

# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

# Barrera epidérmica y nutrición lipídica. La conexión PPAR e inmunopatología inflamatoria como nuevas dianas de tratamiento en dermatitis atópica y psoriasis

V.G. Villarrubia<sup>a,\*</sup>, S. Vidal-Asensi<sup>b</sup>, V. Pérez-Bañasco<sup>c</sup>, J. Cuevas-Santos<sup>d</sup>  
y R. Cisterna-Cáncer<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Departamento de I+D+i, Inmunología, Bioaveda, Jaén, España

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Gómez-Ulla, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Nefrología, Hospital de Jaén, Jaén, España

<sup>d</sup>Servicio de Patología, Hospital de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>e</sup>Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

Recibido el 4 de octubre de 2009; aceptado el 30 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 7 de agosto de 2010

### PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;  
Psoriasis;  
PPAR;  
Barrera epidérmica;  
IL-10/IFN- $\gamma$ ;  
Aceites de oliva

### Resumen

Los autores describen los factores peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) como conectores entre los mecanismos enzimáticos de la barrera epidérmica (BE) y las alteraciones inmuno/inflamatorias que caracterizan a dermatitis atópica (DA) y psoriasis. Igualmente, se describe una nueva conexión entre el metabolismo lipídico y la BE. El análisis de estos hechos permite sugerir que DA y psoriasis, aunque diferentes en su causalidad y clínica, exhiben al menos dos hechos patogénicos comunes, que se manifiestan por defectos en la expresión de PPAR- $\alpha$  y en la producción de IL-10 e IFN- $\gamma$ . La capacidad de una formulación magistral de aceites de oliva (FMAO) para aumentar los niveles séricos de ambas citocinas, y regular el colesterol HDL sérico, en pacientes con alto riesgo inflamatorio/cardiovascular, junto a sus potentes efectos bactericidas y fungicidas, sugiere que estos sean algunos de los mecanismos responsables de los positivos efectos observados con la FMAO (oral y/o tópica) en pacientes con DA y psoriasis.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [villarrubia@bioaveda.com](mailto:villarrubia@bioaveda.com) (V.G. Villarrubia).

**KEYWORDS**

Atopic dermatitis;  
 Psoriasis;  
 Peroxisome  
 proliferator-activated  
 receptors (PPAR);  
 Epidermal barrier;  
 Interleukin-10;  
 Interferon- $\gamma$ ;  
 Olive oils

## Lipid Nutrition and the Epidermal Barrier: The Connection Between Immune-Mediated Inflammatory Diseases and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, a New Therapeutic Target in Psoriasis and Atopic Dermatitis

**Abstract**

The authors describe peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) transcription factors as connectors between the enzymatic mechanisms of the epidermal barrier and the abnormal immune and inflammatory responses that characterize atopic dermatitis and psoriasis. Also described is a new connection between lipid metabolism and the epidermal barrier. A suggestion that emerges is that atopic dermatitis and psoriasis share at least 2 pathogenic mechanisms—namely, deficient expression of PPAR- $\alpha$  and impaired production of interleukin-10 and interferon- $\gamma$ —in spite of differences in causes and manifestations. A standardized olive oil formulation with powerful bactericidal and fungicidal effects also has the ability to increase serum levels of these 2 cytokines and regulate serum levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for inflammatory and cardiovascular disease, suggesting that these may be among the mechanisms responsible for the benefits observed following oral and/or topical administration in patients with atopic dermatitis or psoriasis.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

**Introducción**

En una revisión previa describíamos como las alteraciones de la barrera epidérmica (BE) se debían fundamentalmente a hechos relacionados con las funciones de la filagrina (FLG)<sup>1</sup>. Sin embargo, teniendo en cuenta que las alteraciones genéticas de esta proteína acontecían en solamente 15 a 20% de los casos de dermatitis atópica (DA)<sup>2,3</sup>, sugeríamos que el resto se debían bien a alteraciones genéticas —con pérdida de función— de algunas de las enzimas implicadas en los mecanismos de activación de la misma, o bien a otros epifenómenos que sobrepasaban la actuación de estas enzimas, imponiendo similares alteraciones de la BE<sup>1</sup>. En este escenario enzimático, las denominadas *fatty acid-binding proteins* (FABP, ‘proteínas fijadoras de ácidos grasos’) jugaban un papel crucial, facilitando algunas acciones enzimáticas —en intestino y piel— mediante el transporte de substratos grasos de la dieta hasta las membranas celulares<sup>1</sup> (fig. 1).

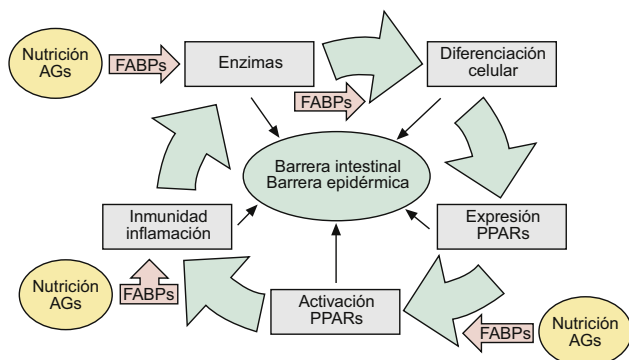
Esta ordenada disposición de actores (pro-FLG y FLG, enzimas LOX [lipoxigenasas], caspasas y matriptasa, etc., junto a las transportadoras FABP), destinada a procurar fenómenos de diferenciación celular en la BE (fig. 1), había sido evolutivamente adquirida<sup>1</sup> con el fin de disponer de los adecuados mecanismos de defensa frente a las agresiones internas y externas, en un órgano tan aparentemente sutil como la piel humana, que contrasta con la simplista rudeza de sus ancestros más lejanos: peces y aves. En esta contemplación evolutiva, la certera definición de ictiosis alcanza un definitivo racional patogénico.

En los mecanismos reguladores de todos estos constituyentes epidérmicos, así como en la patogenia de sus alteraciones, destacaba la presencia —casi omnipresente— de los factores nucleares «peroxisome proliferator-activated receptors» (PPAR), así como de ciertos mecanismos inmunológico/inflamatorios aún no suficientemente comprendidos (fig. 1), que son los que serán analizados aquí.

### Barrera intestinal y barrera epidérmica: nutrición, PPAR y piel

Es hoy evidente que la alimentación puede ejercer efectos beneficiosos o perjudiciales para el organismo, a través de su impacto sobre la expresión de diversos genes del huésped, que se produce vía la activación o supresión de diferentes factores específicos de transcripción<sup>4,5</sup>. El grupo más importante de estos factores lo constituye un conjunto especial de receptores nucleares 1 (RN1), que mediatizan los efectos endógenos de los ácidos grasos (AG) de la alimentación: son los PPAR<sup>6-8</sup>. La regulación de la transcripción por PPAR, requiere de su heterodimerización previa con el receptor X de retinoides (RXR)<sup>6</sup>. Una vez activado por el agonista correspondiente, el heterodimero PPAR/RXR estimula su transcripción a través de su unión a elementos de respuesta del ADN (PPRE) presentes en, y alrededor, del segmento promotor de los genes diana.

Actualmente se conocen tres isotipos de PPAR: alfa, beta/delta y gamma, algunas de cuyas características iremos



**Figura 1** Aspectos nosológicos de los mecanismos comunes implicados en la formación y mantenimiento de las barreras intestinal y epidérmica: la ruta AFEP. Ver texto. AG: ácidos grasos; FABP: «fatty acid-binding proteins»: proteínas fijadoras de AG; PPAR: «peroxisome proliferator-activated receptors».

**Tabla 1** Factores nucleares PPAR- $\alpha$  en intestino y piel: características y funciones. Agonistas lipídicos de la alimentación

Localización y función (refs.)	Agonistas de PPAR- $\alpha$ (refs.)
<p><b>Intestino delgado:</b> Enterocitos diferenciados<sup>8</sup></p> <p>↑ <math>\beta</math>-oxidación AGs<sup>10</sup>; ↓ inflamación intestinal<sup>11</sup> ↓ Absorción de colesterol y ↑ su transferencia a Apo-A1 (HDL)<sup>10</sup></p> <p>↓ Absorción aminoácidos y ↑ motilidad intestinal<sup>10</sup> ↓ los efectos del estrés oxidativo<sup>10</sup> ↓ vía de señalización para IL-17 y EGFR<sup>8</sup></p> <p><b>Piel:</b> Enterocitos diferenciados<sup>14,15</sup> Desarrollo fetal de la piel<sup>15</sup> Maduración barrera epidérmica: diferenciación QT<sup>24-26</sup> Reparación injurias traumáticas cutáneas<sup>15</sup> Disminuye migración de células de melanoma<sup>14</sup> Aumentan la producción de sebo (¿acné?)<sup>21</sup> Disminuido en DA, psoriasis, queratosis actínica y carcinoma escamoso<sup>14,22</sup></p>	<p>Ácidos grasos<sup>10</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MUFA: ácido oleico*,<sup>28</sup></li> <li>• PUFA: ácido linoleico* y AA<sup>24</sup>, EPA y DHA</li> </ul> <p>Derivados de AG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por acciones de 12/15LOX sobre ácido linoleico y AA: LTB4, 5 y 8S-HETEs<sup>1,24,25</sup></li> <li>• De oleico: OEA<sup>30</sup></li> <li>• De saturados (palmitico*): PEA<sup>32</sup></li> </ul>

AA: ácido araquidónico; AG: ácidos grasos; Apo-A1: apolipoproteína A1; DHA: ácido docosahexaenoico; DA: dermatitis atópica; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; EPA: ácido eicosapentaenoico; HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; IL-17: interleucina 17 (proinflamatoria); 12/15 LOX: 12/15 lipoxigenasas; LTB4: leucotrieno B4; MUFA: ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico: componente mayoritario del aceite de oliva); OEA: oleoiletanolamida; PEA: palmitoiletanolamida; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; QT: queratinocitos.

\*Son constituyentes primarios del aceite de oliva (oscilan cualitativa y cuantitativamente de unos aceites a otros).

describiendo; pero dado el interés selectivo de este escrito, solamente analizaremos aquí los PPAR presentes en intestino delgado y piel, con especial referencia al más ubicuo de todos, el PPAR- $\alpha$  (tabla 1).

Hay que destacar ya, que al igual que ocurría con algunas de las enzimas cutáneas y sistémicas analizadas por nosotros<sup>1</sup>, la importancia biológica de los PPAR- $\alpha$  viene determinada por su presencia casi ancestral en los mecanismos que rigen la evolución de las especies, pudiendo ser detectados en segmentos evolutivos anteriores a los animales<sup>9</sup>. En estas especies, los mecanismos de activación por ácido oleico (constituyente fundamental del aceite de oliva [AO], entre otras plantas) son similares a los que ocurren en humanos<sup>9</sup>, lo que da una idea bastante exacta de la importancia de este AG en la nutrición grasa como parcial soporte de la vida filogenética, y sugiere la presencia del olivo, o de otras plantas productoras de AG, en tiempos evolutivos remotos.

