

Investigación básica/traslacional en DA

Salvador Arias-Santiago
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Facultad de Medicina. Universidad de Granada



IV EDICIÓN

INMUNOTERAPIA
EN DERMATOLOGÍA

- ✓ Función barrera y modelos de DA in vitro
- ✓ Homeostasis cutánea: utilidad en la práctica clínica
- ✓ Biomarcadores en DA
- ✓ Terapias avanzadas en DA



IV EDICIÓN

INMUNOTERAPIA
EN DERMATOLOGÍA

- ✓ **Función barrera y modelos de DA in vitro**
- ✓ Homeostasis cutánea: utilidad en la práctica clínica
- ✓ Biomarcadores en DA
- ✓ Terapias avanzadas en DA



IV EDICIÓN

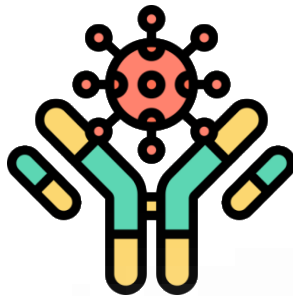
**INMUNOTERAPIA
EN DERMATOLOGÍA**

Etiopatogenia

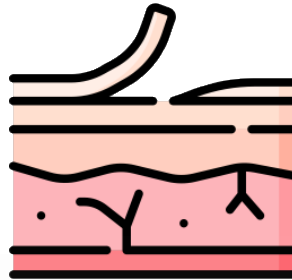
Predisposición genética



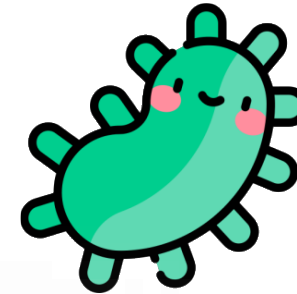
Sistema inmune



**FUNCIÓN
BARRERA**



Microbiota



Amplia heterogeneidad de los fenotipos clínicos de la enfermedad



Componentes de la barrera epidérmica



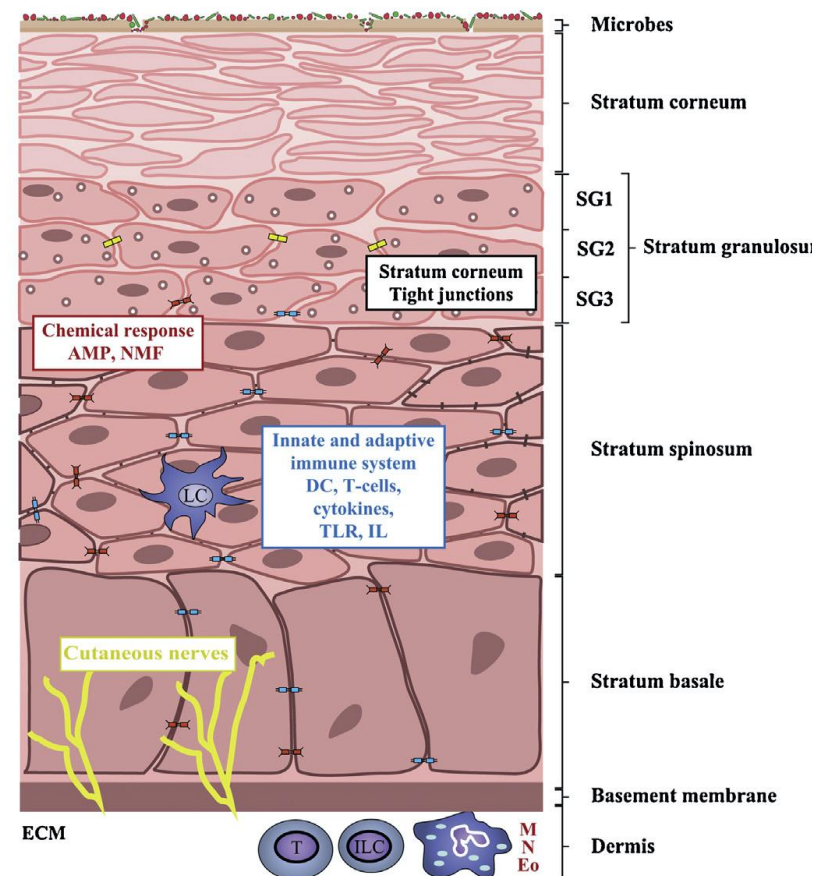
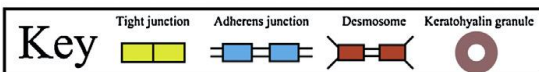
Microbial Barrier

Physical Barrier

Chemical Barrier

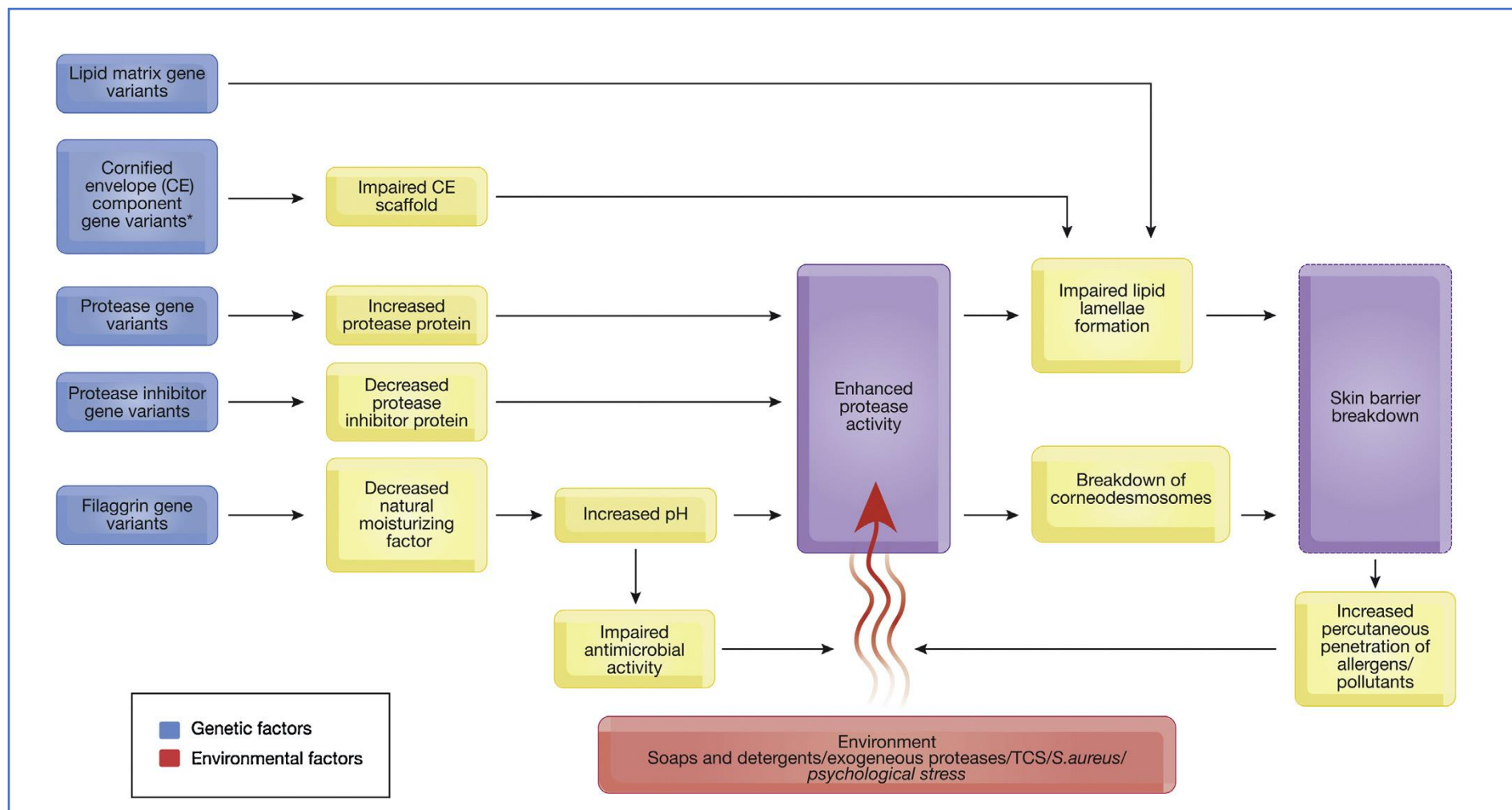
Immunological Barrier

Neuro-sensory Barrier





Alteración de la función barrera epidérmica

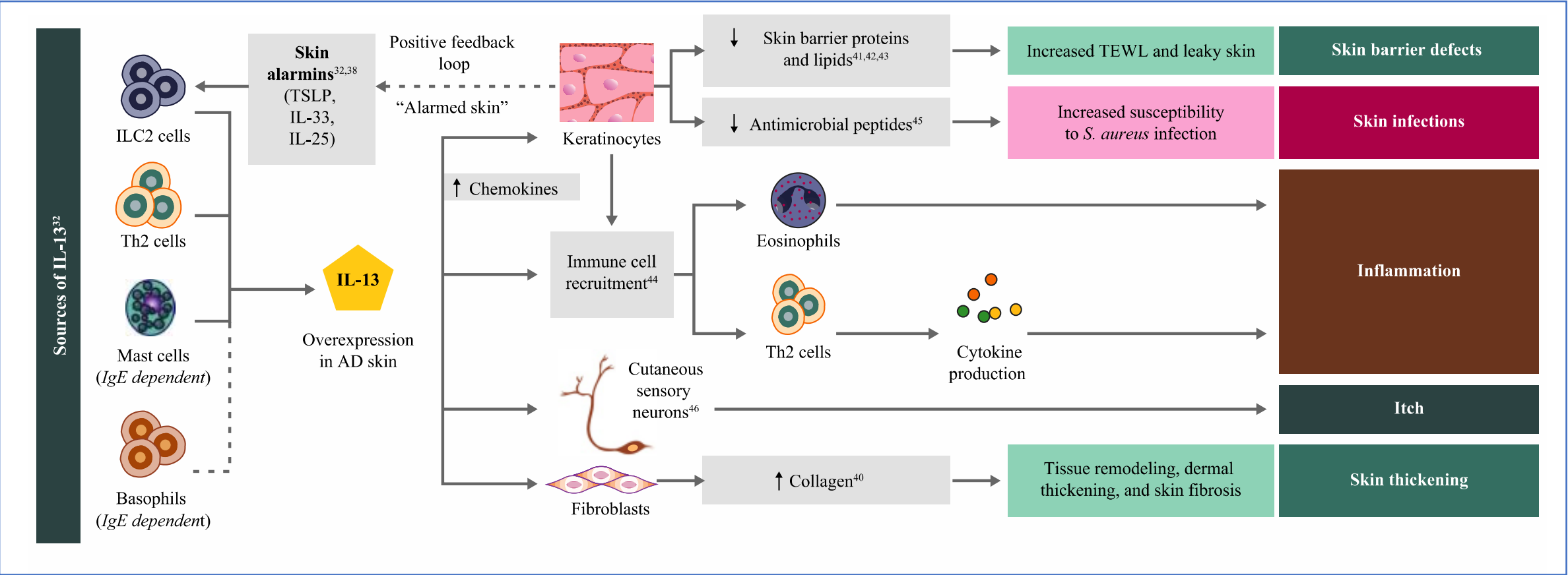


Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis

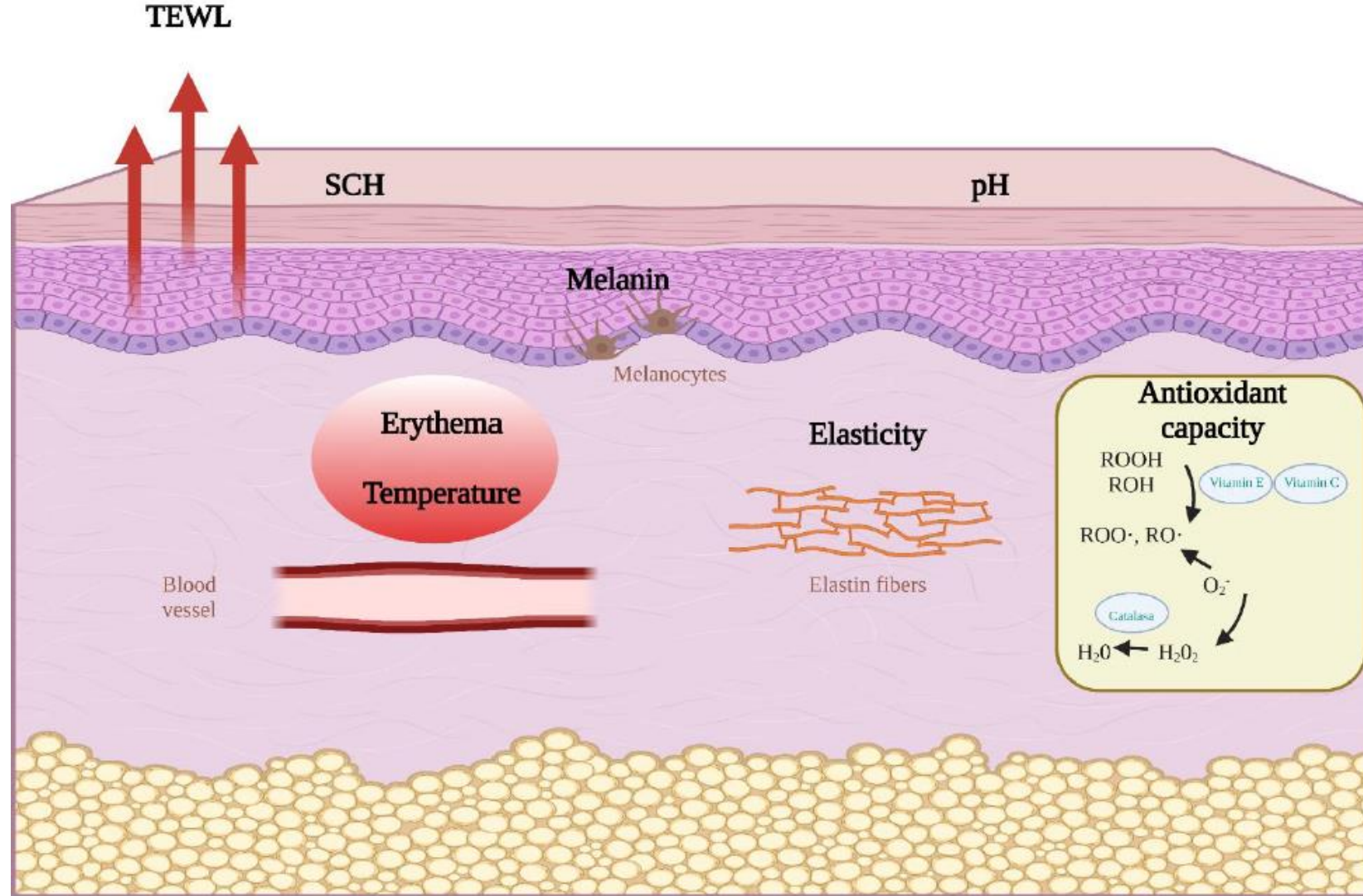
Thomas Bieber

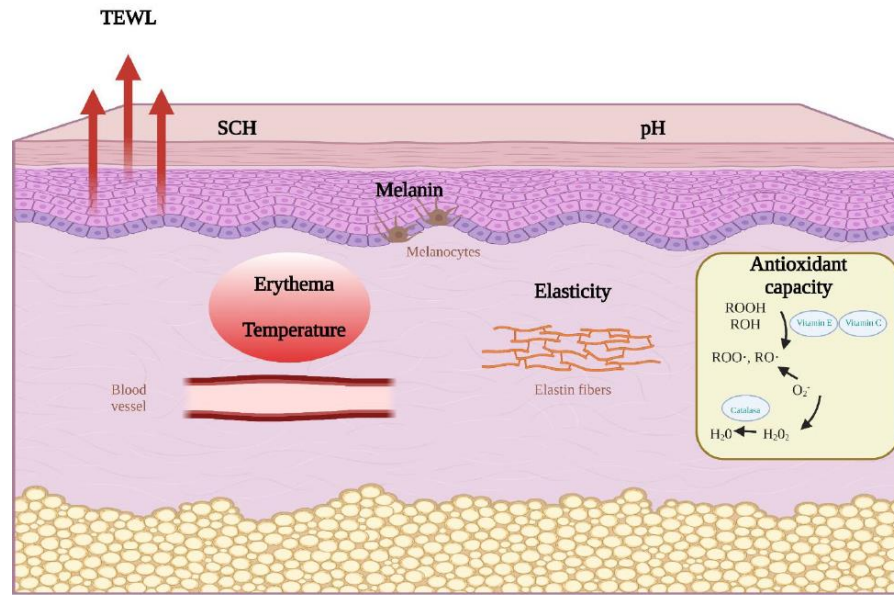


Papel de la IL-13 en la función barrera



Parámetros de función de la barrera epidérmica (FBE) y la homeostasis cutánea (HC)





↑ Pérdida transepidérmica de agua (TEWL)

↑ pH

↓ Hidratación del estrato córneo (SCH)

↓ Elasticidad

↑ Temperatura

↓ Capacidad antioxidante

↑ Eritema

ORIGINAL ARTICLE

Hyaluronic acid biomaterial for human tissue-engineered skin substitutes: Preclinical comparative *in vivo* study of wound healing

