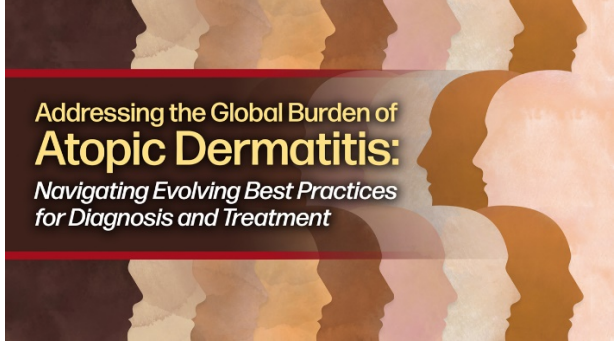
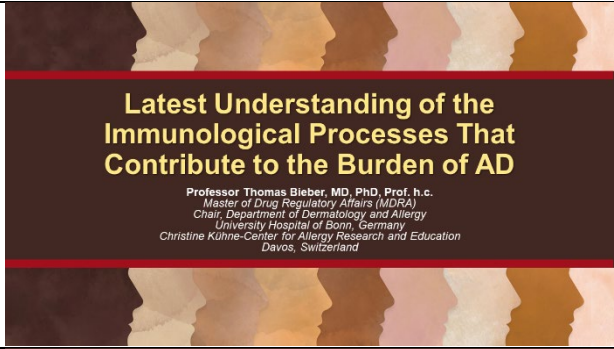
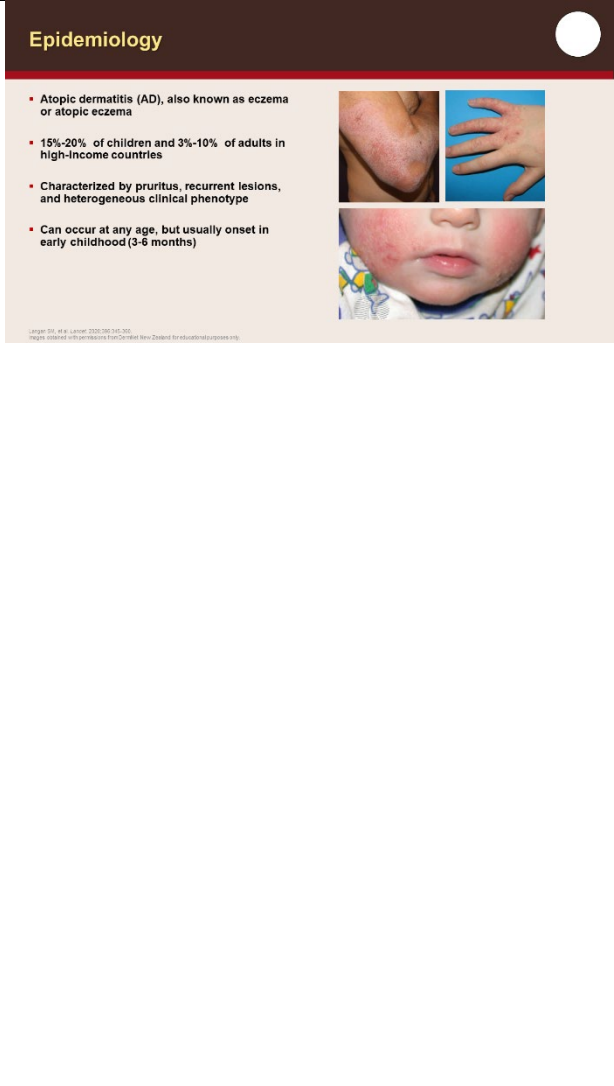


Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

1	 <p>Addressing the Global Burden of Atopic Dermatitis: <i>Navigating Evolving Best Practices for Diagnosis and Treatment</i></p>	<p>Hola, me llamo Thomas Bieber y soy dermatólogo y alergólogo en la Universidad de Bonn, en Alemania. Les doy la bienvenida a esta serie de presentaciones, Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica.</p>
2	 <p>Latest Understanding of the Immunological Processes That Contribute to the Burden of AD</p> <p><small>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</small></p>	<p>En esta presentación, repasaré los diferentes aspectos de la dermatitis atópica en relación con los procesos inmunitarios que contribuyen al trastorno.</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. Lancet. 2020;395:140-50. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30530-3</small></p>	<p>Como sin duda sabrán, este es el trastorno inflamatorio crónico de la piel más frecuente en dermatología, por supuesto, además de la psoriasis. También se conoce como eccema o eccema atópico. Es el más frecuente y afecta —yo diría— a una cuarta parte de los niños o de los recién nacidos, mientras que su incidencia se reduce hasta del 3 al 10 % de la población adulta, lo que se debe, principalmente, a este fenómeno tan extraño de la remisión espontánea, que se produce en la infancia entre las edades de 5 y 10 años. La enfermedad en sí se caracteriza por un prurito bastante importante con lesiones recurrentes, brotes y, lo que creo que es más importante para la práctica, es que tenemos que entender que este trastorno</p>

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

		<p>es realmente un fenotipo clínico muy heterogéneo. Así, la mayoría de las veces la edad de aparición se localiza en la primera infancia, entre los 3 y los 6 meses de edad, pero también puede aparecer después, entre los 2 y los 6 años. También tenemos algunos pacientes en los que el trastorno aparece durante la adolescencia y, en general, en el 20 % de los pacientes la enfermedad aparece en la edad 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>En cuanto a la prevalencia mundial, disponemos de diversos datos y estudios. Por ejemplo, el estudio ISAAC ha analizado muy bien la incidencia y la prevalencia de la enfermedad en distintos países. Aquí se ve que la prevalencia parece ser baja, en particular, en Rusia, mientras que es bastante considerable en otros países, sobre todo en los occidentales. Esa es la situación que se ha analizado actualmente y observamos definitivamente un aumento drástico en los últimos 40 a 50 años.</p>
5	<p>Burden of Atopic Dermatitis</p> <p>Physical symptoms^{1,3}</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^{1,4}</p> <ul style="list-style-type: none"> •Stigmatization, social isolation •Sports, leisure restricted •Relationships, sexuality •Anxiety/depression •Restricted career opportunities •Impaired life achievements •Emotional factors and/or stress commonly reported triggers of AD symptoms <p>Caregiver⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> •Disruption of family time •Loss of sleep •Financial worries •Decreased productivity •Anxiety and depression •Care coordination •Diminished 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 €30 billion •Increased healthcare utilization •Higher personal costs •More sick days and reduced work performance 	<p>Se sabe que la enfermedad en sí induce una carga bastante importante en estos pacientes, sobre todo debido a la sensación de picor, que contribuye a la pérdida de sueño y tiene asociadas bastantes comorbilidades; en</p>

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

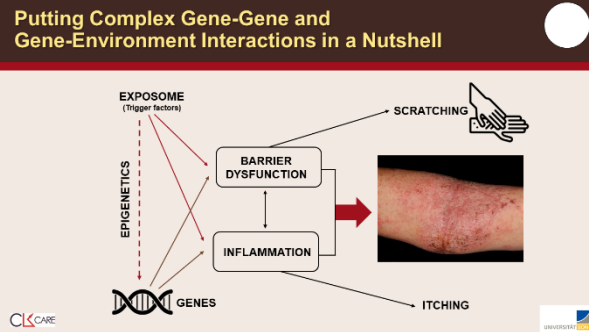
Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

		<p>particular, todos los demás trastornos atópicos —como el asma, las alergias alimentarias y la rinitis—, así como otros trastornos no atópicos, como los trastornos psiconeurológicos y cardiovasculares, que pueden aparecer en el curso de la dermatitis atópica. Están presentes una serie de aspectos socioemocionales, en particular la estigmatización de estos pacientes, sobre todo cuando se ven afectadas algunas zonas como el rostro y las manos. Para los cuidadores, la dermatitis atópica es a veces un gran problema que afecta a los niños de la familia y conduce no pocas veces a una alteración de la vida familiar y a cuestiones principales relacionadas con las preocupaciones económicas que los pacientes o los cuidadores afrontan en el contexto del manejo de este trastorno, lo cual se refleja en los aspectos socioeconómicos. Para dar algunas cifras, se calcula que el coste anual total de la dermatitis atópica de moderada a grave en Europa asciende a 30 000 millones de euros.</p>
--	--	---