## PPAR y barrera intestinal (BI)

Los PPAR- $\alpha$  se expresan mayoritariamente en enterocitos diferenciados del intestino delgado<sup>10</sup>, hallándose por tanto expuestos a altos niveles de agonistas lipídicos procedentes de la alimentación. Estos agonistas son principalmente monoglicéridos y AG (y sus derivados), que provienen de la hidrólisis digestiva de los triglicéridos de la dieta, antes de su entrada a los enterocitos<sup>11</sup>. El papel de los PPAR- $\alpha$  sobre

la expresión de genes que controlan la BI (ocupada del transporte de proteínas y enzimas metabólicas de fase I/II) ha sido descrito recientemente, estudiando las acciones de algunos de los AG más frecuentes en la alimentación. De esta manera, la activación de PPAR- $\alpha$  en los enterocitos diferenciados se traduce por una plétora de actividades<sup>12</sup> (tabla 1). En primer lugar, los PPAR- $\alpha$  participan en regulación del catabolismo de los AG, a través de diversos mecanismos de absorción y su posterior  $\beta$ -oxidación en mitocondrias y peroxisomas, o de su  $\omega$ -oxidación y de la generación de substratos energéticos para la glucogenólisis y el ciclo de Krebs. (Recordemos que la FABP intestinal [FABP-I] es en parte la responsable del transporte de los AG de la alimentación hasta los PPAR<sup>1</sup>). Dado que la  $\beta$ -oxidación de los AG se relaciona con la menor severidad de la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>13</sup>, la activación nutricional de PPAR- $\alpha$  podría ser importante en el tratamiento de esta enfermedad y otras enfermedades con similitud inmuno-inflamatoria, cual es el caso de algunas cutáneas (DA y psoriasis, como se verá). En segundo lugar, la activación de PPAR- $\alpha$  contribuye a la reducción de los efectos del estrés oxidativo (EstrOx), que es llevada a cabo a través de la estimulación de diversos genes implicados en la defensa endógena frente al mismo. Cuenta tenida que el EstrOx se manifiesta por incrementos del daño celular y de fenómenos de apoptosis<sup>14</sup>, y que la activación de PPAR- $\alpha$  por diversos agonistas<sup>12</sup> conlleva también la supresión de genes involucrados en mecanismos de apoptosis (como por ejemplo los de caspasa-3)<sup>10</sup>, se entienden así los positivos

efectos de ciertos AG sobre el mismo. Finalmente, la activación de PPAR- $\alpha$  suprime la expresión del receptor para el factor epidérmico de crecimiento (EGFR) y la vía de señalización para interleucina 17 (IL-17) y para la respuesta inflamatoria<sup>10</sup>, entre otros hechos que tienen especial relevancia para el tema que nos ocupa (tabla 1).

Así pues, todo indica que, al igual que en el aparato digestivo y otros tejidos que expresan PPAR- $\alpha$  (como es el caso de la piel), el fin último de su activación es el de bloquear las células en transición hacia la fase G1-S del ciclo celular, reduciendo su proliferación e incrementando su diferenciación, al tiempo que se regula el metabolismo lipídico y el balance energético celular<sup>8,15</sup>, además de otros fenómenos inflamatorios e inmunes que iremos viendo. Estos datos: a) soportan la sugerencia<sup>1</sup> de que la FABP-I es responsable del transporte de los AG de la dieta a los PPAR- $\alpha$  intestinales; b) dan una idea de la importancia de los AG monoinsaturados (MUFA: oleico) y poliinsaturados (PUFA: linoleico, linolénico, araquidónico) (tabla 1), todos componentes esenciales del AO, en la alimentación y el mantenimiento biológico sistémico de los vertebrados.

### PPAR y barrera epidérmica

La presencia de factores nucleares PPAR en la piel es hoy un hecho indiscutible, en donde realizan —al igual que en el aparato digestivo— sus acciones reguladoras sobre los fenómenos de proliferación (inhibición) y diferenciación (activación) celular, así como sobre el control negativo de las respuestas inflamatorias<sup>16</sup>. Cambia, por tanto, la diana celular, que pasa de ser un enterocito a un queratinocito (QT); pero, en cualquier caso, se trata de células ya diferenciadas por algunos de los procesos enzimáticos descritos en otra parte<sup>1</sup> (fig. 1). La similitud de los comportamientos fisiológico y patogénico entre las BI y BE es, como veremos, un potente argumento para sostener que la alimentación repercute de manera obsesiva sobre la estructura y funcionalidad de la piel, explicándonos así parte de los hechos terapéuticos ya descritos<sup>1</sup>, más los que describiremos aquí.

Los tres isotipos de PPAR se expresan en condiciones fisiológicas tanto en la piel murina como humana, estando el PPAR- $\alpha$  implicado<sup>17</sup> en funciones relacionadas con el desarrollo cutáneo fetal, la maduración de la BE y la actividad de los sebocitos (tabla 1). El PPAR- $\beta/\delta$  regula la diferenciación de estas últimas células, promueve el crecimiento del folículo piloso y exhibe efectos prodiferenciadores en QT, tanto en condiciones fisiológicas como inflamatorias. Además, ambos factores se consideran esenciales en la reparación tras diversas injurias de la piel<sup>17</sup>. Por el contrario, algunos autores sugieren que el papel directo del PPAR- $\gamma$  sobre los QT parece ser poco importante (ver más adelante), si bien participa en la diferenciación de las glándulas sebáceas<sup>17</sup>. (Para una información más exhaustiva sobre fenómenos de regulación cutánea, otros que los debidos a PPAR, consultar ref. 18).

Aunque estos son sus aparentes papeles fisiológicos, el estudio progresivo de los PPAR en diversas enfermedades cutáneas está poniendo de manifiesto el papel específico de cada uno de ellos, ampliando sus hasta ahora descritas funciones biológicas. De esta manera, la expresión de

PPAR- $\alpha$  se halla disminuida en fenómenos hiperproliferativos como psoriasis, así como en pacientes con DA, queratosis actínica y carcinoma escamoso de la piel, entre otros procesos (tabla 1); en tanto que, en los dos últimos, la expresión de PPAR- $\beta/\delta$  se halla aumentada<sup>16</sup>. Estos datos son consistentes con la reciente función adscrita al factor PPAR- $\beta/\delta$ , en la que se describe que su activación por ceramidas provoca la sobreexpresión del transportador de membrana celular ABCA12 («ATP binding cassette transporter, family 12»), que facilita el depósito de glucosilceramidas en los corpúsculos lamelares de los QT, contribuyendo así en la formación de la BE<sup>19</sup>. La importancia de este hecho es comprensible cuando se tiene en cuenta la desorganización lipídica existente en la DA, que se caracteriza por disminución en los niveles de algunas ceramidas<sup>20</sup> y de AG (cual sería el caso del oleico)<sup>21</sup> que permiten la pérdida de lípidos y agua característica de esta enfermedad<sup>22</sup>.

En la misma dirección, han sido algunos nuevos tratamientos los que han puesto en evidencia el papel crucial de los factores PPAR en la patogenia de diversas enfermedades de la piel. De este modo, todos los PPAR —cuando activados por sus agonistas específicos o por pan-agonistas— aumentan la producción de sebo tanto *in vitro* como *in vivo* en humanos<sup>23</sup>, lo que advierte de precaución para su uso en casos de acné (tabla 1). La expresión de PPAR- $\alpha$  se halla disminuida en modelos experimentales y en pacientes con DA<sup>24</sup>; y así, la aplicación tópica de un agonista específico de este receptor reduce la inflamación inducida experimentalmente por antígenos. Curiosamente, la administración oral de un agonista de PPAR- $\gamma$ , reduce también la sintomatología clínica en DA en humanos<sup>25</sup>, lo que también le implica en la patogenia de la enfermedad. De hecho, parece que los efectos reguladores de los PPAR- $\gamma$  sobre la inflamación contribuyen también a mantener la homeostasis de la BE<sup>25</sup>. En el mismo sentido otros autores sí describen la capacidad de los PPAR- $\gamma$  para provocar la diferenciación de QT<sup>26-28</sup>, aunque sin la intensidad que lo hacen los PPAR- $\alpha$  activados por los endógenos 8S-HETE derivados de las acciones de la 12/15 LOX sobre los ácidos araquidónico y linoleico<sup>1,26,27</sup> (tabla 1), ambos contenidos en el AO. Como se puede deducir, estos fenómenos vuelven a poner en evidencia la existencia de la ruta fisiológica AG → Enzimas (LOX) → PPAR, ya descrita por nosotros<sup>1</sup> (fig. 1).

Finalmente se ha visto: a) que la activación de PPAR- $\alpha$  es también beneficiosa en modelos de dermatitis irritativa y alérgica de contacto<sup>29</sup>, que en ocasiones coexisten con DA o muestran hechos inmunopatogénicos parecidos; b) que la alimentación grasa en lactantes procura la expresión de FABP y PPAR- $\alpha$ <sup>1,30</sup>, lo que da una idea bastante exacta de lo que significa la lactancia materna en la prevención de enfermedades, incluidas las de la piel<sup>31</sup>, y c) que la alimentación grasa estimula la movilización duodeno-yeyunal de mediadores lipídicos que controlan la suadencia. Entre ellos destaca la oleoiletanolamida (OEA) y otras etanolamidas de ácidos grasos (FAE), pero no las de AG saturados (palmitoiletanolamida, p.e: PEA)<sup>32,33</sup>. Curiosamente, la OEA —un derivado natural del ácido oleico— se comporta como un potente agonista específico de factores PPAR- $\alpha$  del intestino delgado<sup>34</sup>, mientras que la PEA —un derivado natural del ácido palmítico (saturado)— funciona en la piel como un potente agente endógeno antiinflamatorio y antialérgico, vía la activación de PPAR- $\alpha$ <sup>35</sup>. Dado que la

activación de PPAR- $\alpha$  por ácido oleico se acompaña también de incrementos de la motilidad intestinal<sup>12</sup>, estas observaciones experimentales se corresponden con los positivos efectos clínicos sobre el estreñimiento, observados por nosotros en pacientes con enfermedad renal crónica<sup>36</sup> y ancianos<sup>37</sup> mediante el uso de una formulación magistral de aceites de oliva (FMAO), que son refrendados por los potentes hechos inmunológicos, reguladores del colesterol HDL y microbicidas que se verán al final. Pero, en cualquier caso, estas observaciones contribuyen a completar la existencia de una ruta fisiológica Alimentación  $\rightarrow$  AG  $\rightarrow$  FABP  $\rightarrow$  Enzimas (LOX)  $\rightarrow$  PPAR («ruta AFEP» en la fig. 1), que se halla presente tanto en la BI como en la BE, proporcionando así un sustrato científico a las relaciones entre alimentación y piel.