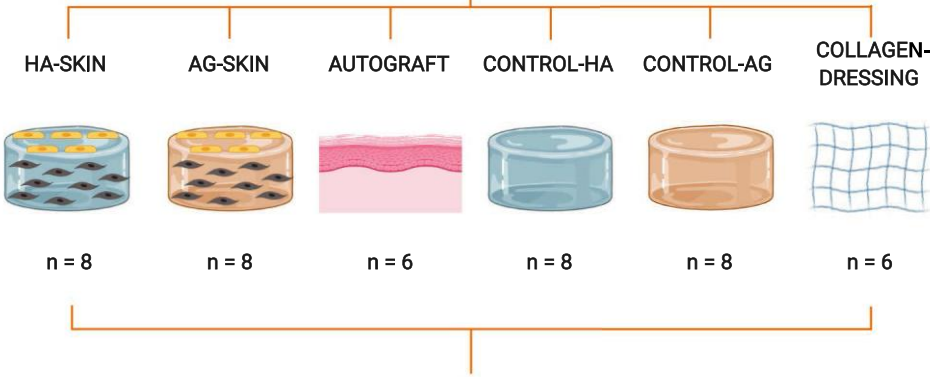
Á. Sierra-Sánchez,^{1,2,*} A. Fernández-González,^{1,2} A. Lizana-Moreno,^{1,2} O. Espinosa-Ibáñez,^{1,2} A. Martínez-López,^{2,3} J. Guerrero-Calvo,^{1,2} N. Fernández-Porcel,^{1,2} A. Ruiz-García,^{1,2} A. Ordóñez-Luque,^{1,2} V. Carriel,^{2,4} S. Arias-Santiago^{1,2,3,5}



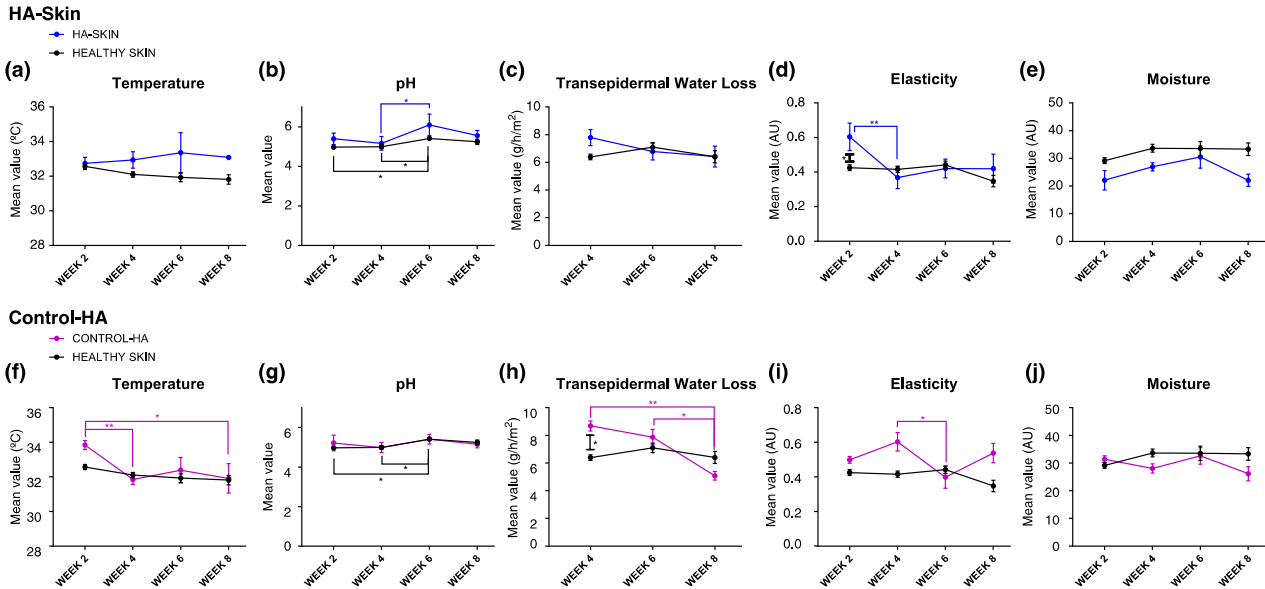
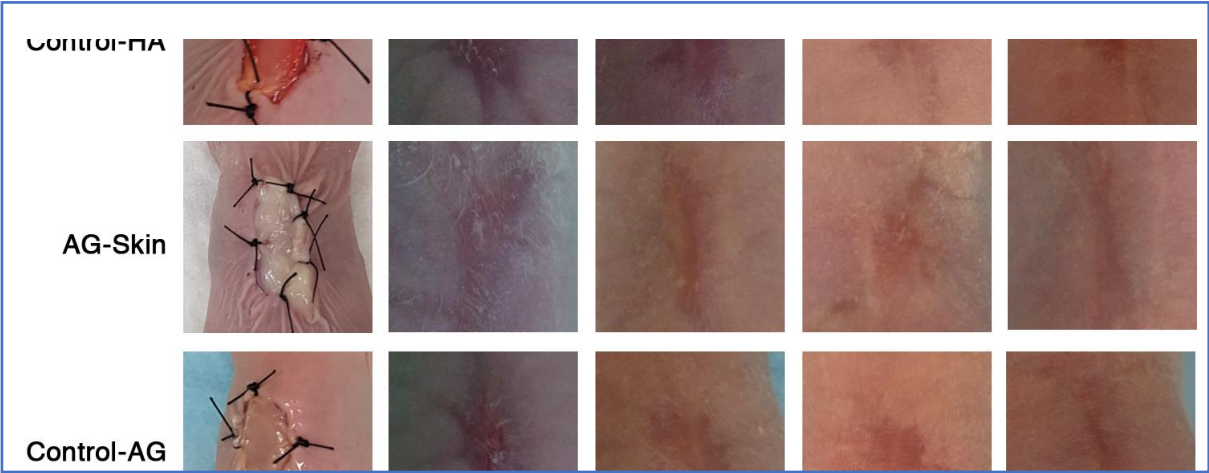
44 BALB/cAnNRj-Foxn1^{nu} immunodeficient mice



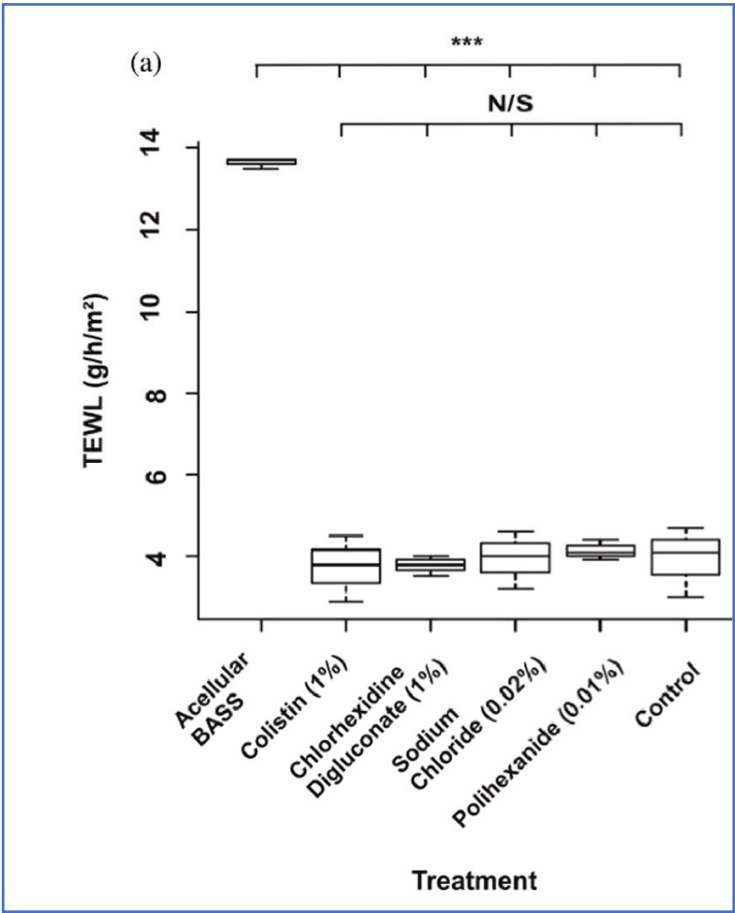
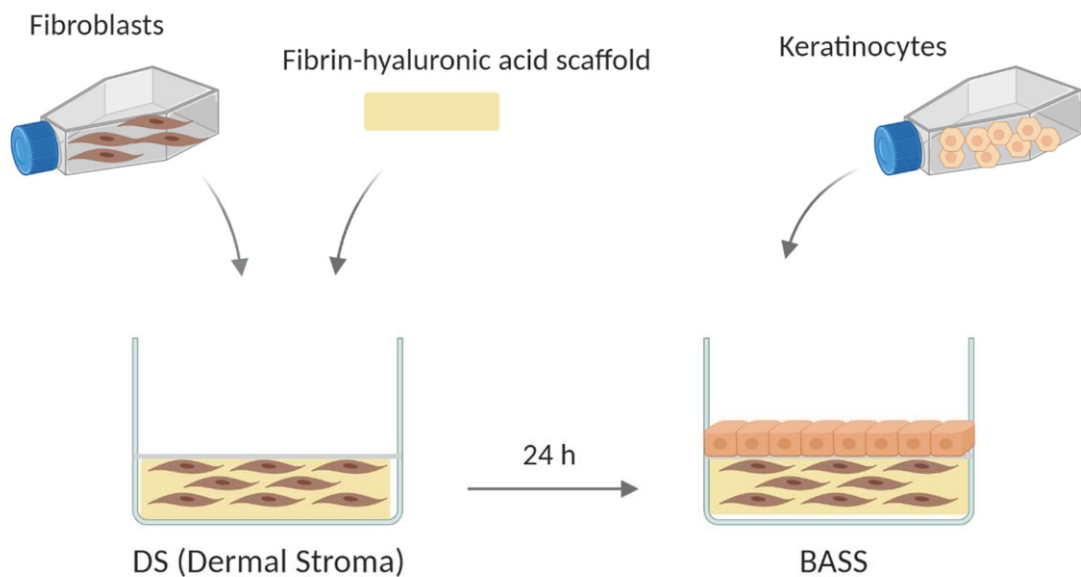
Surgical excision and skin engraftment



Clinical, homeostasis, erythema, pigmentation and histological analyses for eight weeks (2, 4, 6 and 8 weeks)

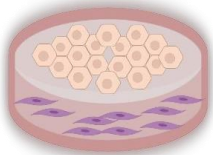


Estudios de pérdida transepidérmica de agua in vitro

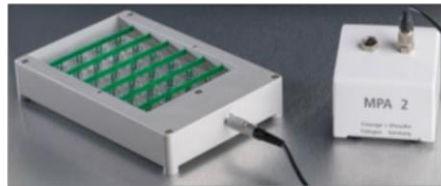


La TEWL se modifica según el tipo de modelo de piel artificial

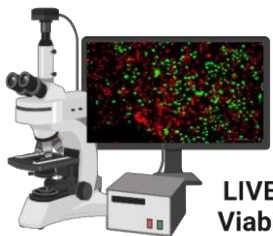
ARTIFICIAL SKIN



BASS



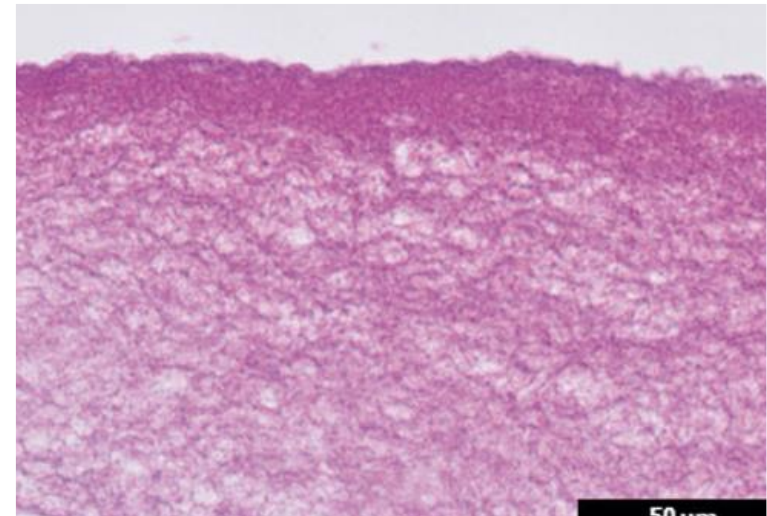
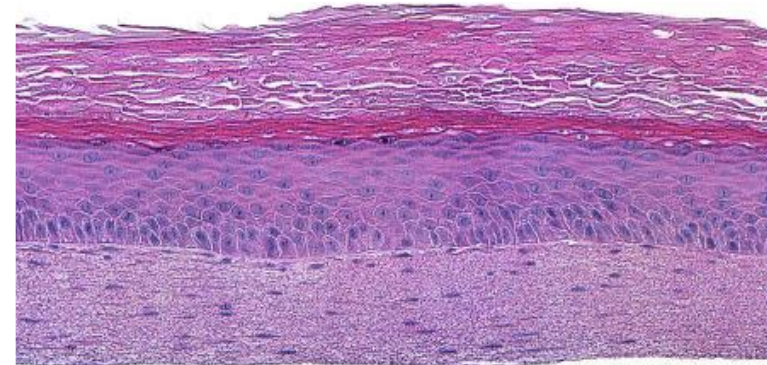
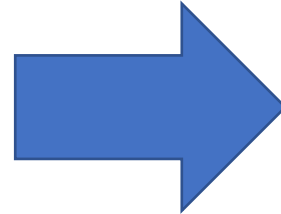
**TransEpidermal Water Loss
(TEWL) analysis**



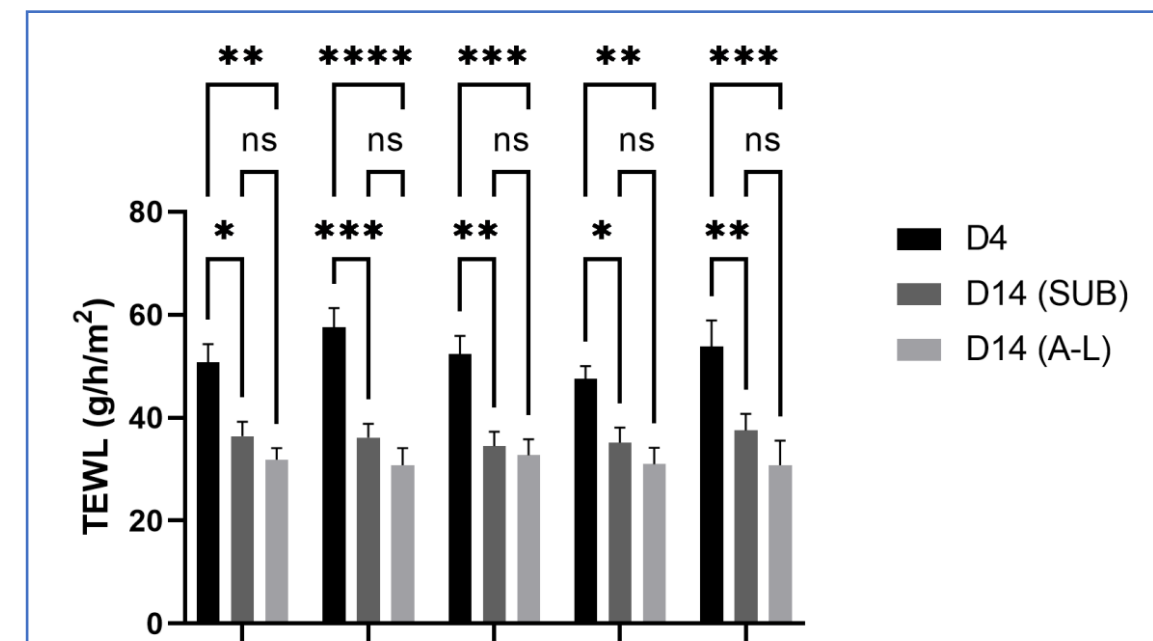
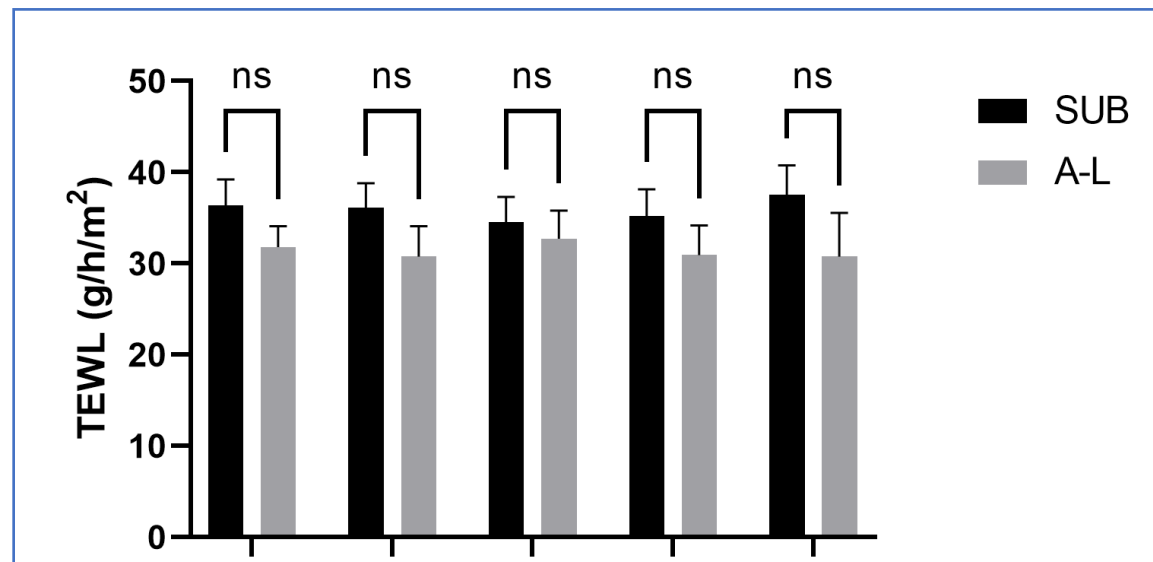
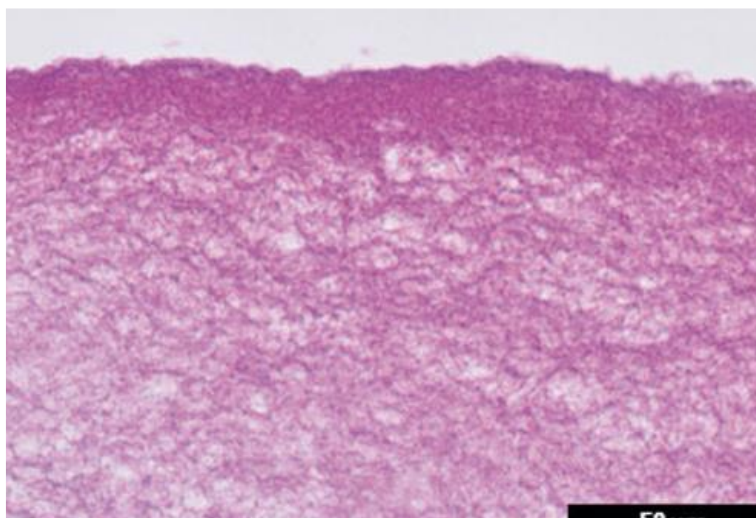
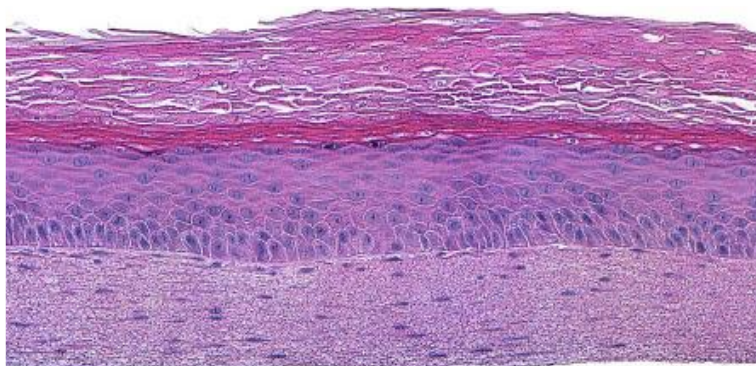
**LIVE/ DEAD®
Viability Assay**