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

6



Así, en pocas palabras, cuando explico el trastorno a mis pacientes, esa es la imagen típica que muestro. Intento educar a los pacientes de forma muy sencilla, mostrándoles dónde están los problemas. Estos se encuentran definitivamente primero en los genes, que codifican, por un lado, la disfunción de la barrera y, por otro, son responsables también de una serie de estructuras importantes desde el punto de vista inmunitario implicadas en la inducción de la inflamación. Por otro lado, tenemos el exposoma o los factores ambientales desencadenantes, que pueden desempeñar un papel y que también pueden interactuar con los sistemas inmunitarios a través de la disfunción de la barrera, así como en términos de regulación epigenética. Allí es donde pensamos que residiría el interés en la investigación para las próximas décadas de trabajo. En cuanto a los síntomas, el rascado es muy importante, y este es el principal síntoma de la mayoría de estos pacientes. Por supuesto, este es el resultado de esta intensa sensación de picor que sufren la mayoría de estos pacientes y que se desencadena por la reacción inflamatoria.

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

7

Environmental Factors/Exposome

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	<i>S. aureus</i> and microbial diversity and <i>Malassezia</i>
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

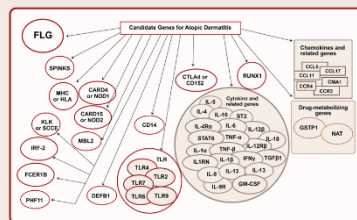
© 2015 American Academy of Dermatology. Bieber T, van Halbeek H, 2015. J Allergy Clin Immunol 136:10-18. Kasper S, Storzberg J. Expert Rev Clin Immunol 2017;13:10-20.

Así, en términos de factores ambientales o del exposoma, sabemos que existen diferentes tipos de factores implicados, en particular la exposición de la piel a irritantes y pruritógenos en la fase muy temprana del trastorno. También está la cuestión del microbioma, muy debatida en la actualidad —muy exagerada, diría yo—; es decir, la flora cutánea y su composición, así como el papel real del *Staphylococcus aureus*, que parece ser prominente, aunque más en la población pediátrica que en la adulta. Por supuesto, los contaminantes atmosféricos pueden desempeñar un papel como factores de provocación. Por último, pero no por ello menos importante, se sabe que el consumo de cigarrillos es un factor de provocación y un factor ambiental importante en el contexto de numerosos estudios epidemiológicos.

8

Genetic Factors

- More than 30 genetic loci have been linked to AD across different populations
- Loss of function mutations in the *FLG* gene are a major predisposing factor

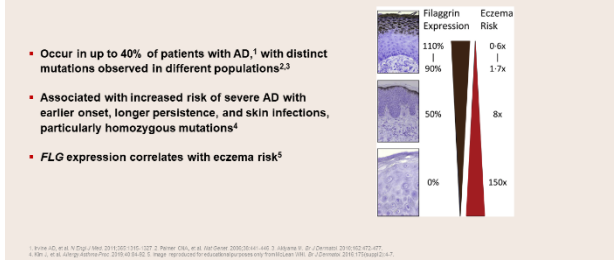
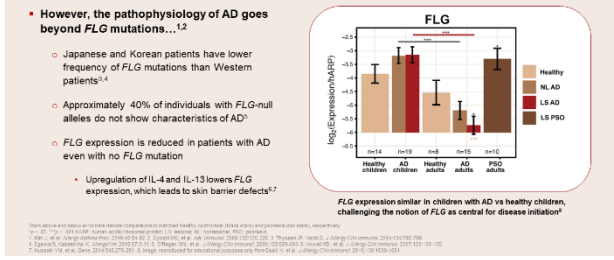


© 2015 American Academy of Dermatology. Bieber T, van Halbeek H, 2015. J Allergy Clin Immunol 136:10-18. Kasper S, Storzberg J. Expert Rev Clin Immunol 2017;13:10-20.