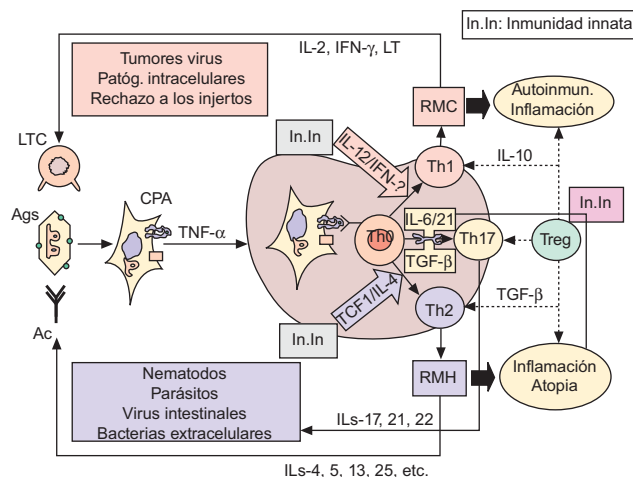
En resumen, los positivos efectos de la alimentación sobre la piel —alardeados para multitud de compuestos<sup>38</sup>, y algunos racionalmente descritos para determinados AO<sup>39-41</sup>—, pueden hoy ser científicamente comprendidos a la vista de las acciones desplegadas por los AG, y otros nutrientes, sobre la ruta AFEP (tabla 1 y fig. 1). No cabe duda, sin embargo, que el análisis crítico de todos los modelos PPAR hasta ahora descritos demuestra la existencia de muchas lagunas. Así, sabemos que los PPAR no son absolutamente indispensables para la completa maduración y renovación epidérmica, y que otros mecanismos deben coexistir con ellos (si bien no son motivos de este escrito<sup>18</sup>), justificando así los procesos enzimáticos descritos por nosotros<sup>1</sup>. Pero, en cualquier caso, parece ya establecido que los PPAR aceleran la diferenciación de los QT, así como la recuperación de la BE tras diversas agresiones exógenas o endógenas<sup>17,42</sup>, como son los casos de DA y psoriasis, participando además en el control de algunos de los mecanismos inmunológico/inflamatorios que veremos a continuación.

Finalmente, no cabe hoy tampoco duda que muchos compuestos, artificialmente contenidos en la alimentación, pueden intervenir desfavorablemente en la ruta AFEP; y así, el carácter lipofílico de muchos pesticidas<sup>43,44</sup> —utilizados como productos fitosanitarios—, les hace participar en algunos de los mecanismos citados, fundamentalmente en la activación de PPAR<sup>45</sup> y/o caspasas proapoptóticas<sup>46</sup> y/o receptores estrogénicos en células de cáncer de mama y ovario<sup>47</sup>, promoviendo situaciones potencialmente responsables de severos trastornos endocrínicos<sup>48,49</sup> y de la piel<sup>50-59</sup>. Además, la mayoría de estos productos se comportan como potentes agentes proinflamatorios<sup>43,46</sup>, lo que ya sugiere su posible interferencia con muchos de los mecanismos inmunológicos que vamos a describir aquí en DA y psoriasis.

## Inmunopatogenia de la barrera epidérmica

### Sobre fisiología del sistema inmunológico. Apuntes de fisiopatología y su modulación

La polarización de las respuestas inmunológicas (RI) hacia respuestas de mediación celular (mediadas por linfocitos T helper1: Th1) o hacia respuestas de mediación humoral (coordinadas por linfocitos Th2), es hoy un hecho fuera de toda duda<sup>60-63</sup>, a las que se ha venido a sumar recientemente un tercer tipo de RI, de carácter proinflamatorio, denominada



**Figura 2** Las respuestas inmunológicas y sus implicaciones patogénicas. Ver texto. Ac: anticuerpos; Ag: antígenos; CPA: células presentadoras de Ag; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; IL: interleucinas; In.In: inmunidad innata; LT: linfotóxica; LTC: linfocitos T citotóxicos (CD8+); RMC: respuesta de mediación celular; RMH: respuesta de mediación humoral; TCF1: factor 1 de células T; TGF- $\beta$ : factor beta transformador del crecimiento; Th: linfocitos T «helper»; TNF- $\alpha$ : factor alfa de necrosis tumoral; Treg: células T reguladoras. Las flechas discontinuas indican supresión.

Th17<sup>64</sup>. Desde el punto de vista funcional (fig. 2), está ya establecido que las células presentadoras de antígenos (CPA; fundamentalmente células dendríticas [CD]) captan los antígenos (Ag), los procesan y emigran —por la acción de TNF- $\alpha$ , entre otros factores quimiotácticos— a las zonas linfáticas subsidiarias de la zona agredida (generalmente, ganglios linfáticos), con el fin de presentar los Ag a los linfocitos TCD4+ naive o Th0<sup>60-63</sup>. Una vez activadas por el Ag —en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II) y de ciertas moléculas de coestimulación (fig. 2)— las células Th0 pueden adquirir al menos cuatro fenotipos diferentes: tres de ellos son efectores (Th1, Th2 y Th17), y el cuarto constituye un compartimento regulador que comprende a diferentes subpoblaciones linfocitarias, en las que destacan las células T reguladoras (Treg)<sup>63,65-67</sup>, que fueron inicialmente descritas por algunos de nosotros en un modelo tumoral experimental<sup>68</sup>.

Entre las numerosas moléculas que influyen en esta diferenciación, las citocinas producidas por las CPA, o por otras células auxiliares presentes en lo que en su día denominamos entorno de la presentación antigénica (EPA), coordinado por mecanismos de inmunidad innata<sup>61,67,69-71</sup>, son definitivas a la hora de explicar tanto la proliferación como la restricción hacia un subtipo celular en especial<sup>60-76</sup>. De esta manera (fig. 2): interleucina 12 (IL-12) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) polarizan la RI hacia Th1; el factor 1 de células T (TCF1) y la interleucina 4 (IL-4) promueven el desarrollo hacia Th2; y la interleucina 6 (IL-6) y el factor beta transformador del crecimiento (TGF- $\beta$ ), en ausencia de citocinas Th1 y Th2, inducen la desviación hacia el fenotipo Th17. Igualmente (fig. 2), parece que la interleucina 21 (IL-21) puede sustituir las acciones de IL-6 para lograr la diferenciación y amplificación de Th17, que serían finalmente

estabilizadas por las acciones de la interleucina 23 (IL-23)<sup>67,77</sup>. En estas actividades, por tanto, la presencia en el EPA de mecanismos de inmunidad innata (fig. 2) mediados por macrófagos inflamatorios productores de IL-12 o IL-6 y TNF- $\alpha$ , y por diversos tipos de células NK productoras de IFN- $\gamma$  o IL-21, juegan un papel crucial en los mecanismos de polarización de las RI<sup>61,67-71,75-77</sup>.

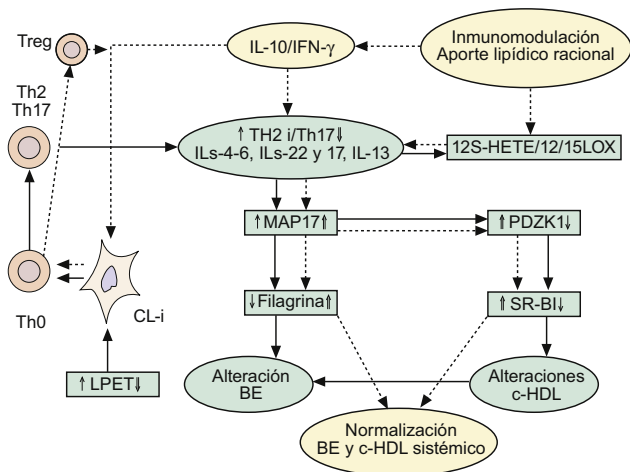
Aunque la mayoría de las células inflamatorias que conforman el EPA son macrófagos, algunos de nosotros ya describimos el papel de los mastocitos en la patogenia del asma atópico<sup>70</sup>, así como su presencia en el cataclismo inmunológico cutáneo que acontece tras la irradiación por radiación UV<sup>78-80</sup> o en la infección por virus del papiloma humano (VPH)<sup>80</sup>. Más recientemente se ha visto que estas células juegan un preciso papel inmunológico, a través de la anulación de los mecanismos supresores de células Treg. Así, los mastocitos altamente productores de IL-6, en ausencia de citocinas Th1 o Th2, conducen a células Treg y linfocitos T efectoras hacia células Th17 productoras de IL-17<sup>81</sup>, potenciando así la inflamación. Paradójicamente, los mastocitos pueden promover también la activación de células Treg, provocando un cuadro de tolerancia<sup>82</sup>, lo que da una idea de la importancia reguladora de estas células, y la complejidad inmunológica a la que nos enfrentamos.

Esta regulación de la diferenciación por citocinas de los tres tipos celulares, es mediada por factores respectivos de transcripción denominados T-bet<sup>83</sup>, GATA-3<sup>84</sup> y ROR $\gamma$ t<sup>85</sup>, siendo el factor FOXP3 el definitorio de células Treg<sup>86</sup>. En relación a este último, que es naturalmente inducido durante la diferenciación tímica de las células Tregs<sup>67</sup>, o en la periferia en presencia de TGF- $\beta$  y ácido retinoico (AR)<sup>87</sup>, se sabe que la IL-6 es capaz de inhibirlo, determinando así la polarización definitiva hacia Th17. Ello sugiere que el balance endógeno entre las funciones de FOXP3 y ROR $\gamma$ t es el determinante del tipo de RI generada<sup>86</sup>, constituyéndose de esta manera en dianas especiales para el estudio terapéutico de diferentes inmunomoduladores. Tal sucede con el AR, que se comporta como inductor natural de FOXP3 e inhibidor de los receptores para IL-6 e IL-23, inhibiendo así la respuesta Th17 inflamatoria a través de mecanismos de supresión mediados por células Treg<sup>88</sup>.

Una vez activadas, ya es sabido que las células Th1 producen IFN- $\gamma$  y linfoxina (LT) que, junto a la interleucina 2 (IL-2), son las responsables de la puesta en marcha de RI de mediación celular, cuyas acciones defensivas quedan resumidas en la figura 2. Las células Th2 segregan IL-4, IL-5, IL-13 e IL-25, entre otras interleucinas, que son esenciales para la generación apropiada de anticuerpos (Ac), dirigidos a realizar las funciones efectoras descritas en la figura 2. Finalmente, las células Th17 producen IL-17 e IL-21 e IL-22, estando su misión fisiológica encaminada a la destrucción de bacterias extracelulares<sup>67,77</sup> o, en conspiración con Th1, a la dudosa resistencia frente a algunos tumores<sup>67,89</sup>. Como también se muestra en la figura 2, el descarrilamiento de una cualquiera de las RI conduce a cuadros de autoinmunidad e inflamación Th1<sup>60,61,67,69</sup>, a fenómenos de atopía e inflamatorios Th2<sup>60,61,67,70</sup> —incluidos el envejecimiento intrínseco<sup>69,71</sup> y el daño cutáneo por UV<sup>79,80</sup> o por VPH<sup>80</sup>—, o a redundantes mecanismos de autoinmunidad, atopía e inflamación Th17<sup>63-67,77</sup>.