**Histological and
immunohistochemical analysis**



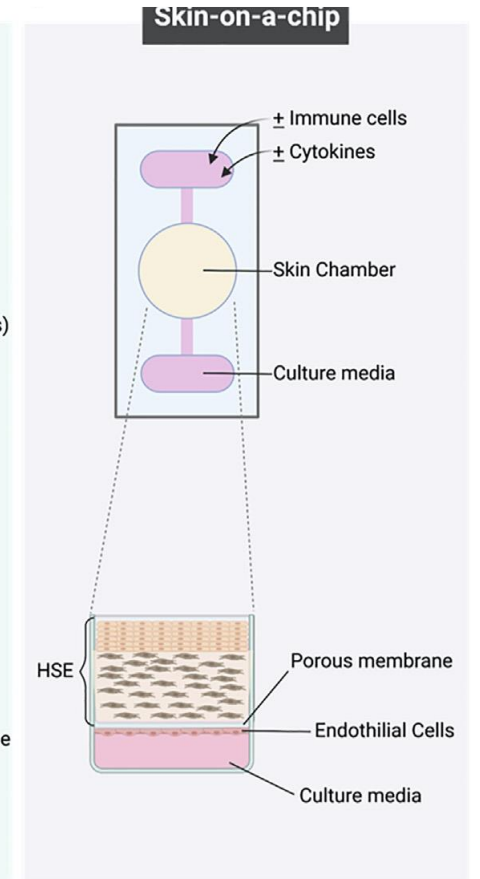
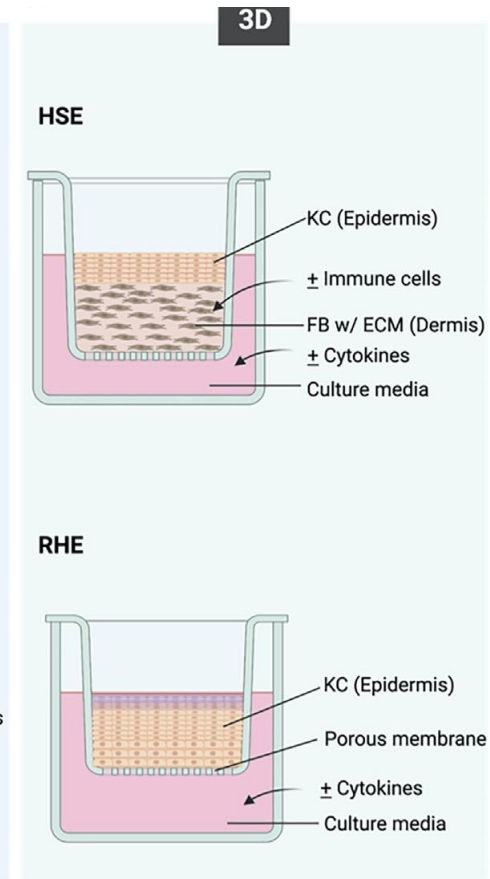
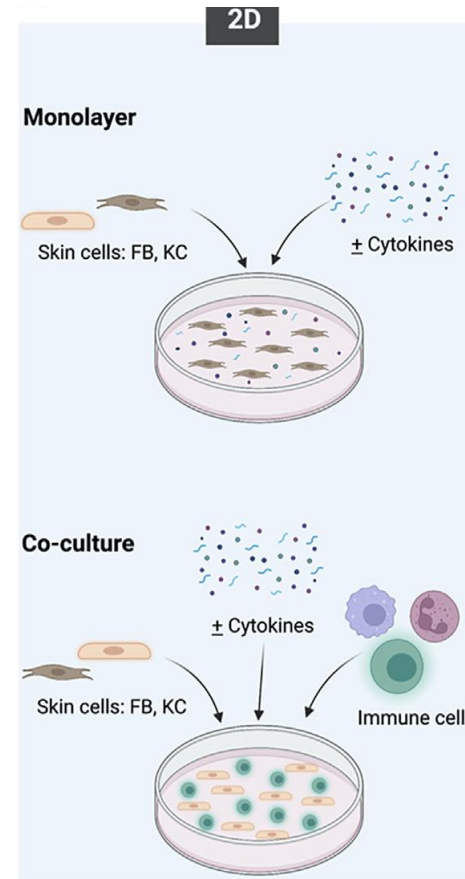
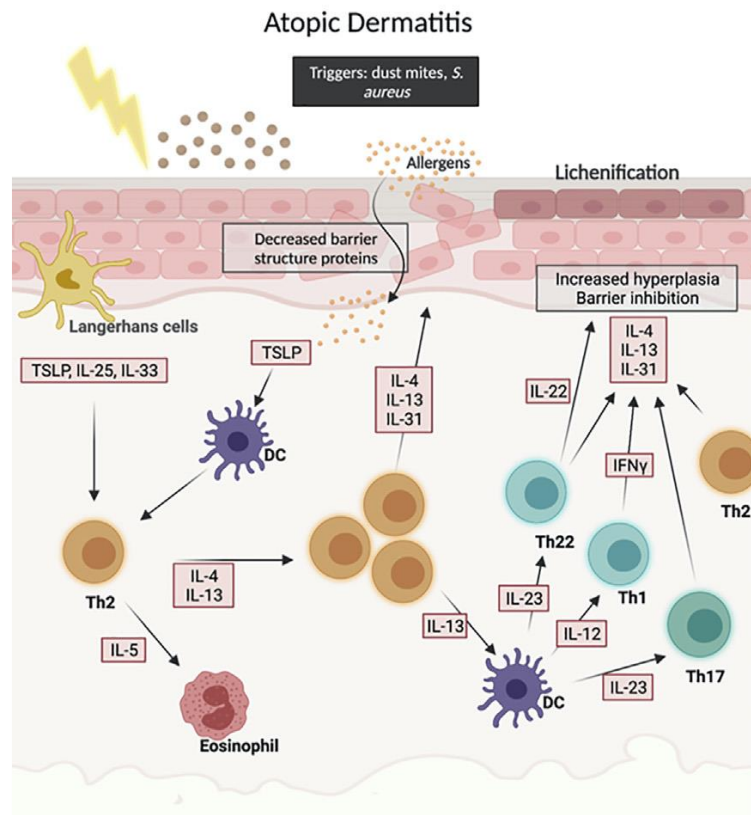
La TEWL es menor en los modelos con mayor diferenciación epitelial





In Vitro Disease Models for Understanding Psoriasis and Atopic Dermatitis

Roudin Sarama¹, Priya K. Matharu¹, Yousef Abduldaem^{1,2}, Mab P. Corrêa³, Cristiane D. Gil⁴ and Karin V. Greco^{1,2*}



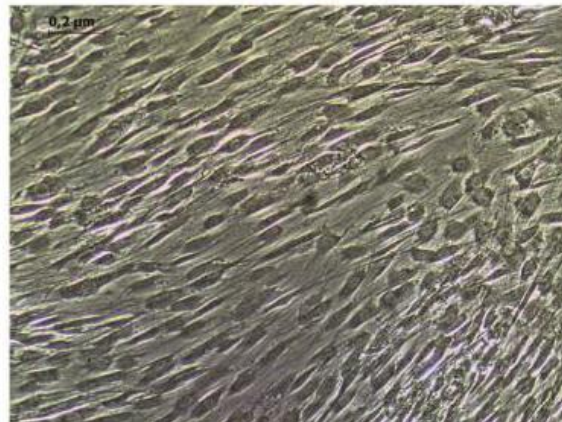


***In Vitro* Disease Models for Understanding Psoriasis and Atopic Dermatitis**

Roudin Sarama¹, Priya K. Matharu¹, Yousef Abduldaiem^{1,2}, Mab P. Corrêa³, Cristiane D. Gil⁴ and Karin V. Greco^{1,2*}



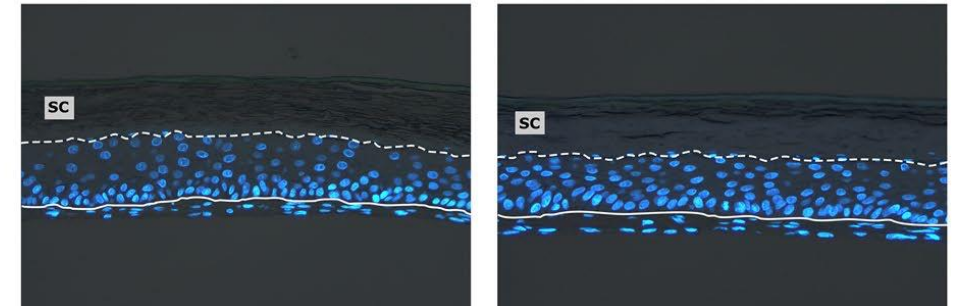
Tipo de Modelo	Componentes celulares	Marcadores
2D (Co-cultivo)	Fibroblastos, Eosinófilos, basófilos	↑ CXCL8, CCL2, CCL5, IL-6, CCL4
3D (colágeno)	Epidermis: HaCaT. Estímulo: T cells activadas	↑ Protein IL-8, NT-4 E-cad, IP-10, TARC, eotaxin



