 C. IL-6 D. IL-10</p>	<p>Quindi una delle prime domande è: Quale citochina è nota per svolgere un ruolo chiave nell'infiammazione associata alla dermatite atopica? Potete scegliere tra quattro: IL-2, IL-13, IL-6 e IL-10. E, naturalmente, la risposta corretta è l'IL-13.</p>
<p>13</p>	<h3>AD Has a Strong Th2 Component Associated With IL-4 and IL-13 Overproduction¹</h3> <p>TH2 CYTOKINES ARE GREATLY INCREASED IN CHILDREN WITH AD^{2†}</p>  <p>INCREASED LEVELS OF IL-4, IL-5, AND IFN-γ OBSERVED IN LESIONS FROM ADULTS WITH AD³</p>  <p>Currently, IL-13 is postulated to be the predominant cytokine in the pathophysiology of AD</p> <p><small>1. Han X, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:1031-1037. 2. Han X, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:1038-1044. 3. Han X, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:1045-1051.</small></p>	<p>Vi chiederete perché l'IL-13 è così importante e perché non lo è l'IL-4? In primo luogo, credo che attualmente ci siano buone evidenze che l'IL-13 è probabilmente la principale forza trainante dell'infiammazione nella dermatite atopica, perché è possibile misurare queste citochine a livelli elevati, non solo nella pelle, ma anche nel sistema circolatorio dei pazienti che soffrono di questo particolare disturbo. Ma, naturalmente, è possibile misurare una serie di altre citochine nella pelle,</p>

Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

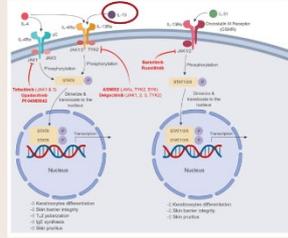
		<p>di prurito e, indirettamente, contribuisce in qualche modo alla fibrosi dermica che si osserva nella maggior parte dei pazienti inducendo la sintesi di collagene. Quindi ora la domanda è: Come possiamo, con un approccio farmacologico strategico, cercare di avere un impatto, in particolare sull'IL-13?</p>
<p>16</p>	 <p>The diagram, titled "Targeted Therapy Against T2 Cytokines", illustrates the signaling pathways of Type 1 and Type 2 receptors. It shows how IL-4 and IL-13 bind to their respective receptors, leading to the activation of JAK1 and JAK3, which then signal through STAT3 and STAT6. The diagram also shows how IL-13 binds to the IL-13/IL-4 receptor complex, leading to the activation of JAK1 and JAK3, which then signal through STAT3 and STAT6. The diagram highlights the role of various cytokines and their receptors in the T2 pathway, and the potential for targeted therapy against these cytokines. Key molecules mentioned include Dupilumab, Eblasakimab (ASLAN004), Tralokinumab and RPC4046, CBP-201, Lebrikizumab, and Anrekizumab.</p>	<p>Attualmente siamo molto contenti di avere almeno due agenti biologici che hanno come bersaglio l'IL-4 e l'IL-13, sia legandosi al recettore, come nel caso del dupilumab, sia legandosi alla citochina libera, come nel caso del tralokinumab. Questa figura mostra chiaramente che abbiamo anche una serie di altre molecole attualmente in fase di sviluppo, in particolare il lebrikizumab, che è ora nelle fasi finali del processo di approvazione, e altre come cendakimab o RPC4046 ed eblasakimab, che sono anch'esse in fase di sviluppo. Quindi, attualmente il numero di molecole o agenti biologici in fase di sviluppo è interessante e credo che tutti noi desideriamo che tutti questi prodotti divengano disponibili nel prossimo futuro per i nostri pazienti.</p>

Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

17

Immunology Pathways Implicated in AD as Novel Targets for Therapy Development: JAK/STAT Signaling Pathway



Oltre a questi agenti biologici, che devono essere somministrati per iniezione, abbiamo ora la nuova generazione dei cosiddetti inibitori delle JAK chinasi. Questi inibitori, infatti, agiscono direttamente sul meccanismo di trasduzione del segnale, che è coinvolto nell'attività biologica, in particolare di IL-4 e IL-13, ma anche di altre citochine, come IL-31, che è la principale responsabile della sensazione di prurito. Queste immagini mostrano i diversi tipi di chinasi coinvolte: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Per tutti questi diversi tipi di JAK chinasi, oggi sono disponibili diversi tipi di prodotti, i cosiddetti inibitori delle JAK chinasi, come ad esempio il baricitinib, che blocca la JAK1 e la JAK2, oppure l'upadacitinib e l'abrocitinib che si legano principalmente o selettivamente alla JAK1. Naturalmente, anche altre molecole meno selettive, i cosiddetti inibitori delle pan-JAK chinasi, come il delgocitinib, agiscono efficacemente in questa patologia.

