

La mayoría de los pacientes con DA tienen, al menos, una comorbilidad atópica mediada por inflamación de tipo 2, incluyendo asma, rinitis alérgica, poliposis nasal y alergias alimentarias, y la aparición de estas suele

seguir un patrón cronológico que se ha denominado la “marcha atópica”, donde, generalmente, la DA es la primera en aparecer, seguida por el asma y las alergias alimentarias y, finalmente, la rinitis alérgica.⁷

Así, la DA es una enfermedad caracterizada por la disregulación de la inflamación de tipo 2, con producción excesiva de IL-4 e IL-13. Tanto la IL-4 como la IL-13 juegan un rol relevante en la alteración de la función de barrera cutánea, la disbiosis de la piel y la disregulación neuroinmune, que llevan al cuadro cutáneo clásico de esta afección. Más aún, resulta cada vez más relevante el rol de la IL-4 en la inflamación sistémica que acompaña este proceso y que puede afectar múltiples órganos, lo que la vuelve un blanco terapéutico interesante.

Referencias

1. Haddad EB, et al. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:1501-1533.
2. Cameron S, et al. *Allergy*. 2024;79:26-36.
3. Wan I, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:3123-3132.
4. Geba GP, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:756-766.
5. Leung DYM, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:1421-1428.
6. Paller AS, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:633-643.
7. Hill DA, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:131-137.



Revista de divulgación científica, de distribución gratuita y dirigida a profesionales de la salud.

Los datos y resultados presentados en este material se obtuvieron de una conferencia médica. La información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios. Los datos presentados se incluyen solo para la capacitación del médico, y la información tiene fines exclusivamente educativos. Las opiniones de este artículo pertenecen a los autores y conferencistas, y no reflejan recomendaciones o sugerencias del laboratorio patrocinante. Resumen elaborado por el staff médico de Circle Press a partir de su presencia en el congreso. Imagen de tapa: shutterstock.com

sanofi

Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa. Es estrictamente prohibido compartir este material con terceros.

Para más información, comunicarse con el departamento médico. En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 8. Bogotá D.C. Tel.: 621 4400- Fax: 744 4237 infomedica.colombia@sanofi.com DUPIXENT® 300 mg Registro Sanitario INVIMA 2019MBT-0018801 y DUPIXENT® 200 mg Registro Sanitario INVIMA 2019MBT-0019104. En Bolivia, Centro América y Caribe: Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 26, Calle 50 y Av. Aquilino de la Guardia Obarrio- Ciudad de Panamá, República de Panamá Tel.: (507) 382-9500 - infomed.pac@sanofi.com. Sitio web: <http://www.sanofi.com.pa/l/pa/sp/index.jsp>

Para reportes de eventos adversos: En todo Caribe, Centroamérica, Ecuador y Bolivia: drugs.camwi@sanofi.com Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com Ver información de prescripción en el QR adjunto al presente material.



MAT-CO-2404297


EADV 2024

European Academy of Dermatology and Venereology

Sumergiéndose bajo la superficie en dermatitis atópica

El rol de la inflamación de tipo 2

Stephan Weidinger


Ámsterdam - Países Bajos



Análisis y síntesis elaborados por el staff médico de Circle Press a partir de su presencia en el European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2024, realizado en Ámsterdam, Países Bajos

Sumergiéndose bajo la superficie en dermatitis atópica.

El rol de la inflamación de tipo 2

Stephan Weidinger

Universidad Christian-Albrechts, Kiel, Alemania



Actualmente, se reconocen tres tipos principales de cascadas inflamatorias, con firmas específicas y citoquinas diferentes:

- a) la inflamación de tipo 1, dirigida principalmente contra bacterias intracelulares y virus,
- b) la inflamación de tipo 2, dirigida mayormente contra parásitos helmintos, y
- c) la inflamación de tipo 3, dirigida principalmente contra bacterias extracelulares y hongos.