Hay que resaltar que existen todavía muchas lagunas en la comprensión absoluta de las RI en condiciones fisiológicas, siendo muchas de ellas desveladas por el estudio patogénico de algunas enfermedades o, al azar, por nuevos tratamientos. Así lo hemos visto ahora para el AR, y lo vimos para algunas glitazonas antidiabéticas y ciertos AG en el manejo de afecciones cutáneas como la DA y psoriasis<sup>1</sup>. Como ejemplo de esta dificultad, baste decir que en situaciones fisiológicas, al contrario que ocurre con las Th1 y Th2, es difícil encontrar gran número de células Th17, —no así en condiciones inflamatorias—, lo que dificulta su estudio<sup>67</sup>. Por todo ello, resulta difícil admitir que el bloqueo o la estimulación de tal o tal célula y/o citocina pudiera manifestarse por resultados terapéuticos evidentes; más aun si se tiene en cuenta que la mayor parte de nuestro conocimiento sobre estos mecanismos procede de experiencias en ratones, que en algunos aspectos difieren de los exhibidos en humanos<sup>90</sup>, lo que implica que muchos modelos murinos de DA no son válidos para su extrapolación a la realidad humana. Afortunadamente, el modelo canino de DA, con su expresión génica<sup>91</sup> y patológica<sup>92</sup> similar a la humana, nos ha permitido ciertos éxitos terapéuticos con nuestra FMAO (datos no mostrados) y a otros autores mediante el uso de inmunoterapia específica<sup>93</sup> en estos animales. En segundo lugar, es claro que algunos factores reguladores juegan a dos o más bandas, como sucede con el TGF- $\beta$  en el caso de las células Treg y las Th17<sup>66,67</sup>, por poner otro ejemplo añadido de aparente caos biológico. Es por ello, que el diseño terapéutico de delante atrás; es decir, ver primero los resultados y luego preguntarse más profundamente por qué, sigue siendo científicamente fundamental, y más en el tema de la nutrición que aquí nos ocupa, en el que la posibilidad de efectos secundarios severos se halla naturalmente minimizada.

En cualquier caso, la situación expuesta —válida desde el punto de vista nosológico— es simplista (fig. 2) en cuanto que son multitud los mecanismos que regulan las RI, incluidas las suficientemente conocidas moléculas clásicas de coestimulación CD28, CD80 y 86, los receptores Toll de la inmunidad innata, etc. Pero para el interés de este trabajo, solo destacamos la actuación de los denominados ligandos Notch, que son receptores de membrana que, además de regular las RI<sup>94,95</sup>, juegan un papel preponderante en las tomas de decisión sobre el destino final de muchas líneas celulares, incluidas las de la piel<sup>96</sup>. En este sentido, las señales Notch, junto a factores de transcripción como los PPAR- $\alpha$  descritos anteriormente, controlan la diferenciación de células epidérmicas<sup>18</sup>; y así, la depleción específica de Notch en los QT interfiere con la diferenciación fisiológica epidérmica, provocando severos defectos de la BE<sup>97,98</sup>, además de cuadros neonato-letales linfoproliferativos de células B, que son debidos a la sobreproducción y expresión sistémica de linfoyotina del estroma tímico (LPET) por parte de los QT incapaces de diferenciarse<sup>97</sup>. La LPET, frecuentemente utilizada como biomarcador/centinela de los defectos de la BE, es una citocina del tipo interleucina 7 (IL-7), que se halla también implicada en la patogenia del asma y de la DA<sup>98-101</sup>, y que se mantiene mientras que los defectos de la BE persisten<sup>97</sup>. (Ver más adelante, y fig. 3). Dado que la LPET puede activar CD<sup>102</sup> y linfocitos T<sup>103,104</sup>, se ha especulado que los niveles elevados de la misma pudieran sensibilizar a estas células para un subsiguiente estímulo



**Figura 3** Implicaciones de la respuesta inmune Th2 en las alteraciones de la barrera epidérmica, y en el mantenimiento del circuito inflamatorio Th2/Th17 y supresión de la vía antiinflamatoria mediada por células Treg-IL-10. Repercusiones sobre el metabolismo lipídico. Ver texto. BE: barrera epidérmica; c-HDL: colesterol asociado a proteínas de alta densidad CL-i: células epidérmicas de Langerhans pro-inflamatorias; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; IL: interleucinas; LPET: linfopoyetina del estroma tímico; MAP17: proteína asociada a la membrana celular; PDZK1: gen que se localiza en la misma región del cromosoma 1q21 relacionada con la DA; Th: linfocitos T «helper»; Treg: células T reguladoras.

alérgico en el pulmón<sup>105,106</sup>. Es importante destacar que la LPET también se halla elevada en las lesiones de psoriasis<sup>107</sup>, sin que exista evidencia que ligue a esta enfermedad con predisposición al asma. Este fenómeno puede ser explicado porque, al contrario que en la DA, la dominancia inmunológica en psoriasis corresponde a linfocitos Th1 que no responden a LPET<sup>107</sup>.

### Inmunopatogenia de la BE y aproximaciones de tratamiento

En este complejo contexto inmunológico, la DA se caracteriza (tabla 2) por la presencia dominante del circuito Th2 y, en menor intensidad, de Th17<sup>2,3,108-113</sup>. La preponderancia Th2 (aumentos de IL-4 y 13 y disminuciones de IFN- $\gamma$ ) es manifiesta incluso en la piel no afectada del paciente con DA. Estas alteraciones son más pronunciadas en la lesión<sup>108</sup>, en donde se acompañan de la presencia de IL-5, IL-11 (profibrótica) y de reducciones severas en la expresión de IL-12<sup>108</sup>. Datos recientes, sin embargo, postulan que la evolución de la DA hacia la cronicidad eczematososa se caracteriza por la desviación progresiva hacia Th1<sup>2,113</sup>, coexistiendo frecuentemente ambas formas de expresión celular (tabla 2), sin que hasta el momento se conozcan las causas de este desvarío inmune hacia un fenotipo similar al psoriático.

Aunque son numerosas las alteraciones inmunológicas descritas tanto en DA como en psoriasis, datos recientes permiten establecer que (tabla 2): 1.º) la vía Th17-IL-23 se expresa con gran intensidad en psoriasis, y más débilmente o incluso ausente durante la fase aguda de la AD<sup>114</sup>, lo que

explicaría la incidencia de infecciones recidivantes por bacteria extracelulares en la DA<sup>110</sup>; 2.º) cuando se analizan diferentes subpoblaciones de células T en sangre periférica, no se encuentran diferencias entre DA y psoriasis<sup>115</sup>, aunque en la piel de DA se observa menor expresión genómica de IL-17, IL-23 e IFN $\gamma$ <sup>110</sup>; 3.º) el fenotipo celular en la piel psoriática es, por tanto, Th1/Th17, en tanto que el de la DA crónica es fundamentalmente de tipo Th2, junto a débil expresión de Th1/Th17<sup>114</sup>; 4.º) existen mayores subpoblaciones de células (CD4+ y CD8+) productoras de IL-22 en la piel de pacientes con DA crónica que en psoriasis, y que, además, el número de CD8+IL-22+ correlaciona directamente con la severidad de la AD<sup>114</sup>; si bien esta aparentemente nueva población T22+ deberá ser investigada más profundamente; 5.º) las cifras de Th17 en sangre correlacionan con la severidad de la DA<sup>111</sup>; 6.º) el infiltrado papilar dérmico por células T17+ en DA es mayor durante la fase aguda que la crónica<sup>111</sup>, y 7.º) que la estimulación de los QT por IL-17 da lugar a la producción de factor hematopoyético granulocito/monocítico (CSF-GM), IL-1 y 8, TNF- $\alpha$  y otros factores inflamatorios y de adhesión celular<sup>111</sup>, ya clásicamente descritos en pacientes con DA<sup>108,115</sup>. Otras características se resumen en la tabla 2.

En lo que concierne al papel iniciador de las CPA, recordemos que en condiciones fisiológicas la piel contiene al menos tres poblaciones de CD: células epidérmicas de Langerhans (CL), CD de origen mielóide/monocítica (mCD) y CD de origen plasmocitoide (pCD), a las que se une en casos de DA y psoriasis un cuarto subtipo denominado células dendríticas epidérmicas inflamatorias (IDEC), de carácter típicamente proinflamatorio<sup>116-118</sup>. Funcionalmente, parece que las mCD en DA expresan al menos dos fenotipos en sangre y piel que portan el receptor epsilon de alta afinidad para IgE (Fc $\epsilon$ RI), lo que ya podría contribuir a explicar la naturaleza bifásica (aguda y crónica) de la enfermedad (tabla 2): unas son las CL-Fc $\epsilon$ Rlhigh presentes en los momentos iniciales de la DA, y otras las IDEC, que también expresan el Fc $\epsilon$ Rlhigh y se hallan en la fase crónica<sup>116</sup>. Por el contrario, las CD de origen plasmocitoide (pCD) —que también portan el Fc $\epsilon$ Rlhigh, y son cruciales en los mecanismos de defensa antiviral mediados por IgE—, se hallan casi ausentes en las lesiones de los pacientes con DA<sup>116</sup>. Por ello se piensa que la DA se caracteriza en sus fases iniciales por la actuación de CL, en tanto que las IDEC participan en la cronicidad de la enfermedad, ya que se detectan tanto en la epidermis como en la dermis de los sujetos afectados<sup>117,118</sup> (tabla 2). Este escenario celular: 1.º) permite distinguir a la DA de la psoriasis<sup>110,118</sup>, de la que se piensa que la iniciación patogénica es debida a células pCD, en tanto que la perpetuación es mantenida por IDEC de origen mielóide, aunque con diferentes marcadores que, en un EPA adecuado (fig. 2), conducen a distinta polarización inmunológica (Th1) que en DA (Th2)<sup>118</sup>; 2.º) se caracteriza, ya desde el inicio de la DA, por la casi ausencia de pCD epidérmicas<sup>116</sup>, que contrasta con su preponderancia en psoriasis (tabla 2), y 3.º) es, desde nuestro punto de vista, similar al que acontece en la cavidad peritoneal bajo la influencia de la 12/15 lipoxigenasa (12/15 LOX)<sup>119</sup>, lo que además permite establecer una conexión entre las alteraciones enzimáticas descritas y los trastornos inmuno-inflamatorios en las BI y BE<sup>1</sup> (fig. 1). En este modelo (más asequible al estudio que el procurado por la