a

control

inflammation mix

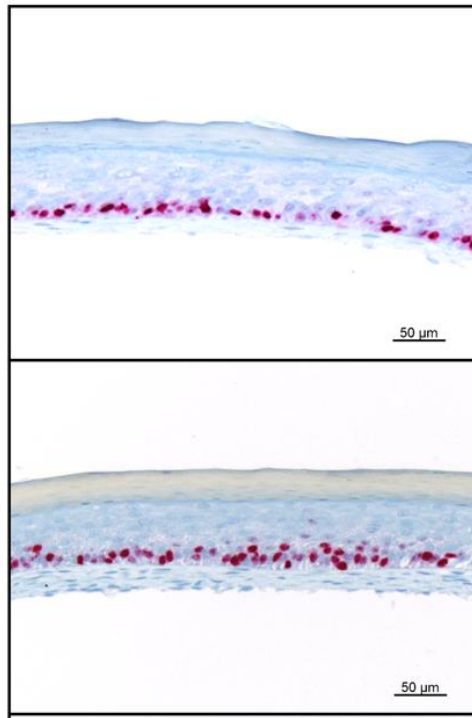


a

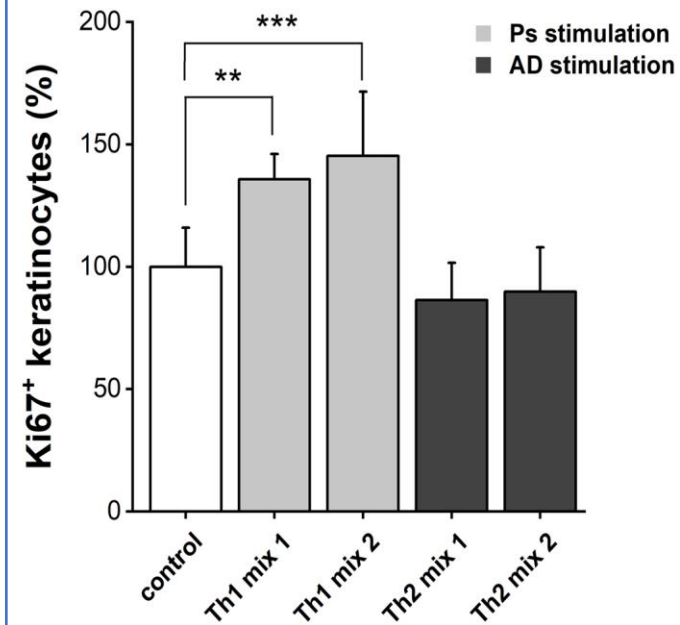
control

Th1 mix 1

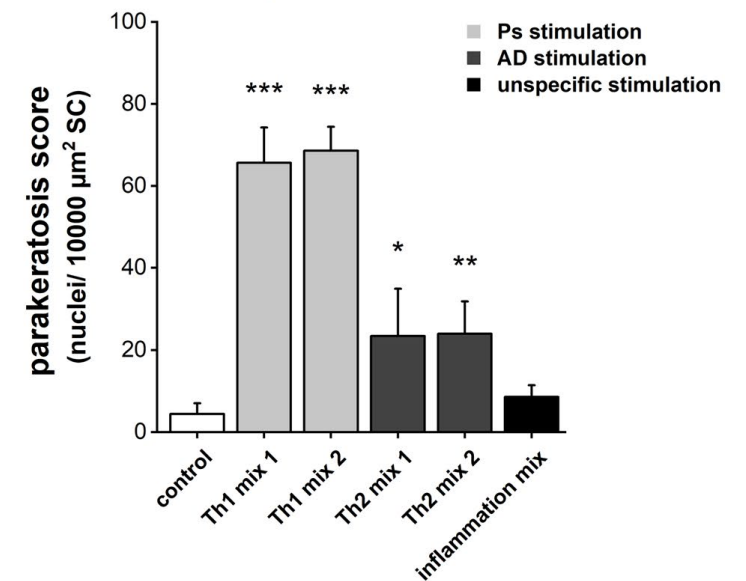
enotype



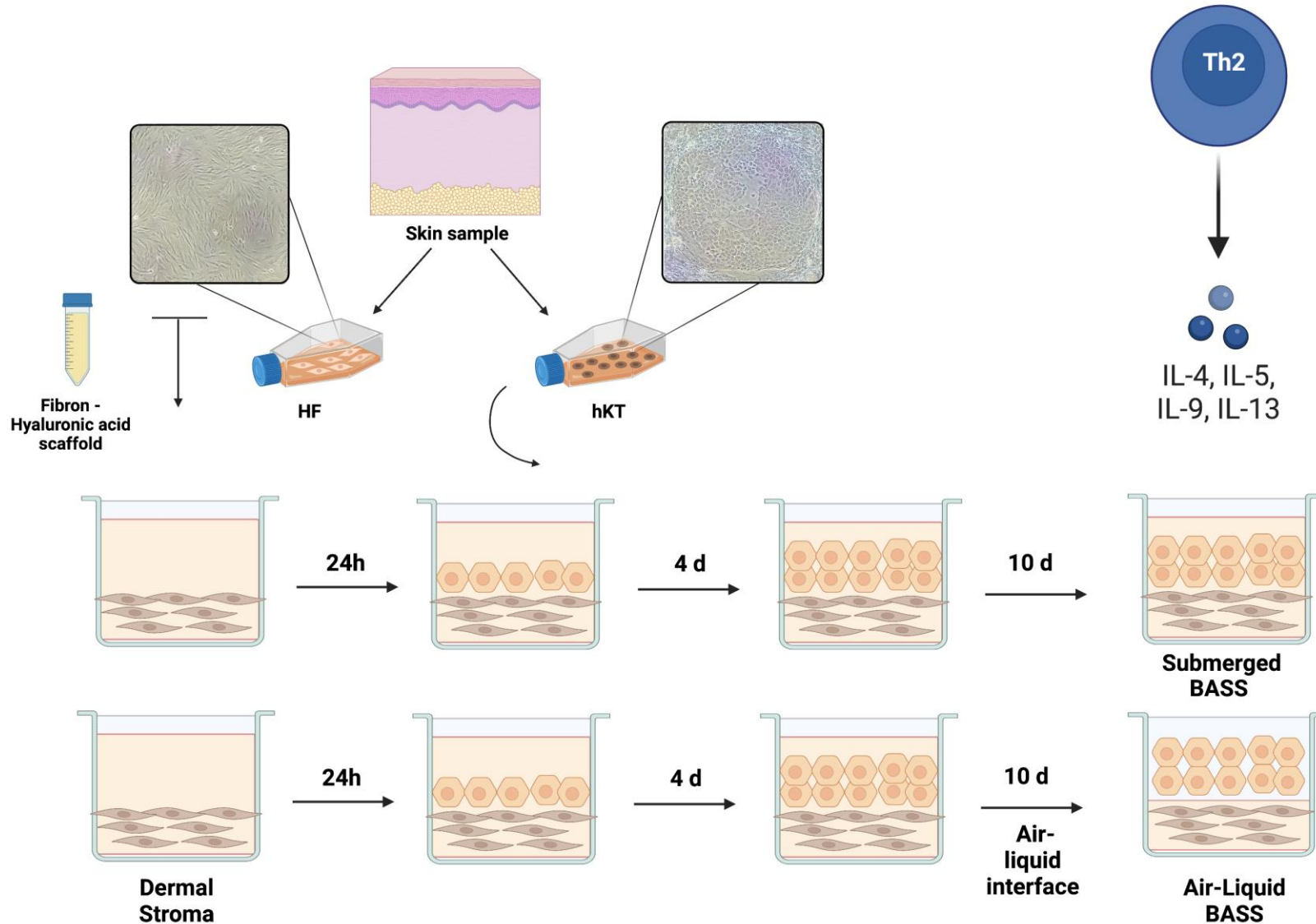
basal proliferation



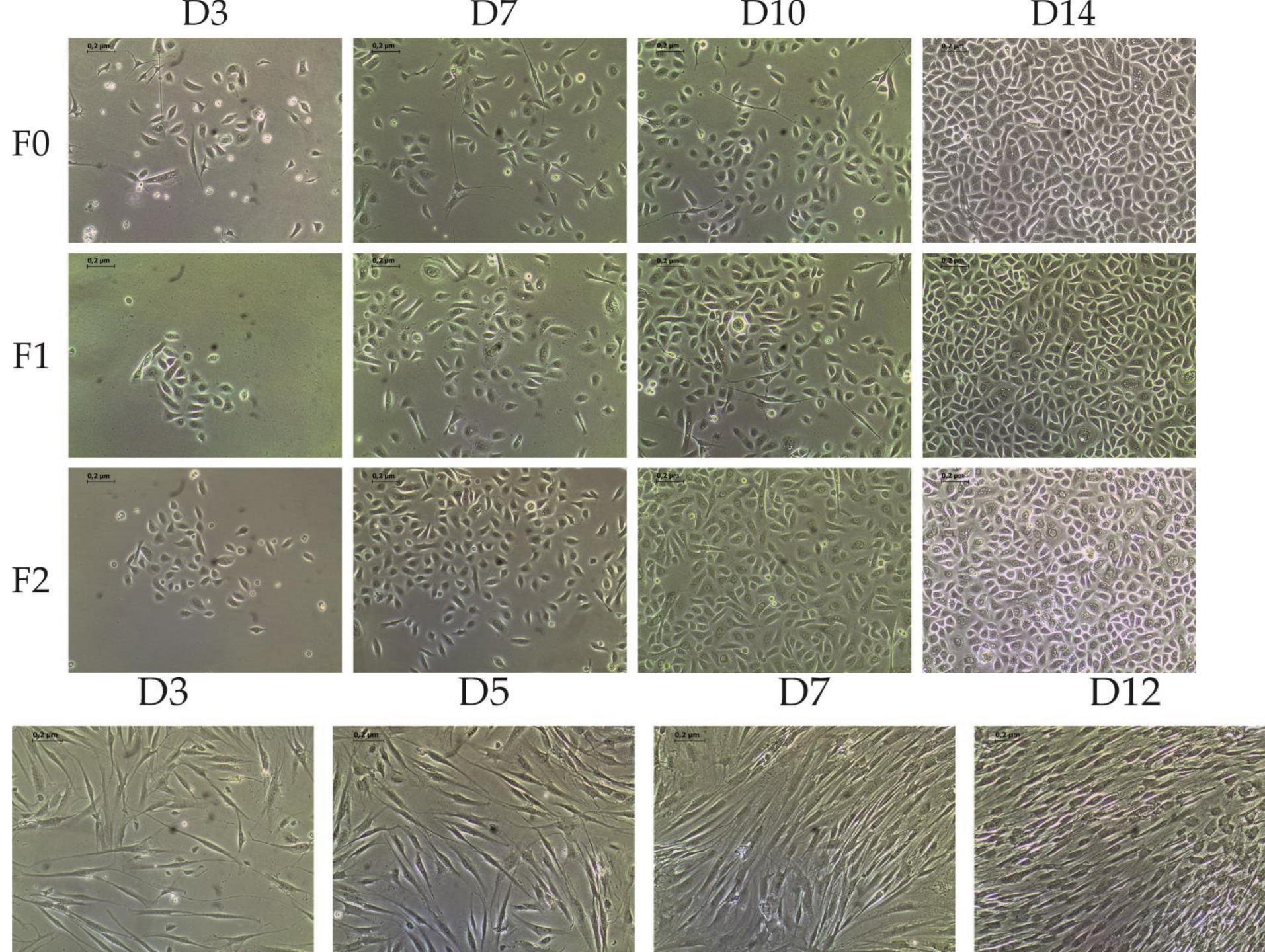
parakeratosis



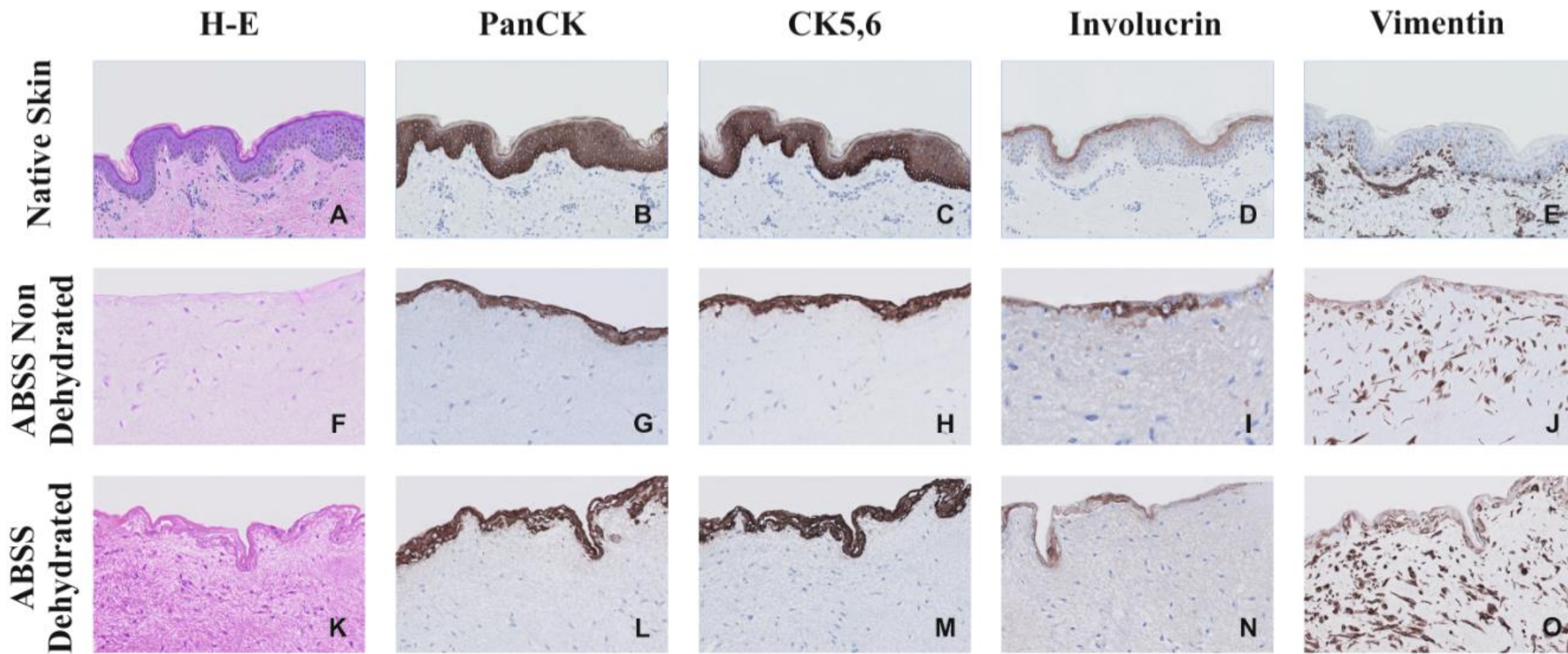
Nuestro modelo in vitro de DA



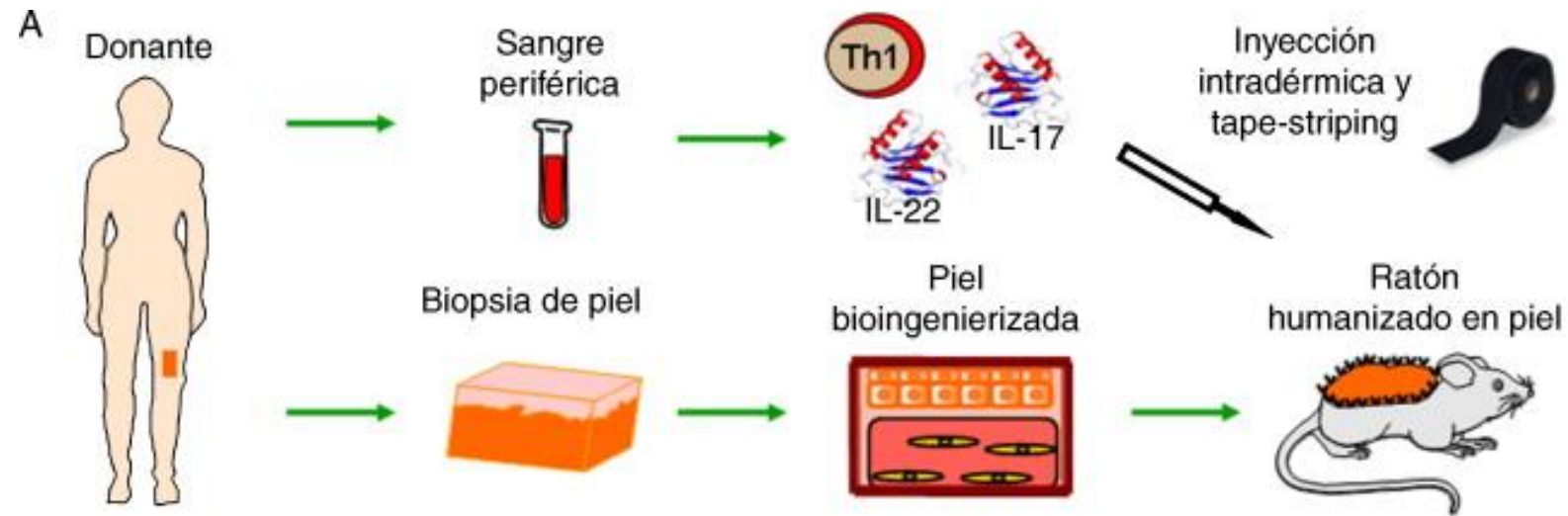
Nuestro modelo in vitro de pie artificial



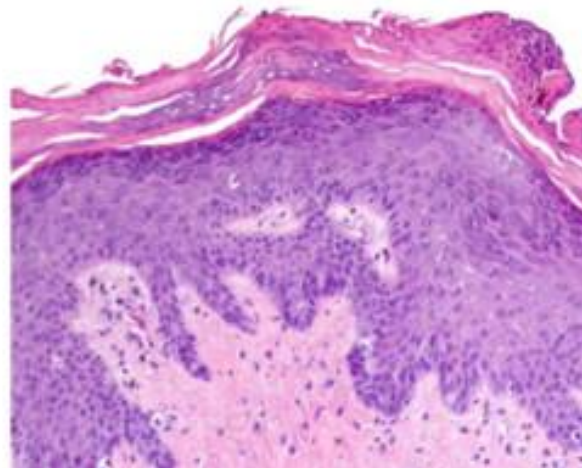
Nuestro modelo in vitro de pie artificial



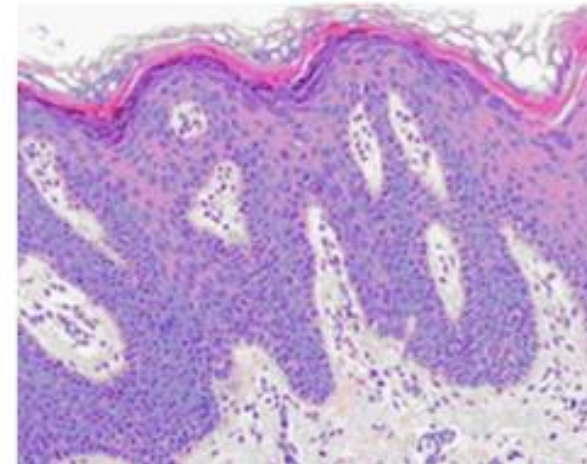
Modelos in vivo humanizados



B Modelo humanizado de psoriasis



Paciente psoriático



- ✓ Función barrera y modelos de DA in vitro
- ✓ **Homeostasis cutánea: utilidad en la práctica clínica**
- ✓ Biomarcadores en DA
- ✓ Terapias avanzadas en DA



IV EDICIÓN

INMUNOTERAPIA
EN DERMATOLOGÍA

¿Varía la FBE y la HC en las diferentes regiones anatómicas?

Cutaneous homeostasis and epidermal barrier function in a young healthy Caucasian population

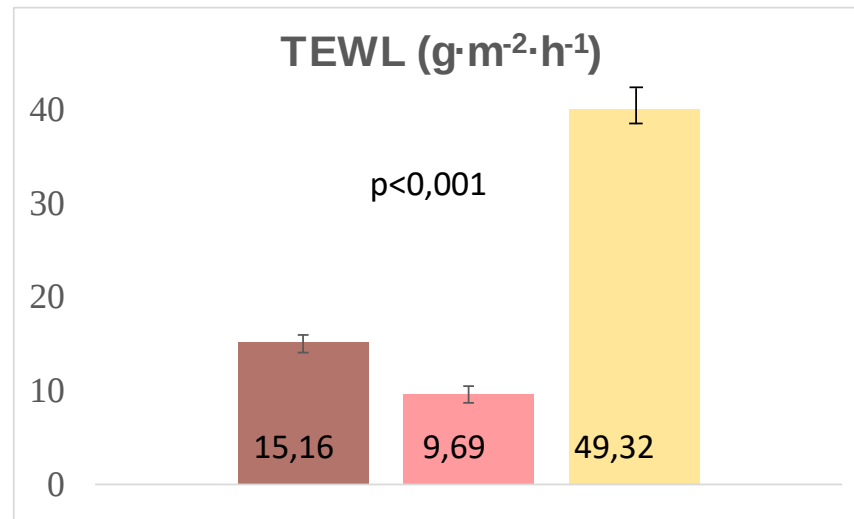


N= 87



Maria Isabel ESPINOSA-RUEDA^{1,a*}
Trinidad MONTERO-VILCHEZ^{1,2,a*}
Antonio MARTINEZ-LOPEZ^{1,2}
Alejandro MOLINA-LEYVA^{1,2}
Alvaro SIERRA-SÁNCHEZ²
Salvador ARIAS-SANTIAGO^{1,2,3}
Agustín BUENDÍA-EISMAN³

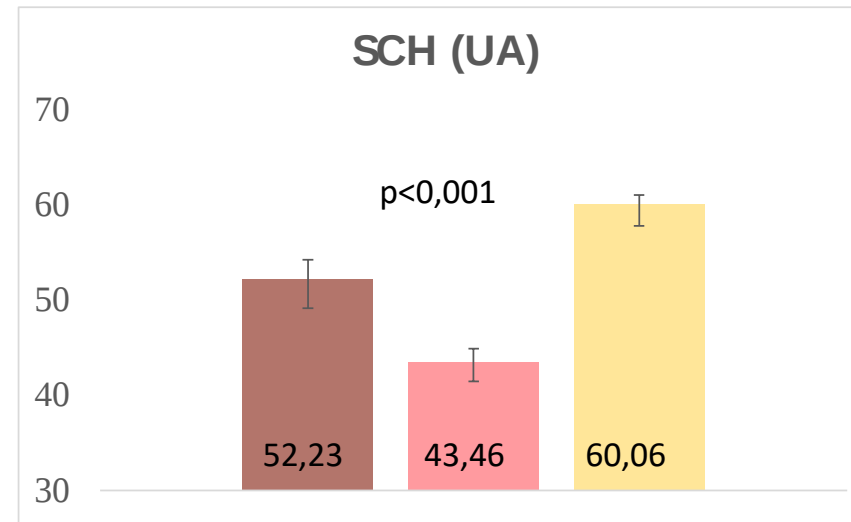
- Edad: 22,72 años
- Sexo: 60,9% (53) ♀



Mejilla

Antebrazo

Palma



¿Varía la FBE y la HC en las diferentes regiones anatómicas?