La inflamación de tipo 1 está mediada, sobre todo, por IL-2, IL-12, IL-18, IL-6, IFN γ y TNF- β y es producida por células linfoides innatas de tipo 1, macrófagos y células NK en la respuesta inmune innata y por linfocitos Th1 en la respuesta adaptativa. En la inflamación de tipo 2 actúan, principalmente, IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, IL-33 y linfopietina estromal tímica (TSLP, por su sigla en inglés) y la producen las células linfoides innatas de tipo 2, mastocitos, basófilos y eosinófilos en la

respuesta inmune innata y los linfocitos Th2 en la respuesta adaptativa. Por último, la inflamación de tipo 3 está mediada, principalmente, por IL-6, IL-17, IL-22 e IL-23 y la generan células linfoides innatas de tipo 3 y neutrófilos en la respuesta inmune innata y linfocitos Th17 en la respuesta adaptativa (ver Cuadro 1).¹

La dermatitis atópica (DA) se asocia a una disregulación de la inflamación de tipo 2, con sobreactivación de esta cascada inflamatoria a nivel cutáneo, donde produce una inflamación que lleva a la disfunción de la barrera, disbiosis e infecciones cutáneas y a disregulación neuroinmune, con aparición de prurito. También hay cambios a nivel extracutáneo, donde pueden mediar comorbilidades atópicas (rinitis alérgica, alergias alimentarias, poliposis nasal, asma) y comorbilidades no atópicas (trastornos de salud mental, aumento del riesgo cardiovascular, alteración del metabolismo óseo).²⁻⁴

Existen 3 cascadas inflamatorias principales en el sistema inmune y su disregulación puede llevar a múltiples enfermedades

Cuadro 1

Cascada inflamatoria	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Células inmunes principales	Innata: ILC1, Macrófagos Adaptativa: Th1, NK	Innata: ILC2, Basófilos, Mastocitos, Eosinófilos Adaptativa: Th2, Tfh2	Innata: ILC3, Neutrófilos Adaptativa: Th17
Citoquinas claves	IL-2, IFN- γ , TNF- β , IL-12, IL-18, IL-6	IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-25, TSLP, IL-33	IL-17, IL-6, IL-22, IL-23
Blancos fisiológicos	Virus, Bacterias intracelulares	Parásitos helmintos	Bacterias extracelulares, Hongos
Enfermedades asociadas con disregulación (ejemplos)	<ul style="list-style-type: none"> • Espondilitis anquilosante • Diabetes mellitus • Artritis reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica • Rinitis alérgica • Asma 	<ul style="list-style-type: none"> • Espondilitis anquilosante • Esclerosis múltiple • Psoriasis

ILC: células linfoides innatas, Th: T helper, NK: natural killer, IL: interleuquina, IFN: interferón, TNF: factor de necrosis tumoral, TSLP: linfopietina estromal tímica, Tfh: T helper folicular.

Adaptado de Haddad EB, et al. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:1501-1533.