**Tabla 2** Características inmunológicas en dermatitis atópica (DA) y psoriasis

Característica	Dermatitis atópica		Psoriasis
	Fase aguda	Fase crónica	
<b>Predominio RI</b>	Th2 ↑↑ Th17-IL-23 ↓ Tregs-IL-10	Th2/Th1 ↑ Th17-IL-23 ↓ Tregs-IL-10	Th1 ↑↑↑ Th17-IL-23 ↓ Tregs-IL-10
<b>CPA:</b>			
CL (mCD)	+++	+	↑↑↑
pCD	- <sup>116</sup> o + <sup>107</sup>	- <sup>116</sup> o + <sup>107</sup>	+++ (inicio)
IDEC*	+	+++	+++ (mantenimiento)
<b>Perfil citocinas:</b>	↑ IL-4/5/13 y TNF-α ↓ IL-10 e IL-12/IFN-γ	↑ IL-4/5/13 y TNF-α ↑ IL-12/IFN-γ, CSF-GM, IL-11	
↓ IL-10	↓ IL-10 y ↑ IFN-γ (115)		
<b>Otros marcadores:</b>			
PPAR-α	↓ <sup>24</sup>	↓ <sup>24</sup>	↓
12/15 LOX**	n.d	n.d	n.d
Ceramidas	↓	↓	↓
AGs (oleico)	↓	↓	↓
LPET	↑	↑↑↑ (local y sistémica)	↑↑↑ (sistémica)
FLG	normal a ↓↓↓**	↓↓↓	¿? <sup>a</sup>

Ver texto y, para otros marcadores ya clásicos, consultar ref. 115. +/↑↓: intensidad de la presencia; \*\*\*Sugerimos que en las formas muy iniciales de DA extrínseca, la filagrina (FLG) estaría poco afectada. AG: ácidos grasos; CL: células epidérmicas de Langerhans; CPA: células presentadoras de antígenos; IDEC: células dendríticas epidérmicas inflamatorias; LOX: lipoxigenasa; LPET: linfopoyetina del estroma tímico; mCD: células dendríticas de estirpe mieloide; pCD: células dendríticas de estirpe mieloide; PPAR: «peroxisome proliferator-activated receptors»; RI: respuesta inmunológica.

\*Las IDEC se hallan en epidermis y dermis, si bien las de psoriasis se caracterizan por diferentes marcadores y funcionalidad que las de DA (117).

\*\*Debiera determinarse en humanos y perros con DA.

<sup>a</sup>No existe aún un patrón genético que determine alteraciones de la FLG.

complejidad celular de la piel), en donde el 95% de los macrófagos (Ma) expresan esta enzima (Ma CD11b 12/15 LOX+) y el 5% restante no (Ma CD11b 12/15 LOX-), los preponderantes MaLOX+ producen la citocina antiinflamatoria IL-10 (IL-10), manteniendo así un estado de tolerancia inmuno/inflamatoria, en tanto que los MaLOX- son CD netamente proinflamatorias. En ratones deficientes en 12/15 LOX, ya describimos<sup>1</sup> que se producían serias alteraciones de la FLG, que se acompañaban de severos trastornos del metabolismo lipídico por ausencia de activación de PPAR. Además, estos animales muestran profundos trastornos en el tráfico y diferenciación de los Ma peritoneales, que se comportan como proinflamatorios tanto en condiciones basales como tras la estimulación con *Estafilococo epidermidis*<sup>119</sup>. De esta manera, estos Ma generan más cantidades IL-1, IL-3, IL-17 y TGF-β1 y menos de IL-12 y de quimiocinas migratorias. En resumen, las deficiencias genéticas en 12/15 LOX, o funcionales por ausencia de sus substratos adecuados (AG)<sup>1</sup>, podrían ser las responsables de los fenómenos que acontecen en las formas de DA intrínseca (DA-I). Pero además, tampoco se puede descartar su participación en formas de DA extrínseca (DA-E), ya que se ha visto muy recientemente que una lectina (Ym1/2) dependiente de IL-13 se expresa abundantemente en condiciones alérgicas, y que su bloqueo provoca disminución en la producción de IL-5 (responsable de la eosinofilia en todas las formas de DA) e IL-13<sup>120</sup>. Aun más, la producción de Ym1/2 en respuesta a

IL-13 promueve la producción de citocinas Th2 e inflamación alérgica vía la inhibición de 12S-HETE por 12/15 LOX<sup>120</sup>. Ello explicaría por qué el suministro sistémico o tópico de algunos AG pudiera ser efectivo en el tratamiento de estas formas de DA-I (fig. 3). De hecho, tanto nuestros propios datos mediante el uso sistémico y tópico de una FMAO en humanos y perros<sup>1,40,41</sup>, como mediante el uso tópico de otras formas lipídicas por otros autores<sup>121-123</sup>, así lo sugiere (tabla 3). Además, esta secuencia de acontecimientos explicaría racionalmente<sup>1</sup> las causas que conducen a las alteraciones de la BE en ausencia de mutaciones de la FLG<sup>121,123</sup>, así como la indefensión de los pacientes con DA frente a la infección cutánea por *S. aureus*<sup>124</sup>.

Volviendo al tema de la complejidad inmunológica (mostrado en la fig. 2 y tabla 2) y las nuevas apuestas terapéuticas, hay que destacar que aunque se ha supuesto que la IL-10, por tratarse de una citocina pro-Th2, se hallaba implicada negativamente en los mecanismos patogénicos de la DA, existen hoy suficientes ejemplos que demuestran su crucial participación antiinflamatoria en DA: 1.º) las células Treg productoras de IL-10 suprimen las respuestas Th2 a alérgenos<sup>125</sup> y las inducidas por LPET sobre células mDC que, como ya vimos<sup>1</sup>, se caracterizaban por un fenotipo Th2 proinflamatorio dominado por la alta producción de TNF-α y baja de IL-10, en modelos de asma y DA<sup>126</sup>. De hecho, las CD activadas por LPET inducen en linfocitos Th0 la producción de IL-4, IL-5, IL-13 y TNF-α, pero no la de IFN-γ ni



**Tabla 3** Comparación entre tratamientos clásicos y nuevas aproximaciones terapéuticas en dermatitis atópica y psoriasis

Productos	Efectos sobre		Otros efectos		
	Composición BE	Mecanismos inmunológicos	Antimicrobianos	c-HDL	Secundarios
<b>Clásicos</b>					
Corticoides	No	Sí (supresores)	No	No	Sí
ITCs	No	Sí (supresores)	No	No	Sí
<b>Nuevos</b>					
Ceramidas	Sí	No	¿?	No	No
FMAO	Sí	Sí (reguladores)*	Sí**	Sí*	No

BE: barrera epidérmica; c-HDL: colesterol HDL; FMAO: formulación magistral de aceites de oliva orgánicos virgen extra; ITC: inhibidores tópicos de la calcineurina.

\*Mediante su ingestión oral.

\*\*En la forma tópica *in vitro*. En tanto que los efectos de los corticoides son bien conocidos, aquellos de ceramidas e ITC pueden ser consultados en las refs. 145–147. Ver texto para la FMAO. Los efectos clínicos de la FMAO deberán ser testificados en más ensayos controlados.

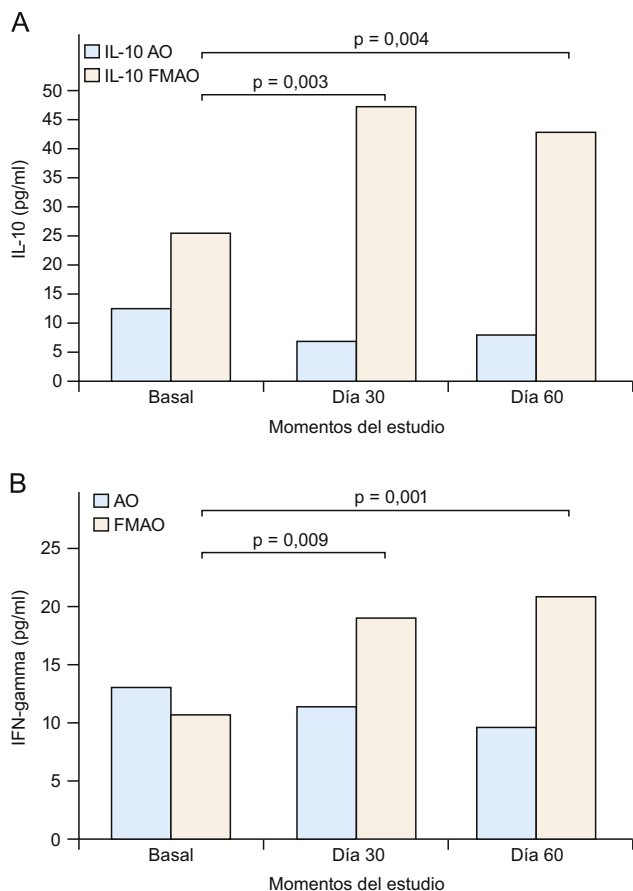
IL-10<sup>127,128</sup>, siendo la respuesta de las CL similar a las de las CD sanguíneas<sup>128,129</sup>. 2.º) Estos mismos efectos son observados durante el tratamiento experimental con inmunomoduladores como la imidazoquinolina<sup>130</sup> y el bacilo de Calmette-Guérin (BCG)<sup>131</sup>, en los que la supresión de la respuesta Th2 inflamatoria por IL-10 se acompaña también de elevaciones en la producción de IFN- $\gamma$ . (Recordemos que clásicamente se ha considerado que la IL-10 suprime las respuestas Th1 y, por ende la producción de IFN- $\gamma$ , entre otros efectos inmunodepresores<sup>132</sup>). 3.º) En un modelo de depleción de receptores FcR, la ausencia o atenuación de sintomatología DA se correlaciona con los incrementos de IL-10 y células Treg (FOXP3) en la piel de los animales<sup>133</sup>. 4.º) En el modelo canino de DA citado<sup>91</sup>, la mejoría clínica por inmunoterapia alérgeno-específica se correlaciona con incrementos en los niveles de IL-10 sérica y en los porcentajes de células Treg circulantes<sup>93</sup>. 5.º) En un estudio piloto en humanos, el parcial éxito clínico de la inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica se relacionó con incrementos en las cifras de IL-10 y disminuciones de la IgE específica<sup>134</sup>. 6.º) El uso de cistatina (un inhibidor de proteasas naturalmente presente en helmintos) inhibe las respuestas inflamatoria y alérgica en un modelo experimental, vía la producción de IL-10, explicando así la menor incidencia de procesos alérgicos en sujetos con parasitación por gusanos<sup>135</sup>. 7.º) la transferencia del gen de IL-10 suprime la eosinofilia y la hiperreactividad aérea en un modelo murino, vía la supresión de las funciones de las CPA, pero sin alterar la respuesta inmune sistémica<sup>136</sup>. Finalmente, la reducción en los niveles de IFN- $\gamma$  en sangre periférica se asocia a mayor riesgo de DA durante los primeros dos años de la vida<sup>137</sup> y a mayor colonización por estafilococo dorado en niños con DA<sup>138</sup>.