N= 87

👤 VS 🦶 p<0,001

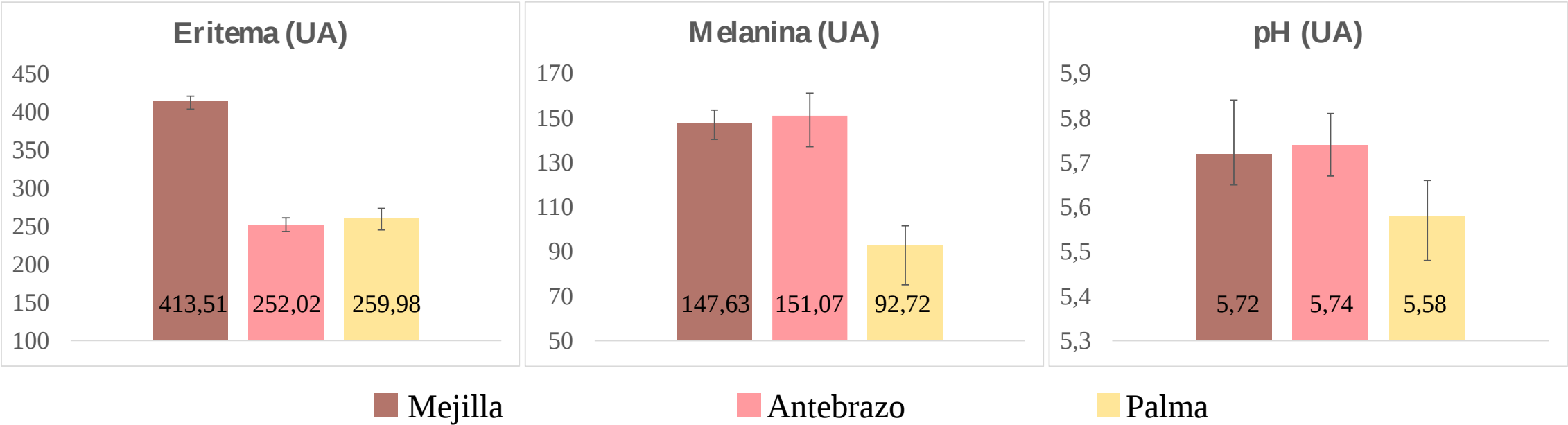
🦶 VS 🖐 p<0,001

🦶 VS 🖐 p<0,001

👤 VS 🖐 p<0,001

👤 VS 🖐 p<0,001

👤 VS 🖐 p<0,001



¿Varía la FBE y la HC en las diferentes **regiones anatómicas**?

➤ Edad:  **TEWL** < 
 < 23 años ≥ 23 años

- Mejilla: ↑ 1 año → ↑ 0.45 g/m²/h
- Palma: ↑ 1 año → ↑ 0.32 g/m²/h

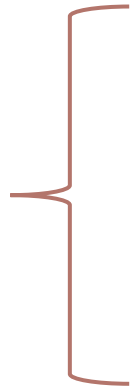
➤ Sexo:  < **Eritema** 

Skin Barrier Function in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Transepidermal Water Loss and Temperature as Useful Tools to Assess Disease Severity

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2}, María-Victoria Segura-Fernández-Nogueras ³, Isabel Pérez-Rodríguez ³, Miguel Soler-Gongora ³, Antonio Martínez-López ^{1,2}, Ana Fernández-González ², Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*} and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3}

¿Podría estar alterada la FBE y la HC en pacientes con dermatitis atópica y relacionarse con la gravedad de la enfermedad?

N= 130



65 pacientes con dermatitis atópica



65 voluntarios sanos

Edad $\approx$ 32 años

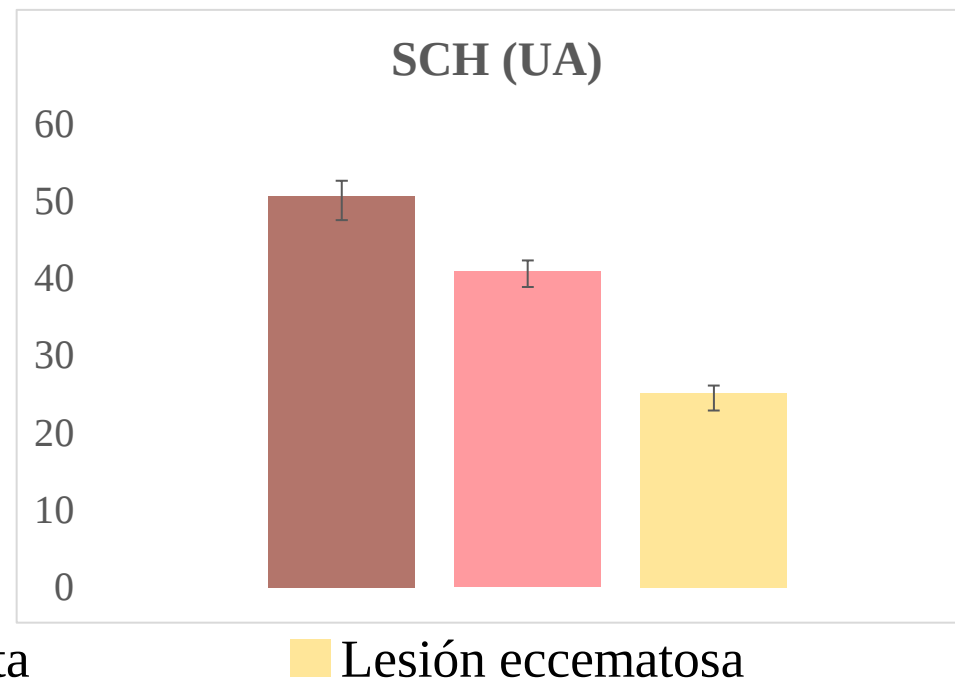
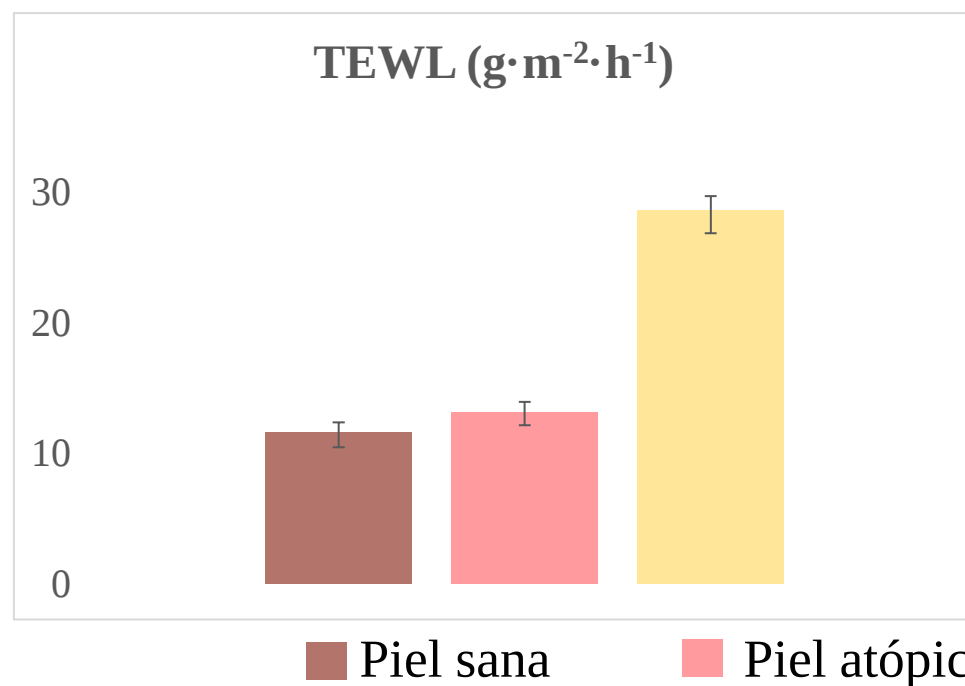
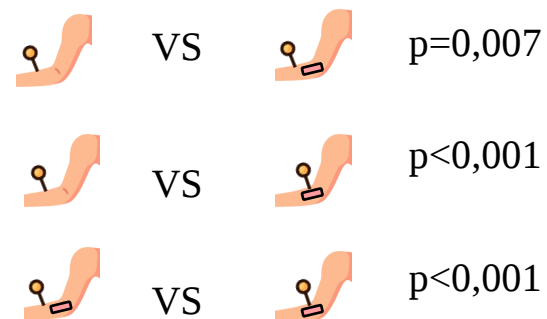
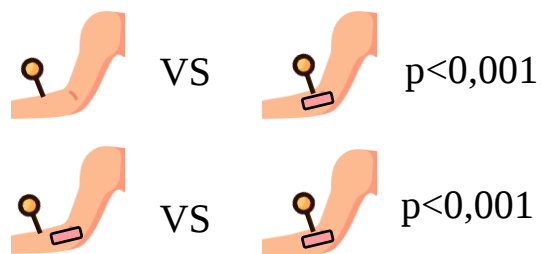
Sexo: 69% (69)



Skin Barrier Function in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Transepidermal Water Loss and Temperature as Useful Tools to Assess Disease Severity

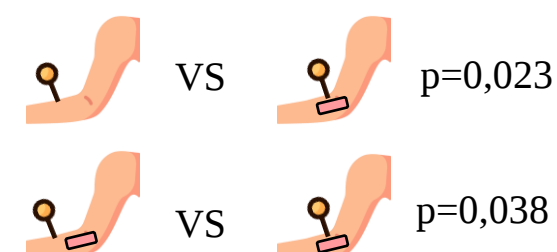
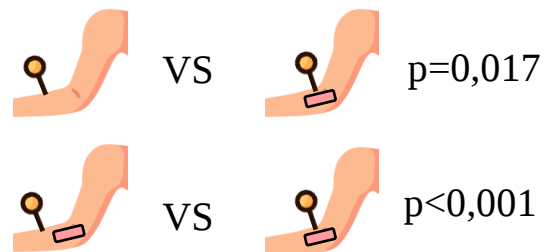
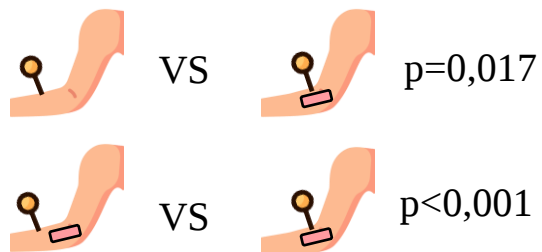
Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2}, María-Victoria Segura-Fernández-Nogueras ³, Isabel Pérez-Rodríguez ³, Miguel Soler-Gongora ³, Antonio Martínez-Lopez ^{1,2}, Ana Fernández-González ², Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*} and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3}

TEWL e hidratación

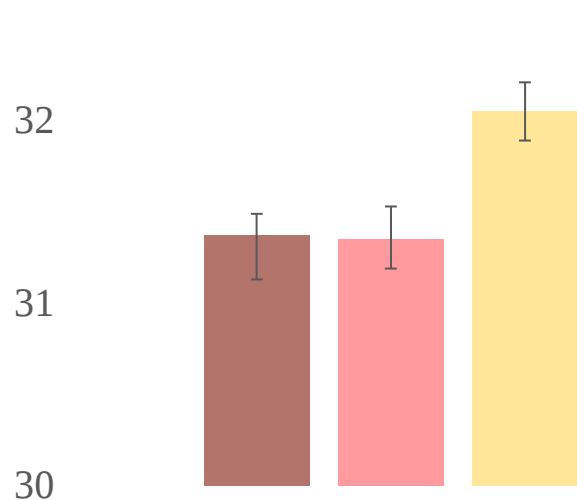


Skin Barrier Function in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Transepidermal Water Loss and Temperature as Useful Tools to Assess Disease Severity

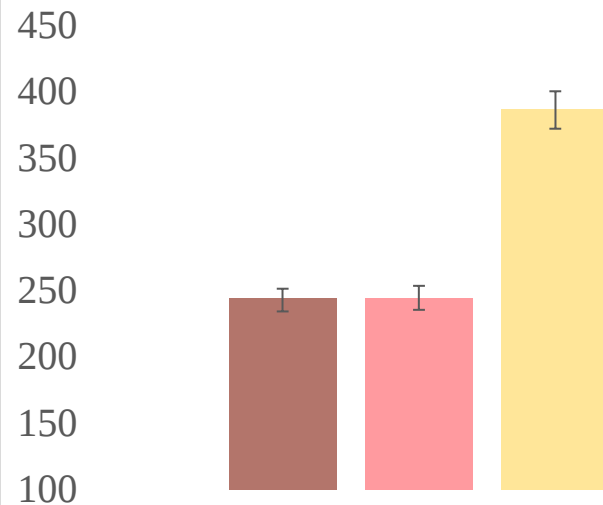
Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2}, María-Victoria Segura-Fernández-Nogueras ³, Isabel Pérez-Rodríguez ³, Miguel Soler-Gongora ³, Antonio Martínez-Lopez ^{1,2}, Ana Fernández-González ², Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*} and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3}



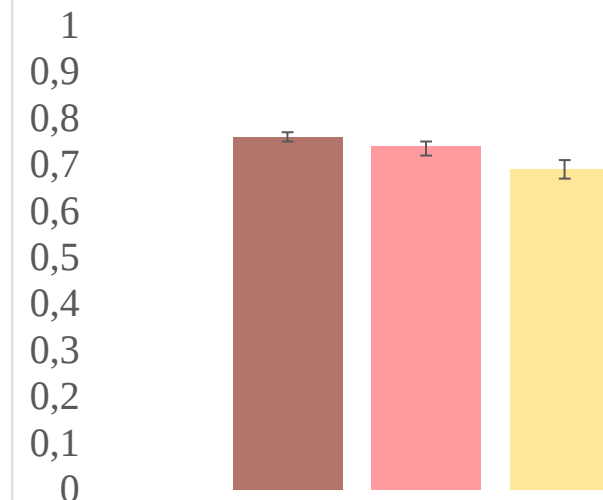
Temperatura (°C)



Eritema (UA)



Elasticidad (%)



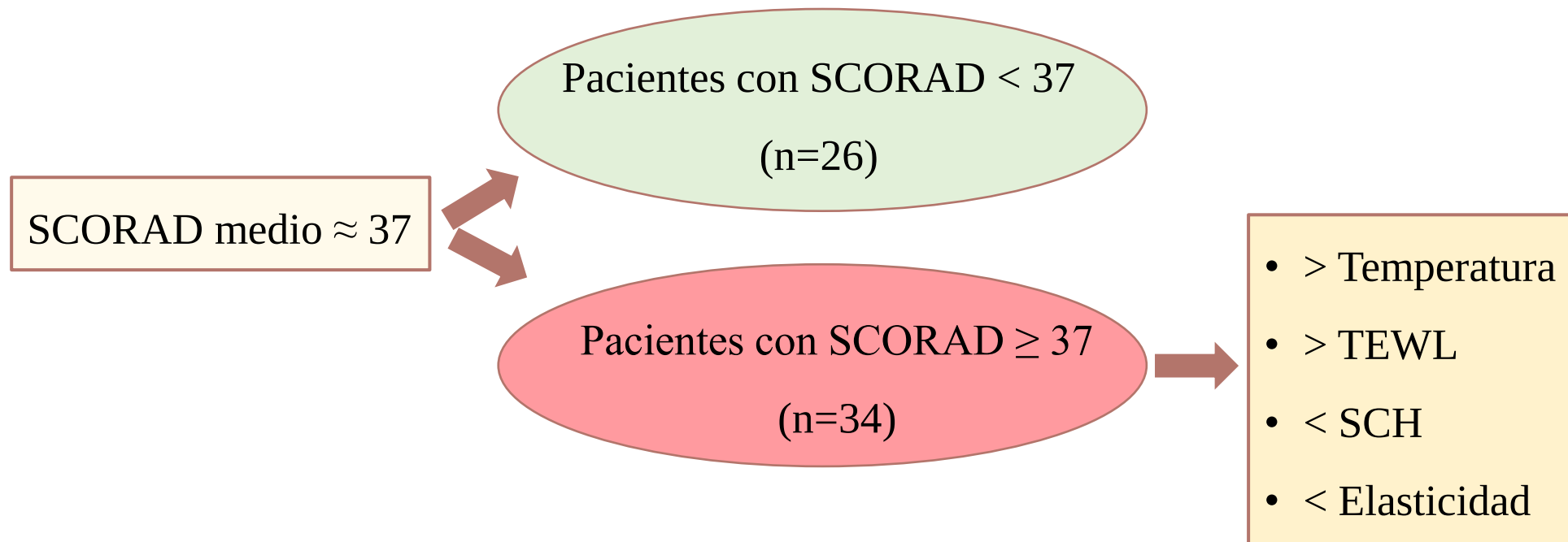
■ Piel sana

■ Piel atópica no afecta

■ Lesión eccematosa

Skin Barrier Function in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Transepidermal Water Loss and Temperature as Useful Tools to Assess Disease Severity

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2}, María-Victoria Segura-Fernández-Nogueras ³, Isabel Pérez-Rodríguez ³, Miguel Soler-Gongora ³, Antonio Martínez-Lopez ^{1,2}, Ana Fernández-González ², Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*} and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3}