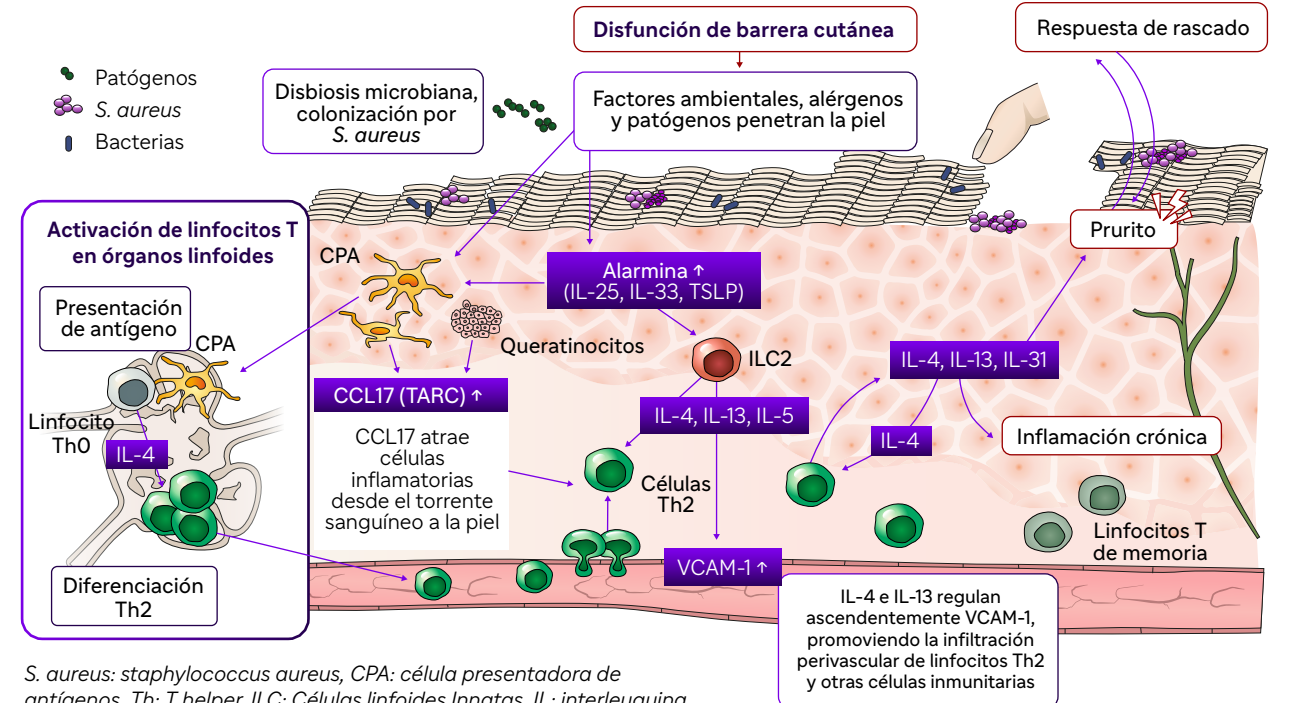
La disfunción de la barrera cutánea es de especial interés, ya que permite la penetración de patógenos y alérgenos que estimulan la liberación de alarminas por los queratinocitos, con aumento de la producción de IL-25, IL-33 y TSLP. Estos compuestos interactúan con células presentadoras de antígeno cutáneas vírgenes, las que, bajo la influencia de la IL-4, se diferencian en linfocitos Th2 específicos, que luego infiltran el tejido cutáneo desde la circulación sistémica y liberan las citoquinas típicas de la respuesta inflamatoria de tipo 2, perpetuando el ciclo inflamatorio y mediando también el prurito. Esto deriva en rascado, con el consiguiente daño a la barrera cutánea que retroalimenta el proceso (ver Cuadro 2).¹ Este ciclo lleva a la formación de células T de memoria, que son responsables de las recurrencias de la DA.

La IL-4 es responsable del aumento de la permeabilidad vascular que se observa en la piel de pacientes con DA debido a la apoptosis de las células endoteliales,

lo que causa la fuga de proteínas plasmáticas hacia el tejido epidérmico. Estas últimas forman cúmulos con *Staphylococcus aureus*, facilitando su supervivencia y aumentando así la colonización cutánea por este patógeno.⁵ Asimismo, la IL-4 participa de la neurosensibilización observada en el proceso de prurito crónico mediante su unión a receptores específicos neuronales y lo hace junto con la IL-13, con la que comparte cierta homología estructural y una cadena común en su receptor específico.⁶ Otros mecanismos relevantes de participación de la IL-4 en la fisiopatología de la DA son la diferenciación de linfocitos vírgenes en linfocitos Th2 y la amplificación de la respuesta inflamatoria de tipo 2, la activación de linfocitos B para la producción de inmunoglobulina E (IgE) y la inhibición del desarrollo de linfocitos T reguladores (Treg).¹ La IL-13 también puede participar de la estimulación de linfocitos B, aunque esta citoquina es 10 veces menos potente que la IL-4 para esta función.

La inflamación de tipo 2 contribuye a la disfunción de barrera epitelial y a los signos y síntomas de la dermatitis atópica

Cuadro 2



S. aureus: staphylococcus aureus, CPA: célula presentadora de antígenos, Th: T helper, ILC: Células linfoides Innatas, IL: interleuquina, CCL: quimiocina, TSLP: linfopietina estromal tímica, VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1.

Adaptado de Haddad EB, et al. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:1501-1533.