Así pues, todo indica que tanto IL-10 como IFN- $\gamma$  se constituyen en dianas especiales para el tratamiento de la DA (fig. 3) y posiblemente psoriasis. Este racional, junto al ya descrito sobre los defectos PPAR, fue utilizado por nosotros en nuestro estudio con la FMAO en pacientes con DA o psoriasis<sup>1,40,41</sup>. De hecho, como se comunica aquí por primera vez, la FMAO se comporta como un potente inductor de IL-10 e IFN- $\gamma$  (figs. 4A y B) en un modelo humano

altamente inflamatorio, de elevado riesgo cardiovascular e infeccioso, con frecuentes alteraciones cutáneas (xerosis, prurito e infecciones) y con serios trastornos de la señalización PPAR<sup>139</sup>, como es el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica<sup>36,140</sup>. De acuerdo a los trabajos que sugieren tratamientos «de fuera adentro» en DA<sup>121,122</sup>, nosotros sugerimos que la administración oral de la FMAO (tratamiento «de dentro afuera») sería capaz de normalizar las alteraciones sistémicas inflamatorias de la DA, vía la producción de IL-10 e IFN- $\gamma$  por células Treg (fig. 3), en tanto que su aplicación tópica pudiese resolver el adecuado aporte lipídico a la BE, además de inducir un proceso de inmunoregulación local (tabla 3). Por otra parte, la potente actividad microbicida exhibida *in vitro* por la FMAO frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*, supondría un argumento adicional para su uso en ambas enfermedades<sup>124</sup> (tabla 3).

Es importante destacar, que en tanto que la mayoría de los inductores de IL-10 no suelen provocar efectos secundarios, hay que tener especial precaución con el uso de esta citocina. Así, aunque la IL-10 recombinante mostró efectos clínicos prometedores en el tratamiento de la psoriasis<sup>141,142</sup>, estudios a largo plazo de los mismos autores demostraron la presencia de claros efectos indeseados<sup>143,144</sup>. En el mismo sentido fármaco-toxicológico, hay que resaltar los posibles efectos secundarios derivados del uso crónico de inhibidores tópicos de calcineurina<sup>145–147</sup>, que podrían ser mitigados mediante el uso de la FMAO o de otros compuestos de naturaleza lipídica<sup>121,122,145</sup>, que definitivamente no exhiben estos efectos indeseables (tabla 3).

Dado que las formas clásicas de DA (intrínseca: I y extrínseca: E) terminan por exhibir trastornos de la FLG, y teniendo en cuenta la baja prevalencia de DA-I (15–20% de los casos), similar a la producida por defectos de funcionalidad del gen que controla la FLG<sup>2,3</sup>, la pregunta que surge es: ¿Cómo repercute la RI en estas alteraciones de la FLG? Desde nuestro punto de vista, pensamos que la DA-I sería la forma en la que los defectos primarios de la BE jugarían un papel iniciador esencial, en tanto que la DA-E obedecería a alteraciones inmunológicas, por sensibilización alérgica y producción de IgE, que repercutirían posteriormente en las



**Figura 4** A) La administración de una formulación magistral de aceites de oliva (FMAO) aumenta los niveles séricos de interleucina 10 (IL-10) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en pacientes con enfermedad renal crónica. Aceite de oliva convencional. Los pacientes tomaron AO o FMAO durante 30 días. Se estableció un periodo de seguimiento sin FMAO de 30 días (día 60), si bien todos los pacientes siguieron tomando su AO habitual. B) Clasificación funcional de la dermatitis atópica (DA). CL: células epidérmicas de Langerhans; FABP: «fatty acid-binding proteins» ('proteínas fijadoras de ácidos grasos'); IFN- $\gamma$ : interferón gamma; LOX: lipoxigenasas; PPAR: «peroxisome proliferator-activated receptors»; Th: linfocitos T «helper».

alteraciones de la BE. De hecho: 1.<sup>o</sup>) había ya datos<sup>115,148</sup> que involucraban a IL-4 en la represión de la síntesis de ceramidas inducidas por IFN- $\gamma$ ; 2.<sup>o</sup>) resultados más recientes refuerzan esta situación, proponiendo (fig. 3) que las respuestas Th2 pueden inhibir la expresión de FLG a través del aumento de la expresión de MAP17 por IL-4, IL-6, IL-17 o IL-22 en QT<sup>149</sup>. La MAP17 es una proteína no glicosilada asociada a la membrana celular, que aumenta el comportamiento maligno de células tumorales carcinomatosas a través del incremento de especies reactivas del oxígeno (EROx), siendo esta acción realizada por su dominio molecular que fija a PDZ<sup>150</sup>. Curiosamente, el gen PDZK1 se localiza en la misma región del cromosoma 1q21 que se halla relacionado con la DA, y que regula la expresión de proteínas de la envoltura córnea como FLG, loricrina e involucrina<sup>149</sup>. Por todo ello, es posible establecer que las respuestas Th2 provocan la disminución de la expresión de

FLG vía el aumento de la expresión de MAP17 en los QT (fig. 3). De manera interesante, la sobreexpresión de MAP17 se traduce por deficiencias en el gen PDZK1, que se trasladan, a su vez, en defectos de la expresión hepática del receptor para HDL (SR-BI), con la consiguiente expresión de un fenotipo proaterogénico<sup>151</sup> (fig. 3). Este hecho tiene especial importancia aquí, ya que el tratamiento oral con la FMAO normaliza los niveles de HDL (tabla 3) en pacientes con alto riesgo inflamatorio y de enfermedad cardiovascular<sup>36,37</sup>; y, como ya dijimos<sup>1</sup>, parece que la sensibilización alérgica cutánea se halla inversamente relacionada con las cifras séricas de colesterol HDL<sup>152,153</sup>. De igual manera, los pacientes adultos con psoriasis tienen un riesgo elevado de infarto de miocardio, asociado a descensos plasmáticos del colesterol HDL<sup>154,155</sup>.

## Conclusiones

Aunque diferentes en su causalidad y manifestaciones clínicas, DA y psoriasis exhiben algunos mecanismos patogénicos comunes. Entre ellos destacan las alteraciones lipídicas de la BE, la deficiencia en la expresión de receptores PPAR- $\alpha$  y los defectos en la producción endógena de IL-10 e IFN- $\gamma$ . Estos hechos pueden ser terapéuticamente aprovechados por determinados AG que, actuando como substratos de enzimas FABP y LOX, ejercen sus acciones reguladoras sobre la expresión y activación de PPAR y, por ende, sobre determinados brazos reguladores del sistema inmunológico (células Treg). Una alimentación adecuada en grasas (o su aplicación tópica) podría suponer un importante avance en el control de enfermedades inflamatorias intestinales y cutáneas; no en vano, la piel es un reflejo de nuestra nutrición.

## Conflicto de intereses

Vicente G. Villarrubia es Director General de la empresa Bioaveda s.l. de I+D+i, propietaria de la formulación magistral de aceite de oliva referida en este trabajo. Los Dres. SVA, VPB y RCC son socios de dicha empresa. Este trabajo ha sido financiado en parte por la Agencia Invercaria de Capital/Riesgo, de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía.

## Agradecimientos

A los Dres. Pedro Jaén Olasolo (Servicio de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid) y Luís A. Costa (Servicio de Oncología, Centro Gallego de Buenos Aires), por la revisión de este trabajo. A los Farmacéuticos José Miguel Llácer Gallach y Álvaro Llácer Pérez (Martos, Jaén) por su inestimable ayuda en la elaboración de las composiciones FMAO para uso tópico.

## Bibliografía

- Villarrubia VG, Vidal Asensi S, Llácer JM, Llácer A, Iglesias A, Pérez Bañasco V, et al. Barrera epidérmica y nutrición lipídica: personalizando la dermatitis atópica. I. Enzimas reguladoras y proteínas fijadoras de ácidos grasos (FABP) en la conexión PPAR e inmunológica. 2010. [consultado 9-3-2010].