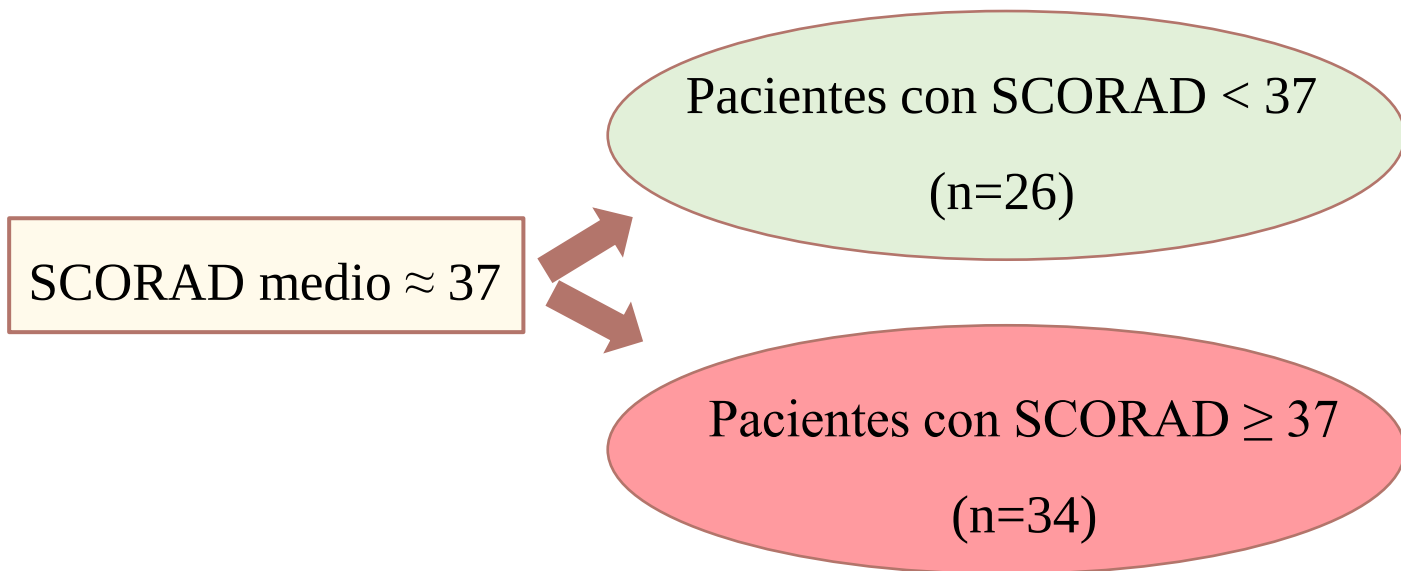




Article

Skin Barrier Function in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Transepidermal Water Loss and Temperature as Useful Tools to Assess Disease Severity

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2}, María-Victoria Segura-Fernández-Nogueras ³, Isabel Pérez-Rodríguez ³, Miguel Soler-Gongora ³, Antonio Martínez-López ^{1,2}, Ana Fernández-González ², Alejandro Molina-Leyva ^{1,2} and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3}



- $>$ Temperatura
 $> 31,75^{\circ}\text{C}$
Sensibilidad 81,8%
- $>$ TEWL
 $> 23,19 (\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1})$
Sensibilidad 69,2%

Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 



Diseño



Estudio observacional prospectivo

Población elegible

- **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico establecido de **dermatitis atópica** según los criterios de Hanifin y Rajka
2. Inicio tratamiento con **corticoides tópicos, ciclosporina** o **dupilumab**.
3. Lesión eczematosa en región volar del **antebrazo**
4. Zona de piel respetada en la región volar del antebrazo

- **Criterios de exclusión:**

1. Sujetos que no deseen participar en el estudio y que no firmen el consentimiento informado,
2. Historia previa de alguna otra enfermedad inflamatoria cutánea (psoriasis, hidradenitis)
3. Infección clínica en el área de tratamiento,
4. Historial de cáncer o de enfermedad inmunológica,

Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 

Corticoides tópicos

Mometasona en crema una vez al día.

Ciclosporina

Inducción con 5 mg/kg/día durante 3 - 6 semanas, seguida de una reducción gradual de la dosis basada en la respuesta clínica hasta una dosis de 2-3 mg/kg/día en la fase de mantenimiento.

Dupilumab

300 mg de dupilumab por vía subcutánea cada dos semanas tras una dosis de carga de 600 mg.

Recomendaciones clínicas actuales para el tratamiento de la dermatitis atópica.



Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 



Variables

Sociodemográficas

- Edad
- Sexo
- Tabaquismo
- Enolismo
- Antecedentes familiares de atopia

Gravedad de la enfermedad

- EASI
- SCORAD
- DLQI

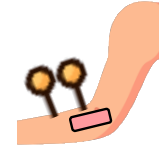
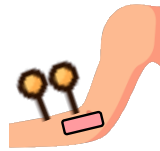
Función de la barrera epidérmica y la homeostasis cutánea:

- Pérdida transepidérmica de agua (TEWL)
- Hidratación del estrato córneo (SCH)
- Temperatura
- pH



Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 



Evaluación basal

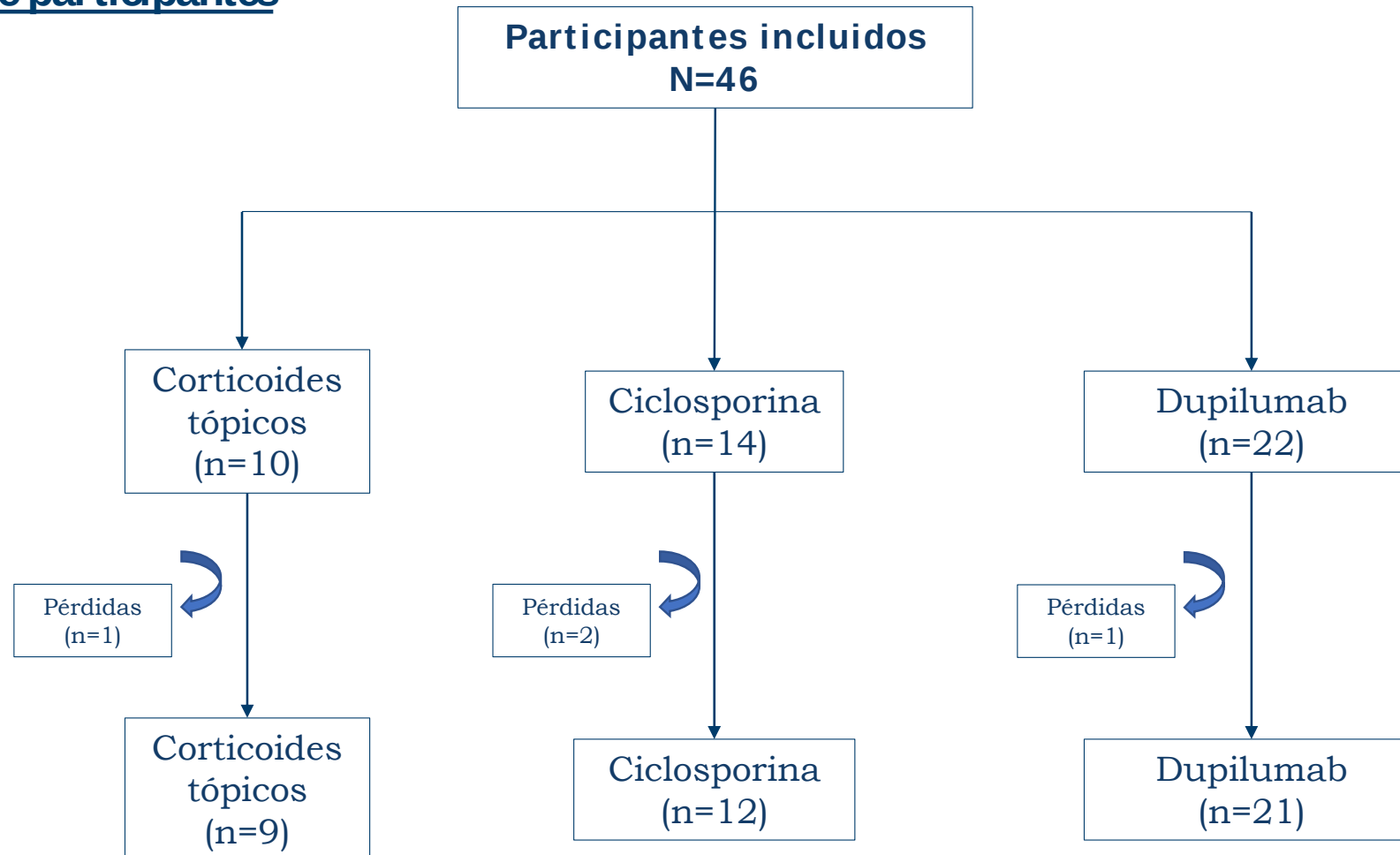
16 semanas de
tratamiento

Evaluación
final

Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 

Flujo de participantes



Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 



Características basales

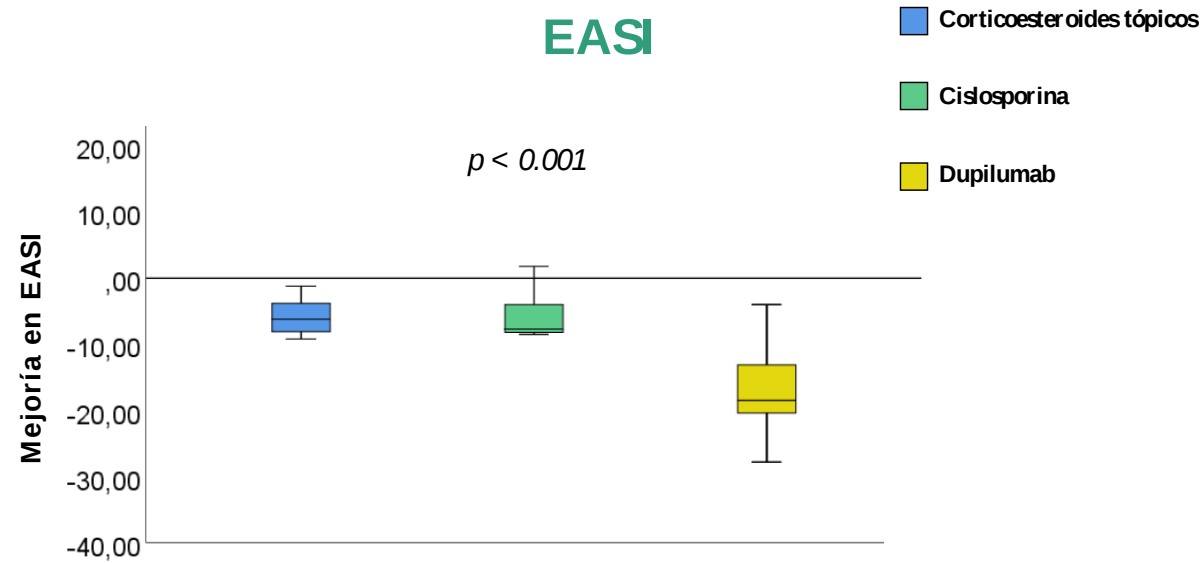
	Corticoides tópicos (n=10)	Ciclosporina (n=14)	Dupilumab (n=22)	p
Edad (años)	19,90 (3,76)	35,64 (22,42)	28,95 (10,83)	0,042*
Sexo (% mujeres, n)	80% (8)	71,4% (10)	68,2% (15)	0,789
Historia familiar (sí)	40% (4)	71,43% (10)	68,18% (15)	0,111
Fumador (sí)	30% (3)	28,57% (4)	9,1% (2)	0,202
Alcoholismo (sí)	20% (2)	42,86% (6)	27,3% (6)	0,350
Estimas de marcha atópica (sí)	60% (6)	64,29% (9)	68,18% (15)	0,835
Duración de la enfermedad (años)	12,20 (7,68)	8,38 (7,45)	20,67 (12,39)	0,004*
EASI basal	11,72 (3,91)	15,04 (4,90)	24,60 (5,36)	<0,001
SCORAD basal	37,28 (12,11)	47,41 (9,43)	57,30 (13,83)	<0,001
DLQI basal	12,20 (6,20)	9,29 (4,05)	17,59 (7,28)	0,001

Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

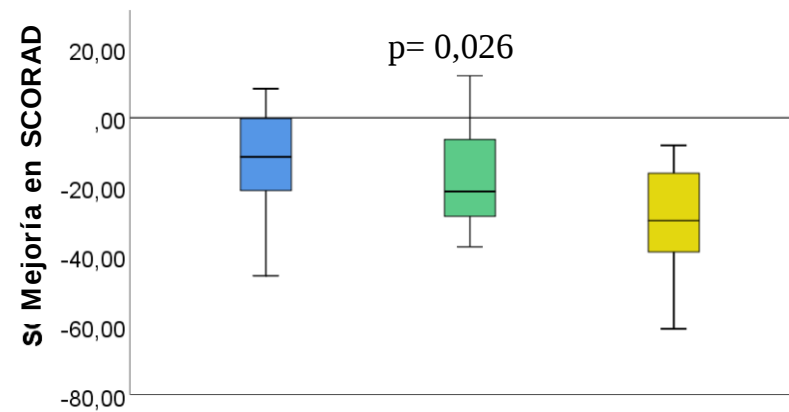
Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 



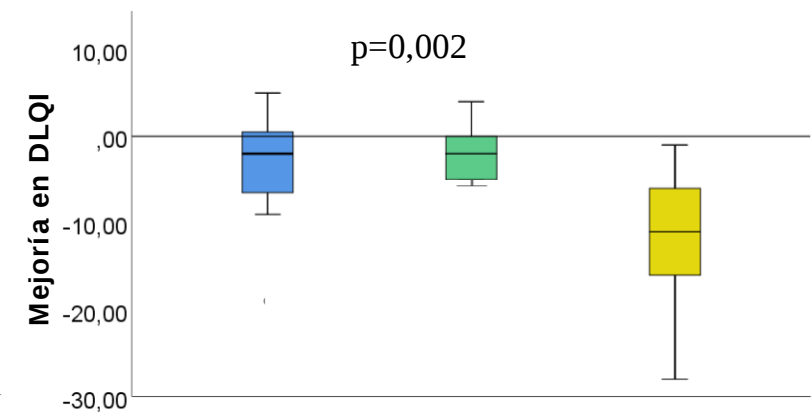
EASI



SCORAD



DLQI



Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹,
Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 