Por tanto, con respecto a los factores genéticos, creo que —como he mencionado antes— hay dos clases de genes relevantes. La primera son los genes relevantes para la cuestión de la función de barrera, tal como se muestra en la parte izquierda de la diapositiva. En particular, la filagrina, que es la más destacada y se

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

		<p>detecta, yo diría que en algo así como el 50 % de los pacientes a escala mundial. Por otro lado, también conocemos genes candidatos relacionados con una serie de estructuras, incluidos los receptores tipo Toll, así como las citocinas, las citocinas proinflamatorias y otras quimiocinas pertinentes para nuestra comprensión de los aspectos inmunitarios de este trastorno.</p>
<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 AD¹ 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>En cuanto a la mutación de la filagrina, sabemos que es extremadamente importante porque, como he mencionado, se produce en una parte sustancial de los pacientes y se asocia con un mayor riesgo de dermatitis atópica grave. Además, esta presenta un estrecho vínculo con la persistencia del trastorno, con infecciones de la piel, y se sabe que estos pacientes presentan un elevado riesgo de desarrollar alergias alimentarias y otras comorbilidades.</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>Así pues, la mutación de la filagrina es una cosa, pero sabemos que la fisiopatología de la dermatitis atópica va más allá de esa mutación de la filagrina. Observamos una serie de diferentes tipos de variantes genéticas y mutaciones que se sabe que son bastante diferentes</p>

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

		<p>dependiendo de los diferentes tipos de poblaciones que consideremos y de si tenemos en cuenta también a los pacientes en la edad adulta o en la infancia. Así pues, la expresión de la filagrina es similar en los niños con dermatitis atópica que en los niños sanos, lo que pone en cuestión la noción de la mutación de la filagrina como elemento central del inicio de la enfermedad.</p>
<p>11</p>	<p>Skin Barrier Dysfunction</p> <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>CC: modified from E.C. Bielecki and L.C. Langan. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>. 2015;135:1001-1010. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1142. Reproduced from the authors with permission.</small></p>	<p>Por tanto, hay otros genes que pueden ser responsables de este fenómeno, y es lo que se presenta aquí. La disfunción de la barrera cutánea, por supuesto, es importante porque permite la penetración de una serie de alérgenos e irritantes ambientales y todos los tipos de patógenos que pueden atravesar la función de barrera alterada e interactuar directamente con el sistema inmunitario local.</p>
<p>12</p>	<p>Question</p> <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>Uno de los primeros interrogantes es: ¿Qué citocina desempeña un papel clave en la inflamación asociada a la dermatitis atópica? Aquí se puede elegir entre cuatro opciones: IL-2, IL-13, IL-6 e IL-10. Y, por supuesto, la respuesta es IL-13.</p>

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

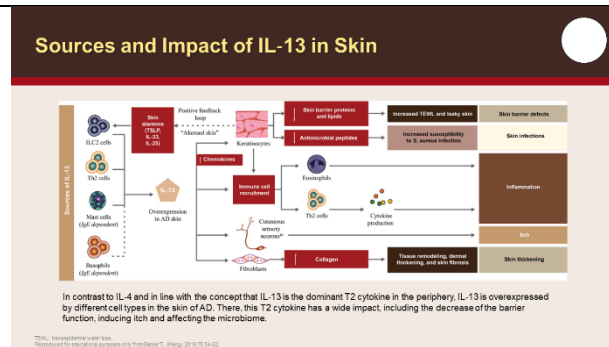
Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