- Disponible en: <http://www.bioaveda.com/barrera%20epidermica.pdf>.
- Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol.* 2009;102:135–226.
  - Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit T(H)17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigens. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:485–93.
  - Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet.* 2003;4:315–22.
  - Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2006;86:465–514.
  - Germain P, Staels B, Dacquet C, Spedding M, Laudet V. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58:685–704.
  - Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:317–40.
  - Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev.* 1999;20:649–88.
  - Phelps C, Gburcik V, Suslova E, Dudek P, Forafonov F, Bot N, et al. Fungi and animals may share a common ancestor to nuclear receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:7077–81.
  - Bünger M, van den Bosch HM, van der Meijde J, Kersten S, Hooiveld GJEJ, Müller M. Genome-wide analysis of PPARalpha activation in murine small intestine. *Physiol Genomics.* 2007;30:192–204.
  - Phan CT, Tso P. Intestinal lipid absorption and transport. *Front Biosci.* 2001;6:D299–319.
  - de Vogel-van des Bosch HM, Bünger M, de Groot PJ, Bosch-Vermeulen H, Hooiveld GJEJ, Müller M. PPARalpha-mediated effects of dietary lipids on intestinal barrier gene expression. *BMC Genomics.* 2008;9:231.
  - Roediger WE, Nance S. Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation. *Br J Exp Pathol.* 1986;67:773–82.
  - Lee HC, Wei YH. Mitochondrial role in life and death of the cell. *J Biomed Sci.* 2000;7:2–15.
  - Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart JC, Staels B. PPAR: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:7–18.
  - Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and the human skin: importance of PPAR in skin physiology and dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:15–31.
  - Michalik L, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in skin health, repair and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1771:991–8.
  - Fuchs E, Horsley V. More than one way to skin.... *Genes Dev.* 2008;22:976–85.
  - Jiang YJ, Uchida Y, Lu B, Kim P, Mao C, Akiyama M, et al. Ceramide stimulates ABCA 12 expression via peroxisome proliferator-activated receptor delta in human keratinocytes. *J Biol Chem.* 2009;284:18942–52.
  - Pilgram GSK, Vissers DCJ, van der Meulen H, Pavel S, Lavrijsen SPM, Bouwstra JA, et al. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol.* 2001;117:710–7.
  - Rawlings AV. Trends in stratum corneum research and the management of dry skin conditions. *Int J Cosmet Sci.* 2003;25:63–95.
  - Sator PG, Schmidt JB, Hönigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:352–8.
  - Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2002–9.
  - Staumont-Sallé D, Abboud G, Brénuçon C, Kanda A, Roumier T, Lavogiez C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates skin inflammation and humoral response in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:962–8.
  - Behshad R, Cooper KD, Korman NJ. A retrospective case series review of the peroxisome proliferator-activated receptor ligand rosiglitazone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2008;144:84–8.
  - Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP, Stimmel JB, Leesnitzer LM, Yang P, et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated keratinocyte differentiation by lipoxigenase inhibitors. *Biochem J.* 2002;366:901–10.
  - Muga SJ, Thuillier P, Pavone A, Rundhaug JE, Boeglin WE, Jisaka M, et al. 8S-lipoxygenase products activate peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  and induce differentiation in murine keratinocytes. *Cell Growth Differ.* 2000;11:447–54.
  - Westergaard M, Henningsen J, Svendsen ML, Johansen C, Jensen UB, Schroder HD, et al. Modulation of keratinocyte gene expression and differentiation by PPAR-selective ligands and tetradecylthioacetic acid. *J Invest Dermatol.* 2001;116:702–12.
  - Sheu MY, Fowler AJ, Kao J, Schmuth M, Schoojans K, Auwerx J, et al. Topical peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$  activators reduce inflammation in irritant and allergic contact dermatitis models. *J Invest Dermatol.* 2002;118:94–101.
  - Mochizuki K, Mochizuki H, Kawai H, Ogura Y, Shimada M, Takase S, et al. Possible role of fatty acids in milk as the regulator of the expression of cytosolic binding proteins for fatty acids and vitamin A through PPAR in developing rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007;53:515–21.
  - Villarrubia VG, Moreno Koch MC, Costa LA. El fenotipo inmunoneonatal. III. Impacto de la lactancia materna sobre la salud. *An Cient Centro Gallego Buenos Aires* 2007; 1:33-48; y en: Villarrubia VG. Impacto de la leche materna sobre la salud. Influencia del aceite de oliva virgen extra. 2006. [consultado 15-8-2009]. Disponible en: <http://www.bioaveda.com/foro/lechematerna.pdf>.
  - Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Gómez R, Escuredo L, Nava F, Fu J, et al. An anorexia lipid mediator regulated by feeding. *Nature.* 2001;414:209–12.
  - Fu J, Astarita G, Gaetani S, Kim J, Cravatt BJ, Mackie K, et al. Food intake regulates oleoylethanolamide formation and degradation in the proximal small intestine. *J Biol Chem.* 2007;282:1518–28.
  - Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, Rodríguez de Fonseca F, et al. Oleoylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. *Nature.* 2003;425:90–3.
  - Lo Verme J, Fu J, Astarita G, La Rana G, Russo R, Calignano A, et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol.* 2005;67:15–9.
  - Pérez-Bañasco V, Gil-Cunquero JM, Borrego-Utiel F, Gassó M, Segura-Torres P, Warleta F, et al. Estudio preliminar sobre eficacia y tolerancia de un “coupage” de aceite de oliva en pacientes con enfermedad renal crónica. Evaluación del estado de nutrición. *Nefrología.* 2007;27:472–81.
  - Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Albacete E, Borrego F, Pérez-Bañasco V. Efectos de un aceite de oliva sobre el colesterol y el estreñimiento en personas de edad avanzada sanos y con enfermedad renal crónica. *Med Antiejeje.* 2007;11:29–38.

38. Boelsma E, Hendricks HFJ, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:853–64.
39. Purba MB, Kouris-Blazos A, Wattanapenpaiboon N, Lukito W, Rothenberg EM, Steen BC, et al. Skin wrinkling: can food make a difference? *J Am Coll Nutr*. 2001;20:71–80.
40. Villarrubia VG, Llácer Pérez A, Bayón J. Piel y lípidos: dermatitis atópica y aceites de oliva. *Más Dermatol*. 2009;7:16–9.
41. Vidal-Asensi S, Pérez-Bañasco V, Cisterna-Cáncer R, Villarrubia VG. A blend of extra virgin olive oils ameliorates atopic dermatitis and psoriasis. A pilot study. XVIII Congress EADV, Berlin 2009, 7-11oct; p. 114.
42. Schmuth M, Jiang YJ, Dubrac S, Elias PM, Feingold KR. Thematic Review Series: Skin Lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J Lipid Res*. 2008;49:499–509.
43. Hennig B, Oesterling E, Toborek M. Environmental toxicity, nutrition, and gene interactions in the development of atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:162–9.
44. Cabras P, Caboni P, Cabras M, Angioni A, Russo M. Rotenone residues on olives and in olive oil. *J Agric Food Chem*. 2002;50:2576–80.
45. Hennig B, Reiterer G, Majkova Z, Oesterling E, Meerarani P, Toborek M. Modification of environmental toxicity by nutrients: implications in atherosclerosis. *Cardiovasc Toxicol*. 2005;5:153–60.
46. Benachour N, Séralini G-E. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chem Res Toxicol*. 2009;22:97–105.
47. Albanito L, Lappano R, Madeo A, Chimento A, Prossnitz ER, Cappello AR, et al. G-protein-coupled receptor 30 and estrogen receptor- $\alpha$  are involved in the proliferative effects induced by atrazine in ovarian cancer cells. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1648–55.
48. Darbre PD. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:121–43.
49. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prings GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30:293–342.
50. Brand RM, Pike J, Wilson RM, Charron AR. Sunscreens containing physical UV blockers can increase transdermal absorption of pesticides. *Toxicol Ind Health*. 2003;19:9–16.
51. Gu X, Wang T, Collins DM, Kasichayanula S, Burczynski FJ. In vitro evaluation of concurrent use of commercially available insect repellent and sunscreen preparations. *Br J Dermatol*. 2005;152:1263–7.
52. Cattani M, Krzysztof C, Edwards J, Pisaniello D. Potential dermal and inhalation exposure to chlorpyrifos in Australian pesticide workers. *Ann Occup Hyg*. 2001;45:299–308.
53. Brand RM, Mueller C. Transdermal penetration of atrazine, alachlor, and trifluralin: effect of formulation. *Toxicol Sci*. 2002;68:18–23.
54. Ostrea Jr EM, Villanueva-Uy E, Bielawski DM, Posecion Jr NC, Corrion ML, Jin Y, et al. Maternal hair- an appropriate matrix for detecting maternal exposure to pesticides during pregnancy. *Environ Res*. 2006;101:312–22.
55. Penagos HG. Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int J Occup Environ Health*. 2002;8:14–8.
56. Penagos H, Ruedert C, Partanen T, Wesseling C. Pesticide patch test series for the assessment of allergic contact dermatitis among banana plantation workers in Panama. *Dermatitis*. 2004;15:137–45.
57. Wohl Y, Goldberg I, Shirazi I, Brenner S. Chlorpyrifos exacerbating pemphigus vulgaris: a preliminary report and suggested in vitro immunologic evaluation model. *Skinmed*. 2006;5:111–3.
58. Pont AR, Charron AR, Brand RM. Active ingredients in sunscreens act as topical penetration enhancers for the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;195:348–54.
59. Mizoi M, Takabayashi F, Nakano M, An Y, Sagesaka Y, Kato K, et al. The role of trivalent dimethylated arsenic in dimethylarsinic acid-promoted skin and lung tumorigenesis in mice: tumor-promoting action through the induction of oxidative stress. *Toxicol Lett*. 2005;158:87–94.
60. Villarrubia VG, Sánchez L, Álvarez-Mon M. Las nuevas vacunas y la respuesta inmunológica. La memoria inmunológica. I. Respuesta humoral frente a respuesta celular. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:146–54.
61. Villarrubia VGG, Calvo C, Sada G. Las nuevas vacunas y la respuesta inmunológica. II. El entorno de la presentación antigénica. Adyuvantes como inductores de linfocitos T-inductores de respuestas de mediación celular. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:185–96.
62. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383:787–93.
63. O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med*. 2004;10:801–5.
64. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin-17 producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6:1123–32.
65. Reinhardt RL, Kang SJ, Liang HE, Locksley RM. T helper cell effector fates-who, how and where? *Curr Opin Immunol*. 2006;18:271–7.
66. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: and effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006;24:677–88.
67. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2007;148:32–46.
68. García Villarrubia V, Moreno Koch MC. Cellular immunity in an experimental ascites tumor: tumor immunostimulation by splenic lymphocytic cells. *Rev Esp Oncol*. 1981;28:169–94.
69. Villarrubia VG, Moreno Koch MC, G Calvo C, González S, Alvarez-Mon M. The immunosenescent phenotype in mice and humans can be defined by alterations in the natural immunity. Reversal by immunomodulation with oral AM3. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1997;19:53–74.
70. Villarrubia VG, González P, García Calvo C, de las Heras M. Patogenia inmunológica/inflamatoria del asma: El predominio Th2 y su relación con los mecanismos de desvío inmunológico durante las épocas fetal y neonatal. Implicaciones terapéuticas. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999;27:213–31.
71. Villarrubia VG, Navarro SR. Inmunopatogenia del envejecimiento: el deterioro de la inmunidad innata y su repercusión sobre la inmunidad específica. Restauración por AM3. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2000;35:30–42.
72. O'Shea IJ, Paul WE. Regulation of T(H)1 differentiation-controlling the controllers. *Nat Immunol*. 2002;3:506–8.
73. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:933–44.
74. Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, Guo L, Paul WE. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res*. 2006;16:3–10.
75. Agnello D, Lankford CS, Bream J, Morinobu A, Gadina M, O'Shea JJ, et al. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insights. *J Clin Immunol*. 2003;23:147–61.