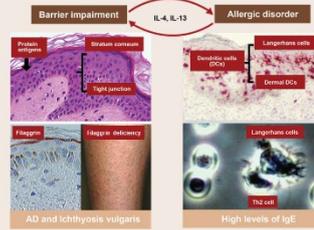
Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

18

Vicious Cycle Between Barrier Impairment and Allergic Disorder in AD

FLG deficiency is a typical cause of barrier impairment (as seen in ichthyosis vulgaris), which allows protein antigens to penetrate through stratum corneum, leading to LC-mediated Th2 allergic responses. The resultant upregulation of IL-4/IL-13 production reduces FLG expression, resulting in further reduction in barrier and promotion of allergic reaction.



Quindi, uno dei problemi più importanti in questo particolare disturbo è il circolo vizioso tra l'alterazione della barriera e il disturbo allergico nella dermatite atopica, perché, come ho già detto, sappiamo che l'alterazione della barriera permette la penetrazione di un numero piuttosto elevato di sostanze nella pelle, che poi entrano in contatto diretto con le cellule locali che presentano l'antigene, in particolare le cellule di Langerhans nell'epidermide e altre cellule, come le cellule dendritiche dermiche. E in combinazione con la mutazione della filaggrina, in particolare, e la reazione infiammatoria locale, questo porta di fatto all'attivazione o all'insorgenza di una sensibilizzazione mediata dall'igiene che emerge in particolare dall'interazione nella pelle degli allergeni con le cellule presentanti l'antigene, e quindi dalla presentazione dell'antigene che porta, infine, a una risposta immunitaria adattativa specifica, compresa la generazione di IgE allergene-specifiche.

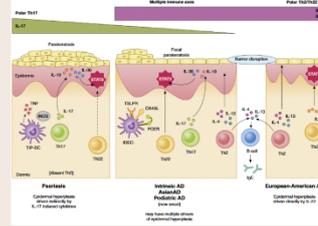
Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

19

Beyond the T2 Immune Response: Evidence for Widening of the Immune Response in AD

- AD skin in Asian patients has higher Th17 and lower Th1 gene expression¹
- Pediatric AD skin has more Th17-related cytokines and antimicrobial peptides than adult AD skin²
- Intrinsic AD shows a correlation between Th17 molecules and SCORAD scores, whereas extrinsic AD shows a correlation between SCORAD scores and Th2 cytokine levels³



1. Han J, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:126-134. 2. Han J, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:126-134. 3. Han J, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:126-134.

E questo, come già detto, evidenzia il ruolo della cosiddetta risposta immunitaria T2 nel contesto della dermatite atopica. Ma ora sappiamo che questa risposta T2 non è l'unica efficace. Sappiamo che anche altre risposte immunitarie come Th22, Th17 e Th1 sono rilevanti, in particolare nella popolazione asiatica, dove le citochine correlate a Th17 sono state misurate in quantità elevate nella pelle lesionata in presenza di dermatite atopica. Nella cosiddetta dermatite atopica di forma intrinseca, potrebbe esserci anche una certa correlazione con la via del segnale di Th17, ma questo non è ancora chiaro e necessita di ulteriori conferme. Spero di essere riuscito a riassumere, in qualche modo, le attuali conoscenze nel campo dell'immunologia della dermatite atopica e a evidenziare un po' la questione della risposta immunitaria T2 che è seguita dall'ampliamento della risposta immunitaria nella dermatite atopica. Questo, infatti, assomiglia in qualche modo a una sorta di marcia immunologica, e questa marcia immunologica sta di fatto offrendo una serie di bersagli per interventi farmacologici e per lo sviluppo di nuovi farmaci.

Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

La più recente comprensione dei processi immunologici che contribuiscono all'impatto dell'AD

20	 <p>Thank You!</p>	Grazie mille per l'attenzione.
----	--	--------------------------------