<p>13</p>	<p>AD Has a Strong Th2 Component Associated With IL-4 and IL-13 Overproduction¹</p> <p>TH2 CYTOKINES ARE GREATLY INCREASED IN CHILDREN WITH AD^{2,1}</p> <p>IL-13</p> <p>Healthy children AD children Healthy adults AD adults FBO adults</p> <p>INCREASED LEVELS OF IL-4, IL-5, AND IFN-γ OBSERVED IN LESIONS FROM ADULTS WITH AD²</p> <p>Normal Chronic AD Adult AD</p> <p>Figure Legend: ■ IL-4 mRNA, ▲ IFN-γ mRNA, ○ IL-5 mRNA</p> <p>Currently, IL-13 is postulated to be the predominant cytokine in the pathophysiology of AD</p>	<p>Se preguntarán por qué es tan importante la IL-13 y no la IL-4. En primer lugar, creo que actualmente disponemos de pruebas fehacientes de que la IL-13 es probablemente el principal vector de inflamación en la dermatitis atópica, porque se pueden medir estas citocinas en niveles elevados, no solo en la piel, sino también en la circulación de los pacientes que padecen este trastorno concreto. No obstante, por supuesto, se pueden medir otras citocinas en la piel, así como un biomarcador en la periferia.</p>
<p>14</p>	<p>Postulated Primary Roles of IL-4 and IL-13</p> <p>While IL-4 seems to exert a more central activity (overlapping with the preferential expression of the type I receptor), IL-13 may be the more dominant T2 cytokine in the periphery, where the type II receptor is preferentially expressed by tissue cells</p> <p>Paracortex: CD4⁺ naive, CD4⁺ Th1, CD4⁺ Th2</p> <p>B-cell follicle: CD4⁺ Th2</p> <p>Peripheral tissues: Mast cells, ILC2, Eos, Baso, IL-4, IL-13</p> <p>Tissue Inflammation (mainly type II receptor mediated)</p> <p>Humoral Immunity (mainly type I receptor mediated)</p>	<p>Sin embargo, lo más probable es que la IL-4 no desempeñe ese mismo papel en la periferia. Por el contrario, se sabe que la IL-4 es una citocina que se expresa principalmente en la parte central del sistema inmunitario y que muy probablemente esté relacionada, en particular, con otros mecanismos, como la inmunidad humoral, y se sabe que la IL-4 es una de las citocinas más importantes en la regulación de la síntesis de IgE, que — como saben— es una característica típica en la gran mayoría de los pacientes que padecen dermatitis atópica.</p>

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

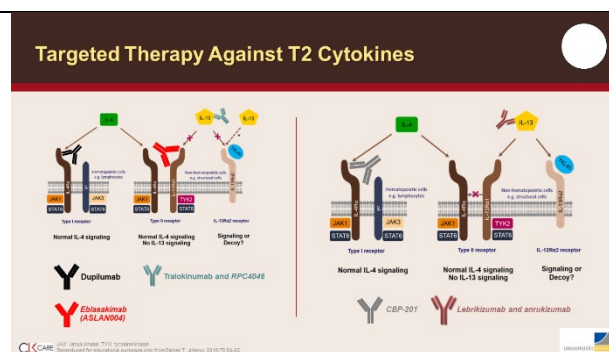
Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

15



Por otro lado, como ya he mencionado, la IL-13 es el vector más importante en términos de citocinas en la propia piel. Se puede medir una enorme cantidad de esta citocina en el tejido, particularmente en la piel lesionada, pero también en la piel no lesionada, y la actividad biológica de estas citocinas se representa aquí. Aquí se ve claramente que la IL-13 no solo induce la inflamación, sino que tiene un profundo impacto en la función de barrera y en el microbioma, y también es capaz de inducir directamente la sensación de picor, e indirectamente, mediante la inducción de la síntesis de colágeno, contribuye también de alguna manera a la fibrosis dérmica que se observa en la mayoría de los pacientes. El interrogante ahora es: ¿Cómo podemos, mediante un enfoque farmacológico estratégico, intentar influir, en particular, en la IL-13?

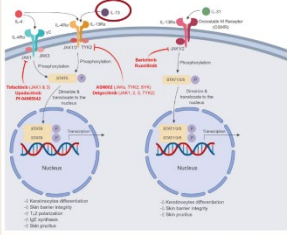
16



Ahora, nos alegramos de tener a nuestra disposición al menos dos biofármacos que se dirigen a la IL-4 y la IL-13, ya sea mediante la unión al receptor, como dupilumab, o mediante la unión a la citocina libre, como tralokinumab. Esta imagen también muestra claramente que tenemos otras moléculas actualmente en desarrollo, en particular