76. Yu Q, Sharma A, Oh SY, Moon HG, Hossain MZ, Salay TM, et al. T cell factor 1 initiates the T helper type fate by inducing the transcription factor GATA-3 and repressing interferon-gamma. *Nat Immunol.* 2009;10:992–9.
77. Betelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: The third member of the effector T cell Trilogy. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:652–7.
78. González S, Alcaráz MV, Cuevas J, Pérez M, Jaén P, Alvarez-Mon M, et al. An extract of the fern *Polypodium leucotomos* modulates Th1/Th2 cytokines balance in vitro and appears to exhibit ant-angiogenic activities in vivo: pathogenic relationships and therapeutic implications. *Anticancer Res.* 2000;20:1567–76.
79. Villarrubia VG, González S, Cuevas J. Alteraciones inmunológicas provocadas por la radiación ultravioleta. Su relación patogénica con el fotoenvejecimiento y la aparición de cáncer de piel. *Piel.* 1996;11:462–70.
80. Villarrubia VG, Tarazona R, Solana R, González S. Virus del papiloma humano y radiación ultravioleta: unas amistades peligrosas para la piel (II). Inmunopatogenia del cáncer cutáneo no melanoma. El papel iniciador y promotor de la radiación ultravioleta. Infiltrado inflamatorio y escape tumoral. *Piel.* 2001;16:494–505.
81. Piconese S, Gri G, Musio S, Gorzanelli A, Frossi B, Pedotti R, et al. Mast cells counteract regulatory T cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17 cell differentiation. *Blood.* 2009;114:2639–48.
82. Lu LF, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MV, Pino-Lagos K, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature.* 2006;442:997–1002.
83. Glimcher LH. Trawling for treasure: tales of T-bet. *Nat Immunol.* 2007;8:448–50.
84. Farrar JD, Ouyang W, Lohning M, Assenmacher M, Raddruch A, Kanagawa O, et al. An instructive component in T helper type 2 (Th2) development mediated by GATA-3. *J Exp Med.* 2001;193:643–50.
85. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell.* 2006;126:1121–33.
86. Ziegler SF, Buckner JH. FOXP3 and the regulation of Treg/Th17 differentiation. *Microbes Infect.* 2009;11:594–8.
87. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, et al. Reciprocal Th17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science.* 2007;317:256–60.
88. Xiao S, Jin H, Korn T, Liu SM, Oukka M, Lim B, et al. Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta-driven Smad3 signalling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. *J Immunol.* 2008;181:2277–84.
89. Yamamoto M, Kamigaki T, Yamashita K, Hori Y, Hasegawa H, Kuroda D, et al. Enhancement of anti-tumor immunity by high levels of dendritic cell fusion hybrids and regulatory T cell depletion in pancreatic cancer. *Oncol Rep.* 2009;22:337–43.
90. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. Human Th17 cells: are they different from murine Th17 cells? *Eur J Immunol.* 2009;39:637–40.
91. Wood SH, Clements DN, Ollier WE, Nuttal T, McEwan NA, Carter SD. Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *J Dermatol Sci.* 2009;55:27–33.
92. Marsella R, Girolomoni G. Canine models of atopic dermatitis: a useful tool with untapped potential. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2351–7.
93. Keppel KE, Campbell KL, Zuckerman FA, Greely EA, Schaeffer DJ, Husmann RJ. Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;123:337–44.
94. Osborne BA, Minter LM. Notch signalling during peripheral T-cell activation and differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:64–75.
95. Ong C-T, Sedy JR, Murphy KM, Kopan R. Notch and presenilin regulate cellular expansion and cytokine secretion but cannot instruct Th1/Th2 fate acquisition. *PLoS ONE.* 2008;3:e2823.
96. Bray SJ. Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nat Rev Mol Cell Bio.* 2006;7:678–89.
97. Demehri S, Liu Z, Lee J, Lin MH, Crosby SD, Roberts CJ, et al. Notch-deficient skin induces a lethal systemic B-lymphoproliferative disorder by secreting TSLP, a sentinel for epidermal integrity. *PLoS Biol.* 2008;6:e123.
98. Blanpain C, Lowry WE, Passoli HA, Fuchs E. Canonical notch signalling functions as a commitment switch in the epidermal lineage. *Genes Dev.* 2006;20:3022–35.
99. Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Keane-Myers A, Leonard WJ. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J Exp Med.* 2005;202:829–39.
100. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med.* 2006;203:269–73.
101. Huston DP, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: a potential therapeutic target for allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6:372–6.
102. Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang YH, Malefyt Rde W, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:193–219.
103. Rochman Y, Leonard WJ. The role of thymic stromal lymphopoietin in CD8+ T cell homeostasis. *J Immunol.* 2008;181:7699–705.
104. Rochman I, Watanabe N, Arima K, Liu YJ, Leonard WJ. Cutting edge: direct action of thymic stromal lymphopoietin on activated human CD4+ T cells. *J Immunol.* 2007;178:6720–4.
105. Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, Kopan R. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol.* 2009;7:e1000067.
106. Zhang Z, Hener P, Frossard N, Kato S, Metzger D, Li M, et al. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:1536–41.
107. Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, Whynot J, Novitskaya I, Cardinale I, et al. Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1210–7.
108. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004;113:651–7.
109. van Beelen AJ, Teunissen MB, Kapsenberg ML, de Jong EC. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:374–81.
110. Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, Zaba LC, Cardinale I, Nograles KE, et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol.* 2008;181:7420–7.
111. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2625–30.
112. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of Th17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1004–11.
113. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. A role for Th17 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis? *J Invest Dermatol.* 2008;128:2569–71.

114. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing T(H)17T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1244-5.e2.
115. Pastore S, Mascia F, Girolomoni G. The contribution of keratinocytes to the pathogenesis of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2006;16:125-31.
116. Novak N, Peng W, Yu C. Network of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:97-104.
117. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129:302-8.
118. Johnson-Huang LM, McNutt NS, Krueger JG, Lowes MA. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol.* 2009;29:247-56.
119. Dioszeghi V, Rosas M, Maskrey BH, Colmont C, Topley N, Chaitidis P, et al. 12/15-Lipoxygenase regulates the inflammatory response to bacterial products in vivo. *J Immunol.* 2008;181:6514-24.
120. Cai Y, Kumar RK, Zhou J, Foster PS, Webb DC. Ym1/2 promotes Th2 cytokine expression by inhibiting 12/15(S)-lipoxygenase: identification of a novel pathway for regulating allergic inflammation. *J Immunol.* 2009;182:5393-9.
121. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1067-70.
122. Elias PM. Barrier repair trumps immunology in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2008;5:e33-8.
123. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:252-62.
124. Villarrubia VG, Vidal-Asensi S, Borrego-Utiel F, Gil-Cunquero JM, Pérez-Bañasco V, Cisterna-Cáncer R. Una formulación estandarizada de aceites de oliva virgen extra orgánicos exhibe potentes efectos antimicrobianos *in vitro*, Implicaciones en Dermatología. *Rev Esp Quimioter.* 2010. (sometido a publicación).
125. Elkord E. Role of regulatory T cells in allergy: implications for therapeutic strategy. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2006;5:211-7.
126. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligands pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:238-44.
127. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3:673-80.
128. Esnault S, Rosenthal LA, Wang D-S, Malter JS. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) as a bridge between infection and atopy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008;1:325-30.
129. Ebner S, Nguyen VA, Forstner M, Wang YH, Wolfram D, Liu YJ, et al. Thymic stromal lymphopoietin converts human epidermal Langerhans cells into antigen-presenting cells that induce proallergic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:982-90.
130. Torii Y, Ito T, Amakawa R, Sugimoto H, Amuro H, Tanijiri T, et al. Imidazoquinoline acts as immune adjuvant for functional alteration of thymic stroma lymphopoietin-mediated allergic T cell response. *J Immunol.* 2008;181:5340-9.
131. Yokoi T, Amakawa R, Tanijiri T, Sugimoto H, Torii Y, Amuro H, et al. *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin suppresses inflammatory Th2 responses by inducing functional alteration of TSLP-activated dendritic cells. *Int Immunol.* 2008;20:1321-9.
132. D'Andrea A, Aste-Amegaza M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon  $\gamma$  production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med.* 1993;178:1041-8.
133. Abboud G, Staumont-Sallé D, Kanda A, Rounier T, Deruytter N, Lavogiez C, et al. Fc(epsilon)RI and FcgammaRIII/CD16 differentially regulate atopic dermatitis in mice. *J Immunol.* 2009;182:6517-26.
134. Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1277-85.
135. Schnoeller C, Rausch S, Pillai S, Avagyan A, Wittig BM, Loddenkemper C, et al. A helminth immunomodulator reduces allergic and inflammatory responses by induction of IL-10-producing macrophages. *J Immunol.* 2008;180:4265-72.
136. Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, Komagata Y, Nagatani K, Tanaka R, et al. In vivo IL-10 gene delivery suppresses airway eosinophilia and hyperreactivity by down-regulating APC functions and migration without impairing the antigen-specific systemic immune response in a mouse model of allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2005;174:6955-66.
137. Herberth G, Heinrich J, Röder S, Figi A, Weiss M, Diez U, et al. Reduced IFN-gamma- and enhanced IL-4 producing CD4 cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 yr of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1Pt1):5-13.
138. Machura E, Mazur B, Golemić E, Pindel M, Halkiewicz F. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis children is associated with decreased IFN-gamma production by peripheral blood CD4+ and CD8+ T cells. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:37-45.
139. Guan YF, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR): Novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:14-30.
140. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Pérez Bañasco V. Trombosis del acceso vascular en pacientes hemodializados. *Racional para el uso del aceite de oliva.* *Nefrología.* 2007;27:122-33.
141. Asadullah K, Friederich M, Hanneken S, Rohrbach C, Audring H, Vergopoulos A, et al. Effects of systemic interleukin-10 therapy on psoriatic skin lesions: histologic, immunohistologic, and molecular biology findings. *J Invest Dermatol.* 2001;116:721-7.
142. Friederich M, Döcke WD, Klein A, Phillips S, Volk HD, Sterry W, et al. Immunomodulation by interleukin-10 therapy decreases the incidence of relapse and prolongs the relapse-free interval in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2002;118:672-7.
143. Asadullah K, Döcke WD, Sabat RV, Volk HD, Sterry W. The treatment of psoriasis with IL-10: rationale and review of the first clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9:95-102.
144. Döcke WD, Asadullah K, Belbe G, Ebeling M, Höflich C, Friederich M, et al. Comprehensive biomarker monitoring in cytokine therapy: heterogeneous, time-dependent, and persisting immune effects of interleukin-10 application in psoriasis. *J Leukoc Biol.* 2009;85:582-93.
145. Elias PM. An appropriate response to the black-box warning: corrective, barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Clin Med Dermatol.* 2009;2:1-3.
146. Kim M, Jung M, Hong SP, Jeon H, Kim MJ, Cho MY, et al. Topical calcineurin inhibitors compromise stratum corneum integrity, epidermal permeability and antimicrobial barrier function. *Exp Dermatol.* 2009 [PMID: 19703225].
147. Suh L, Coffin S, Leckerman KH, Gelfand JM, Honig PJ, Yan AC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:528-34.
148. Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and

- cutaneous permeability barrier functions induced by TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005;124:786–92.
149. Noh M, Yeo H, Ko J, Kim HK, Lee CH. MAP17 is associated with the T-helper cell cytokine-induced down-regulation of filaggrin transcription in human keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2010;19:355–62.
150. Guijarro MV, Leal JF, Blanco-Aparicio C, Alonso S, Fominaya J, Leonart M, et al. MAP17 enhances the malignant behavior of tumor cells ROS increase. *Carcinogenesis.* 2007;28:2096–104.
151. Silver DL, Wang N, Vogel S. Identification of small PDZK1-associated protein. DD96/MAP17, as a regulator of PDZK1 and plasma high density lipoprotein levels. *J Biol Chem.* 2003;278:28528–32.
152. McKeever TM, Lewis SA, Smith H, Burney P, Britton J, Cassano PA. Serum nutrient markers and skin prick testing using data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1398–402.
153. Ouyang F, Kumar R, Pongracic J, Story RE, Liu X, Wang B, et al. Adiposity, serum lipid levels, and allergic sensitization in Chinese men and women. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:940–8.
154. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735–41.
155. Dreiher J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:561–5.