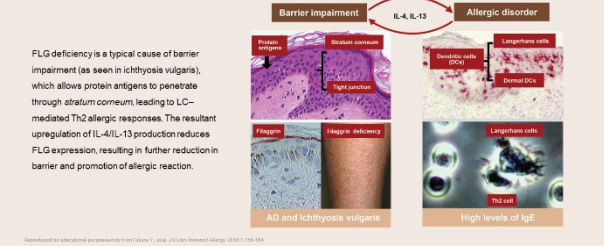
Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

		<p>el lebrikizumab, que se encuentra ahora en las fases finales de autorización, y otras como el cendakimab o el RPC4046, también en fase de desarrollo, o como el eblasakimab. Así, el número de moléculas o biofármacos en fase de desarrollo es interesante y creo que todos deseamos que estos productos estén disponibles en un futuro próximo para nuestros pacientes.</p>
<p>17</p>	<p>Immunology Pathways Implicated in AD as Novel Targets for Therapy Development: JAK/STAT Signaling Pathway</p>  <p><small>DeWitt DL, et al. Therapeut Clin. 2017;12:220-235. Reproduced by permission from Elsevier.</small></p>	<p>Junto a estos biofármacos que se administran por inyección, por supuesto, tenemos ahora la nueva generación de los llamados inhibidores de la janocinasa (JAK). De hecho, estos inhibidores actúan directamente en la maquinaria de transducción de señales implicada en la actividad biológica, en particular de la IL-4 y la IL-13, así como de otras citocinas, como la IL-31, principal responsable de la sensación de picor. Estas imágenes muestran los diferentes tipos de cinasas implicadas: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Para todos estos diferentes tipos de janocinasas, ahora tenemos diferentes tipos de productos disponibles, los llamados inhibidores de la janocinasa (JAK); por ejemplo, baricitinib, que bloquea JAK1 y JAK2, o upadacitinib y abrocitinib, que se unen principalmente</p>

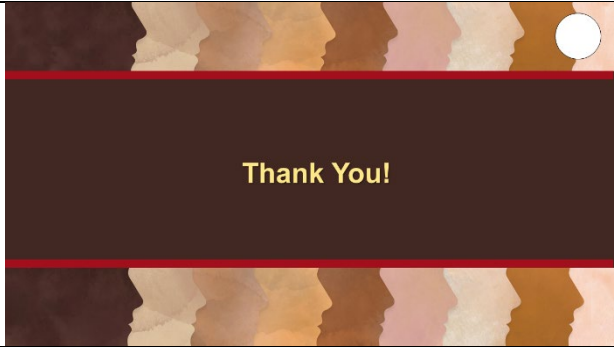
Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

		<p>o selectivamente a JAK1, y, por supuesto, una serie de moléculas menos selectivas, los llamados paninhibidores de la janocinasa (JAK), como delgocitinib, que también actúa de manera eficiente en este trastorno.</p>
<p>18</p>	<p>Vicious Cycle Between Barrier Impairment and Allergic Disorder in AD</p>  <p>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.</p> <p>AD and ichthyosis vulgaris</p> <p>High levels of IgE</p>	<p>Por tanto, uno de los mayores problemas de este trastorno en particular es este círculo vicioso entre la alteración de la barrera y el trastorno alérgico en la dermatitis atópica, porque, como ya he mencionado, sabemos que la alteración de la barrera permite la penetración de un número bastante considerable de sustancias en la piel y por esto tienen contacto directo con las células presentadoras de antígenos locales, en particular las células de Langerhans en la epidermis y otras células, como las células dendríticas dérmicas. En combinación con la mutación de la filagrina en particular y la reacción inflamatoria local, esto conduce de hecho, en última instancia, a la activación o a la aparición de la sensibilización mediada por la higiene que surge particularmente de esa interacción en la piel de los alérgenos con las células presentadoras de antígenos. Por su parte la presentación de antígenos conduce por último a una respuesta inmunitaria adaptativa</p>

Abordar la carga mundial de la dermatitis atópica: evolución de las mejores prácticas de diagnóstico y tratamiento

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la dermatitis atópica

		farmacológicas y para el desarrollo de nuevos fármacos.
20		Muchas gracias por su atención.