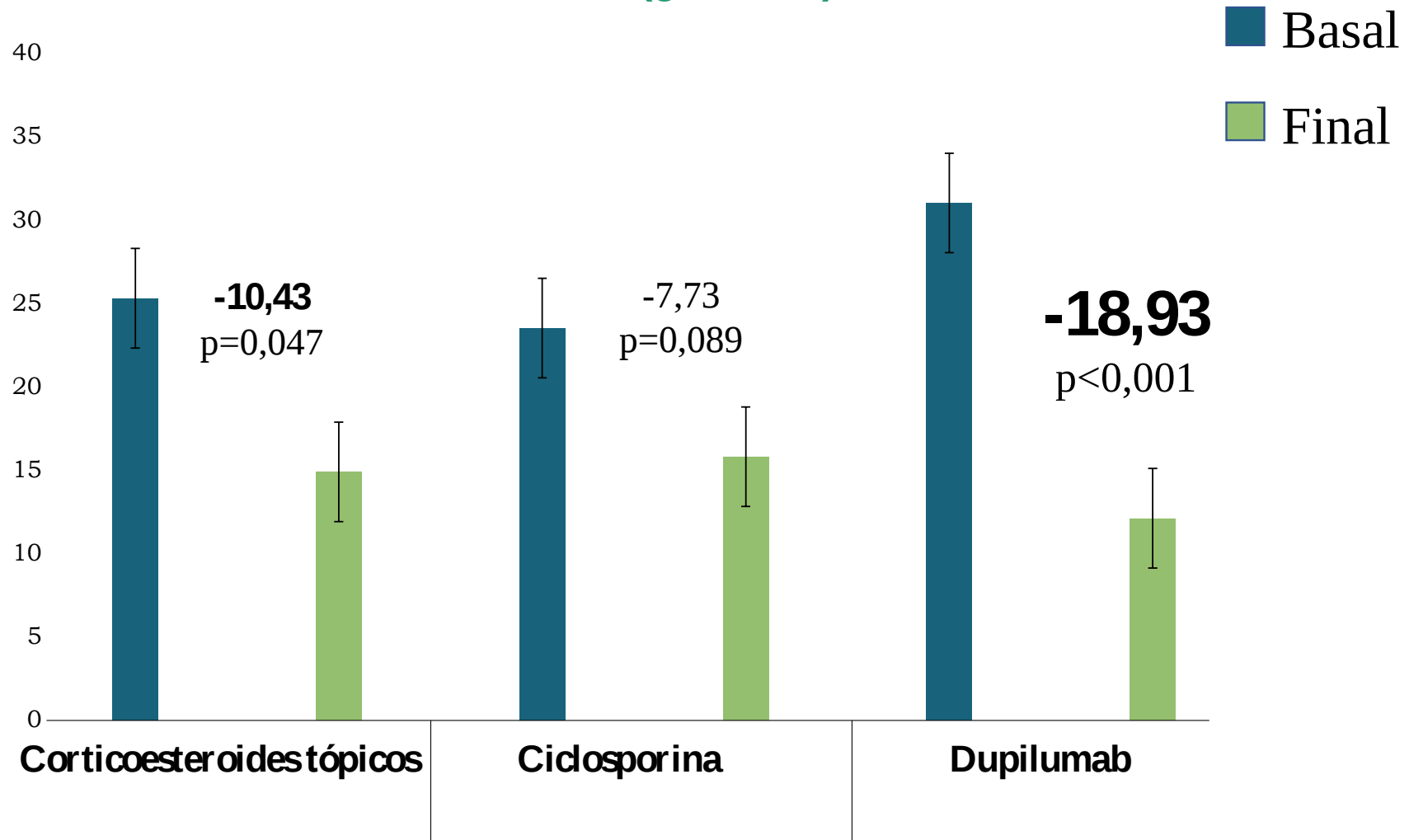


Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 

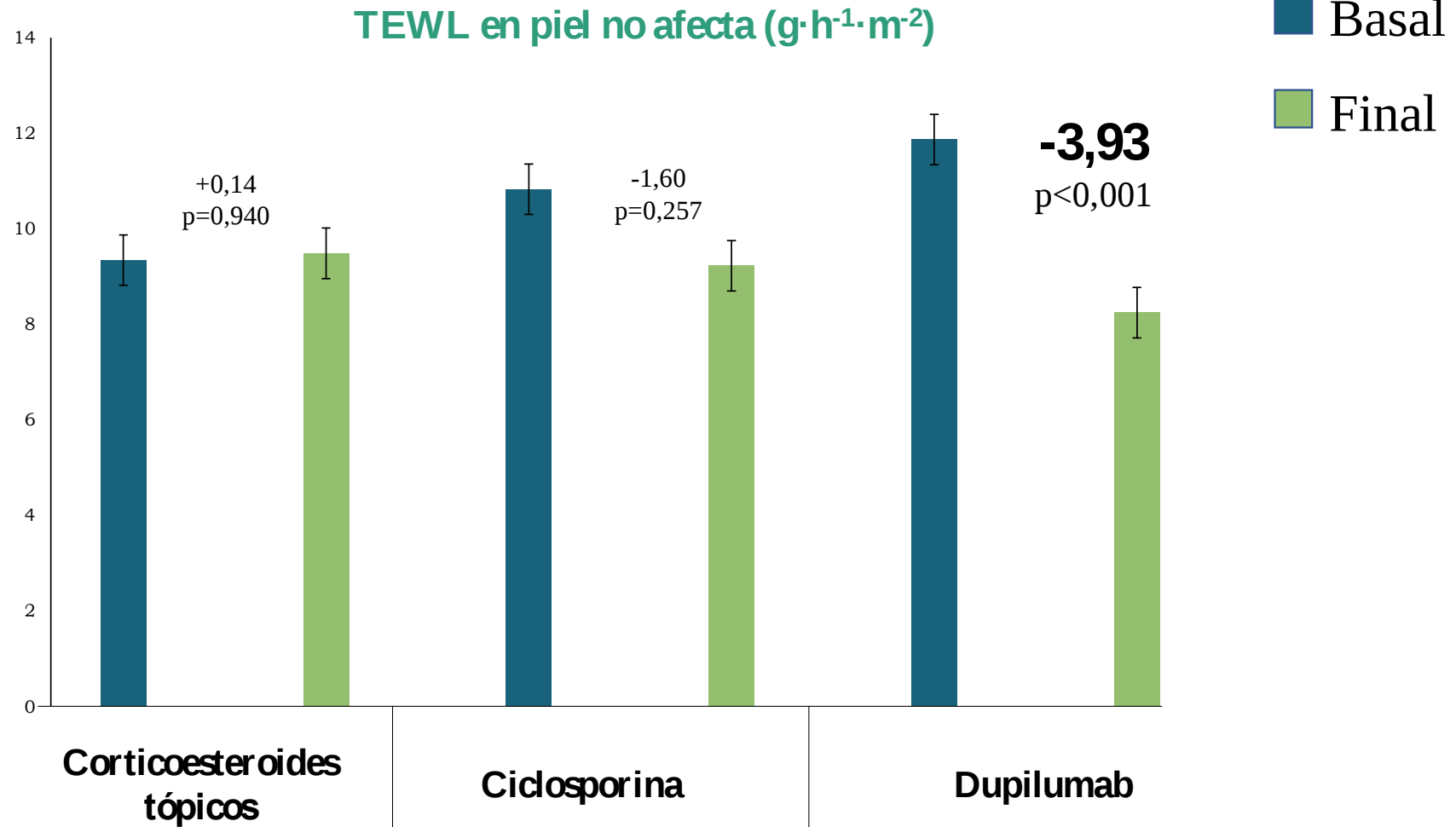


TEWL en eccema (g·h⁻¹·m⁻²)



Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 

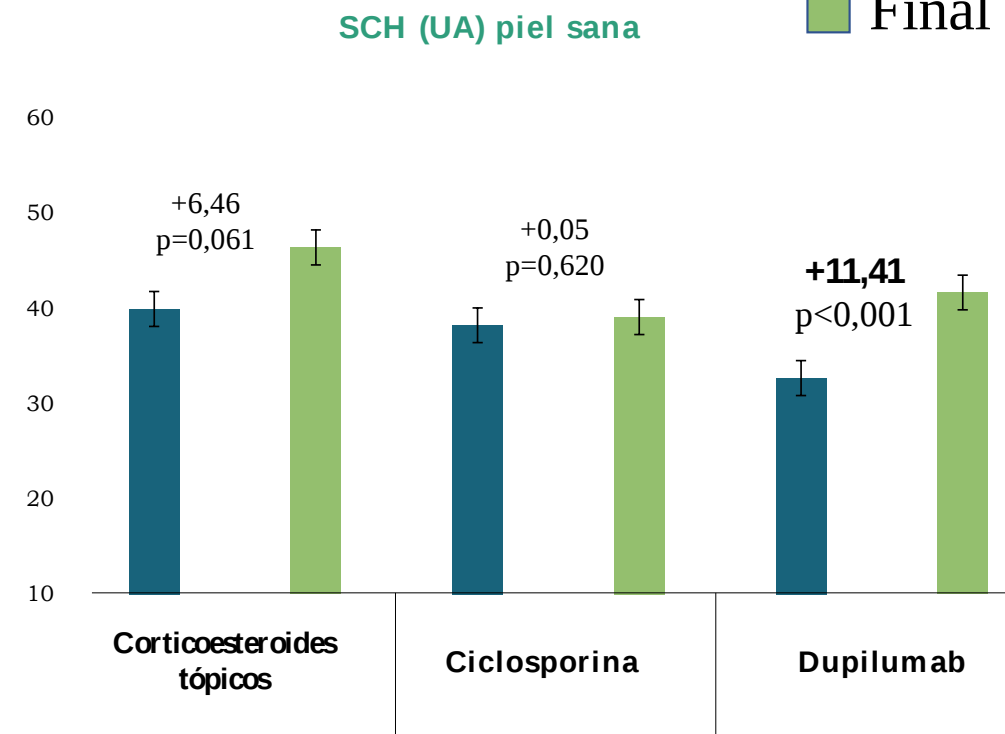
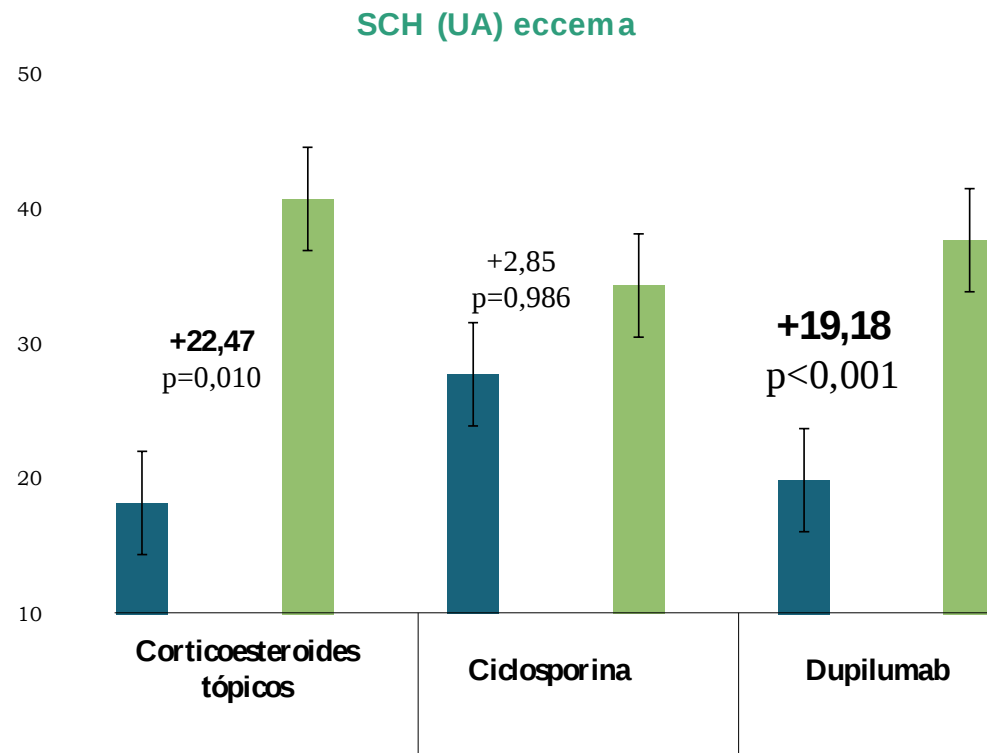


Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 

■ Basal

■ Final



Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

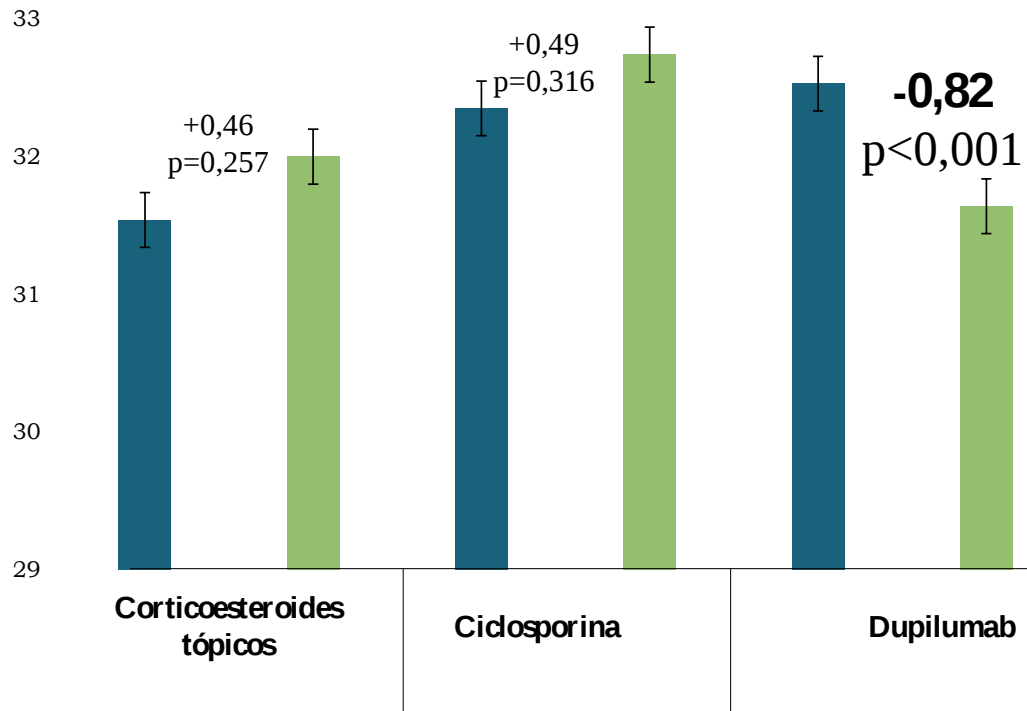
Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 



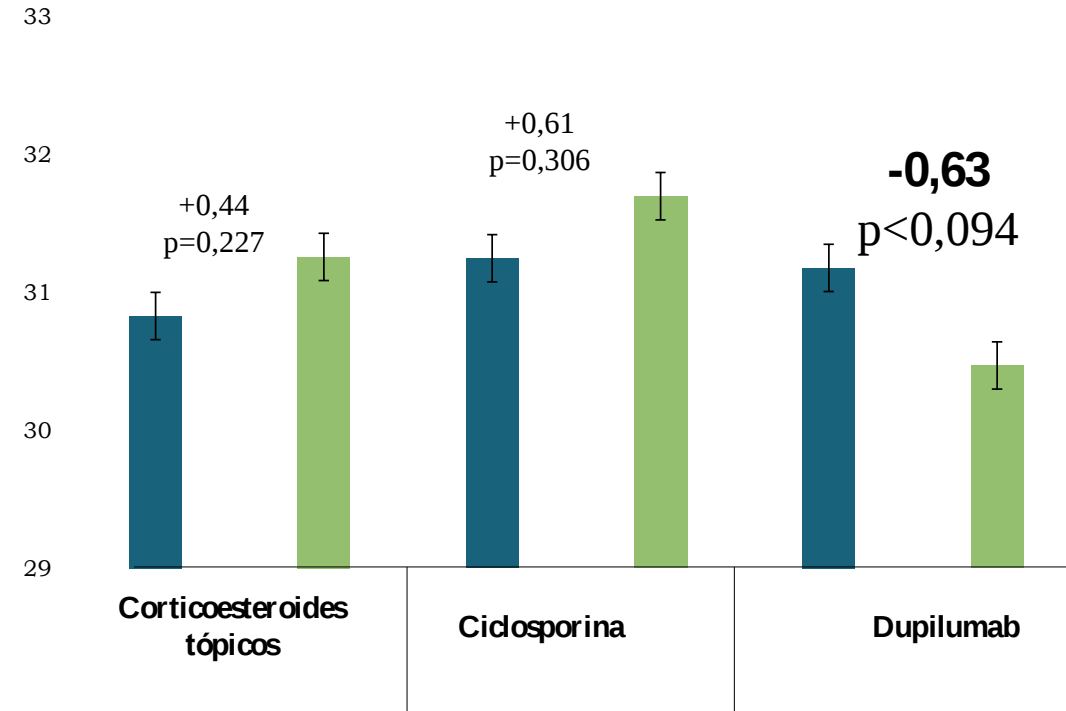
■ Basal

■ Final

Temperatura (°C) eccema



Temperatura (°C) piel sana



Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 

TEWL-50

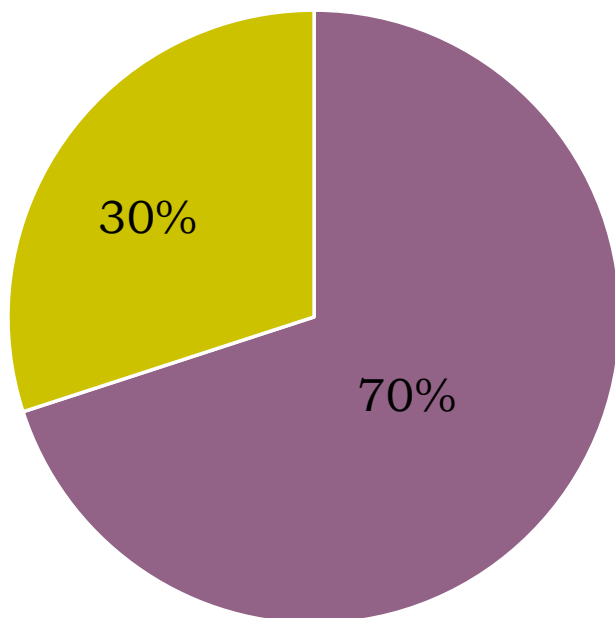
Función barrera

p= 0,004

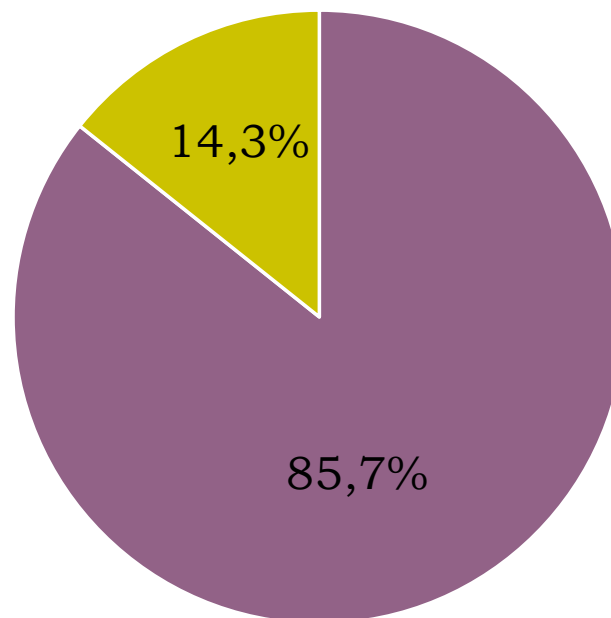
No

Sí

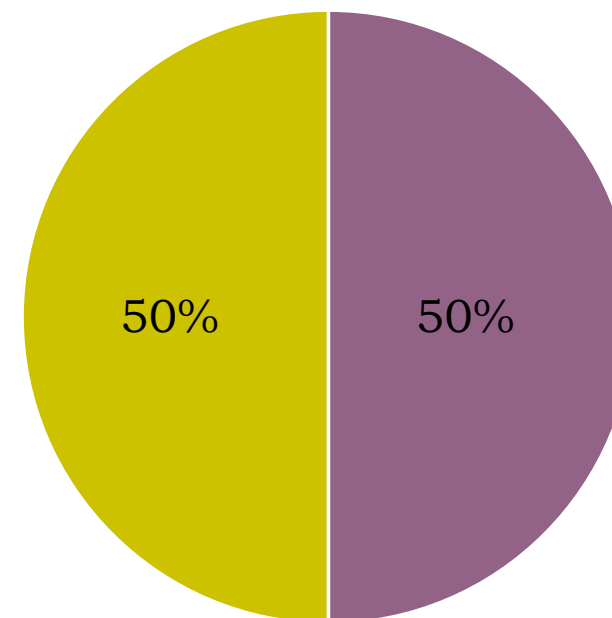
Corticoesteroides tópicos



Ciclosporina



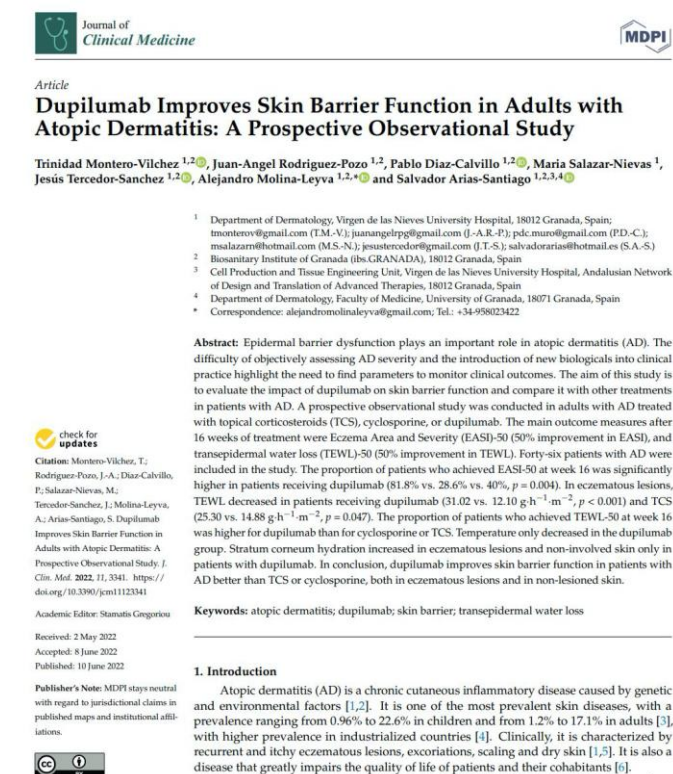
Dupilumab



Valor de p tras construir un modelo de regresión logística multivariante ajustado por la edad, la edad de inicio de la enfermedad, el sexo, el hábito de fumar y el hábito de hidratación de la piel, el tratamiento con dupilumab surgió como un factor independiente para alcanzar el TEWL-50 (p = 0,004)

Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study

Trinidad Montero-Vilchez ^{1,2} , Juan-Angel Rodriguez-Pozo ^{1,2}, Pablo Diaz-Calvillo ^{1,2} , Maria Salazar-Nievas ¹, Jesús Tercedor-Sanchez ^{1,2} , Alejandro Molina-Leyva ^{1,2,*}  and Salvador Arias-Santiago ^{1,2,3,4} 

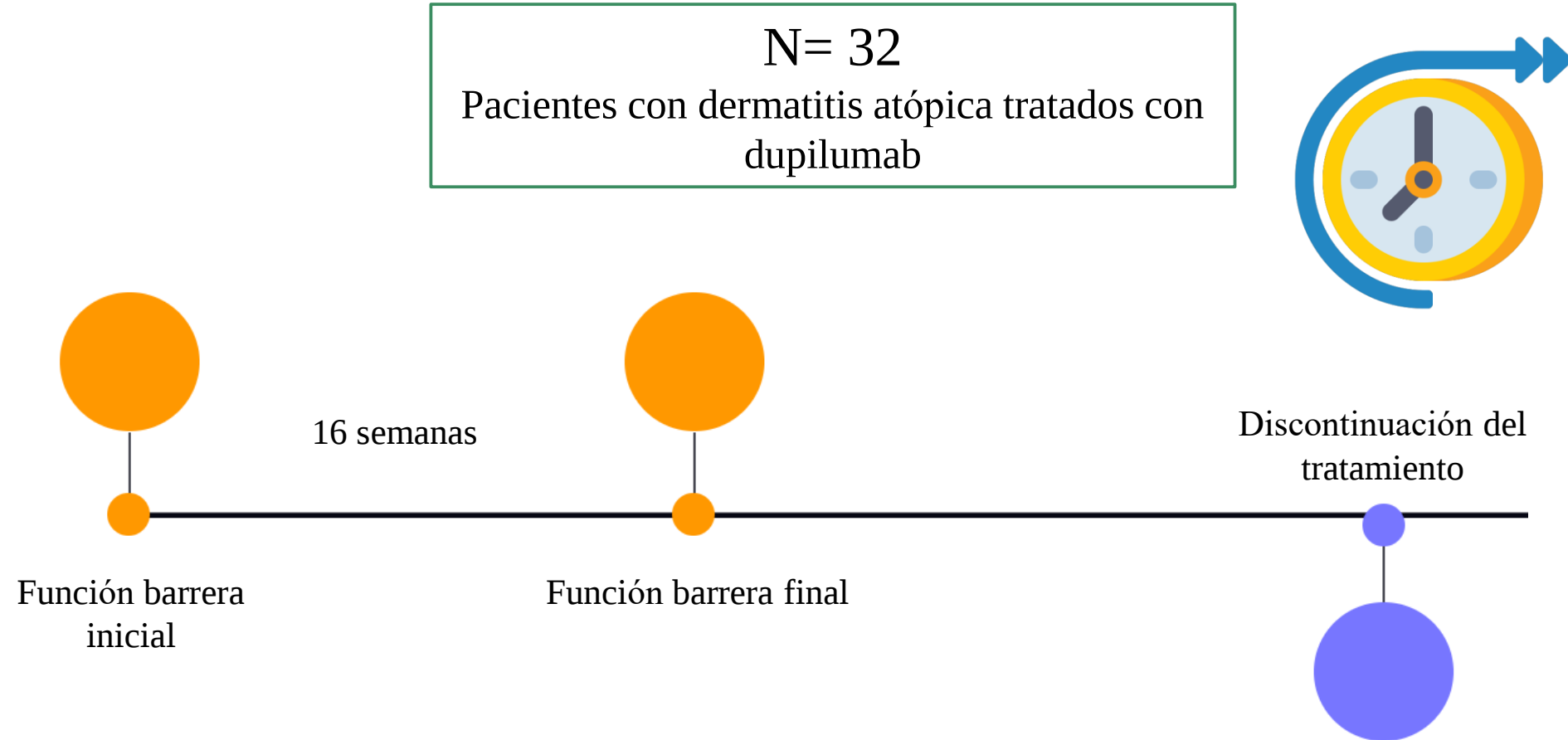


Dupilumab mejora la función barrera en

pacientes con dermatitis atópica

- Disminuye la TEWL en piel con lesiones eccematosas y piel sana
- Aumenta SCH
- Disminuye la temperatura

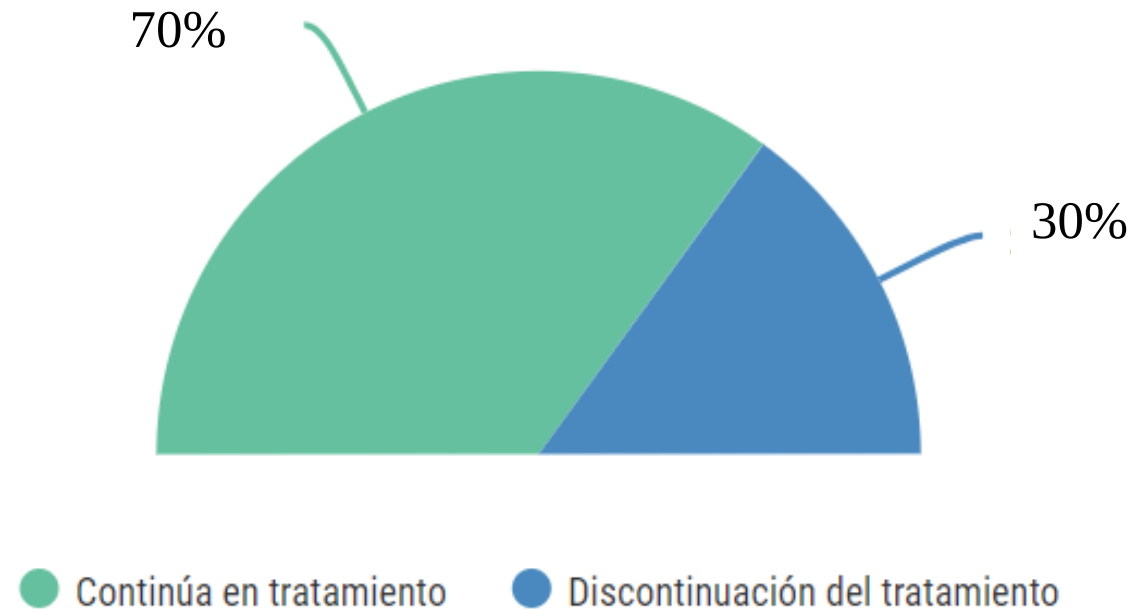
Seguimiento de pacientes con DA y Dupilumab



Seguimiento de pacientes con DA y Dupilumab

N= 32

Mediana de seguimiento: 80 semanas

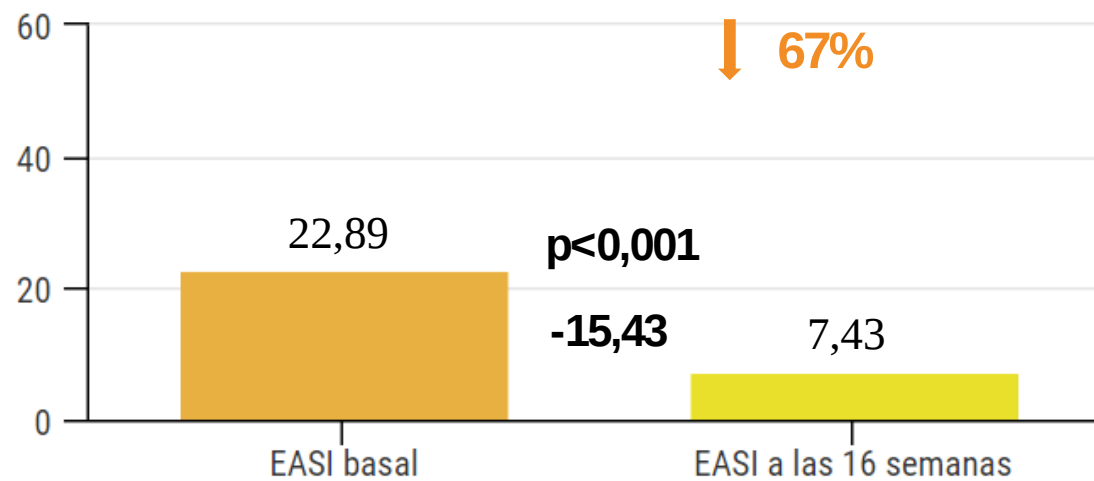


EASI

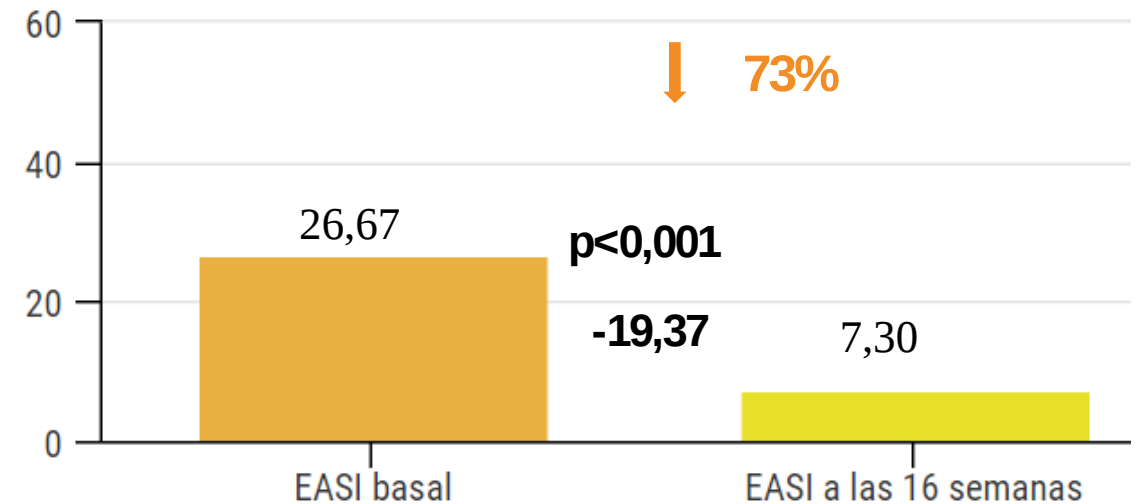
Basal
Final

Mejoría de la gravedad en semana 16 similar en ambos grupos

Continúan en tratamiento



Discontinúan el tratamiento



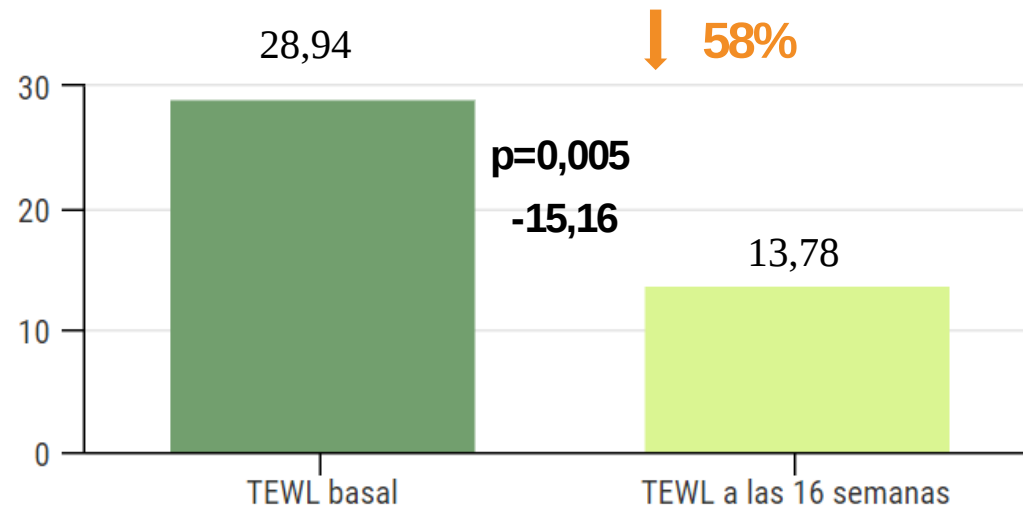
TEWL

Basal

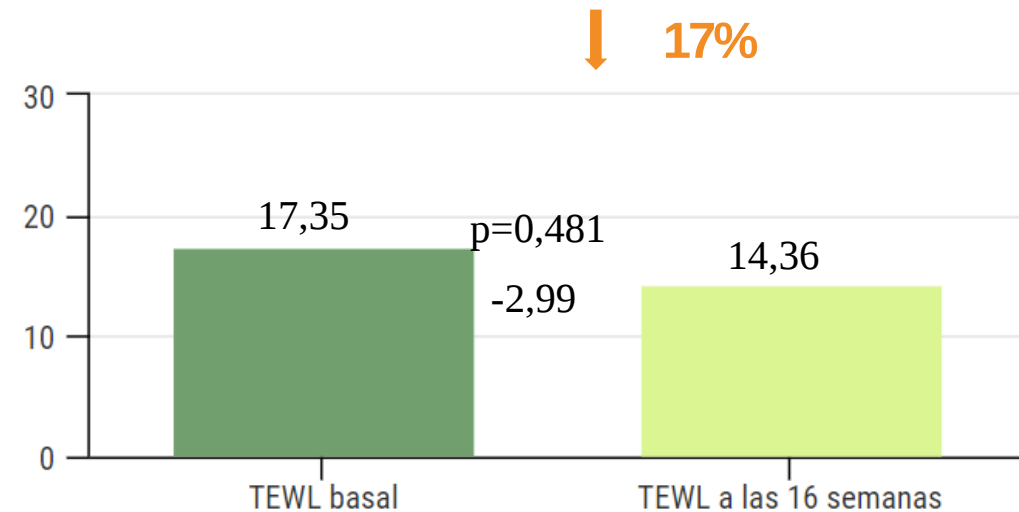
Final

TEWL NO se modifica en semana 16 en los pacientes que fallan a dupilumab

Continúan en tratamiento



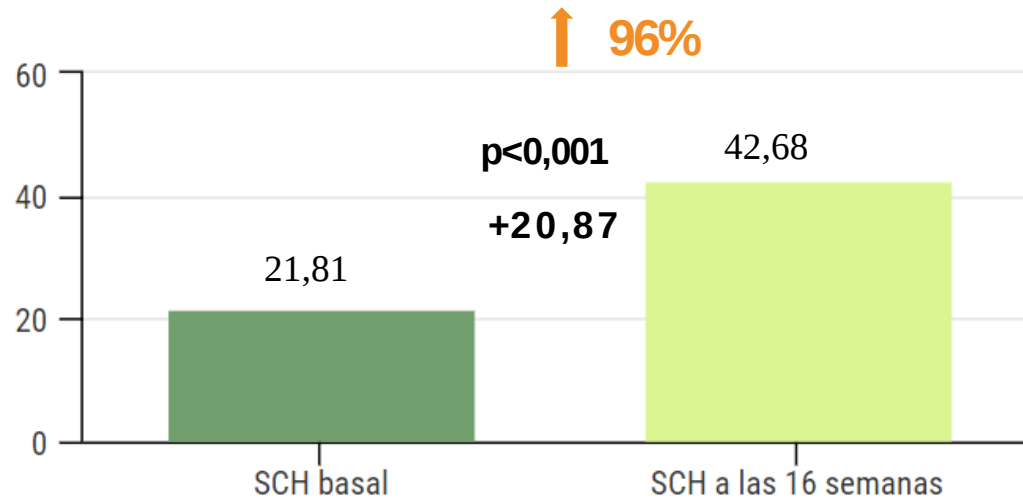
Discontinúan el tratamiento



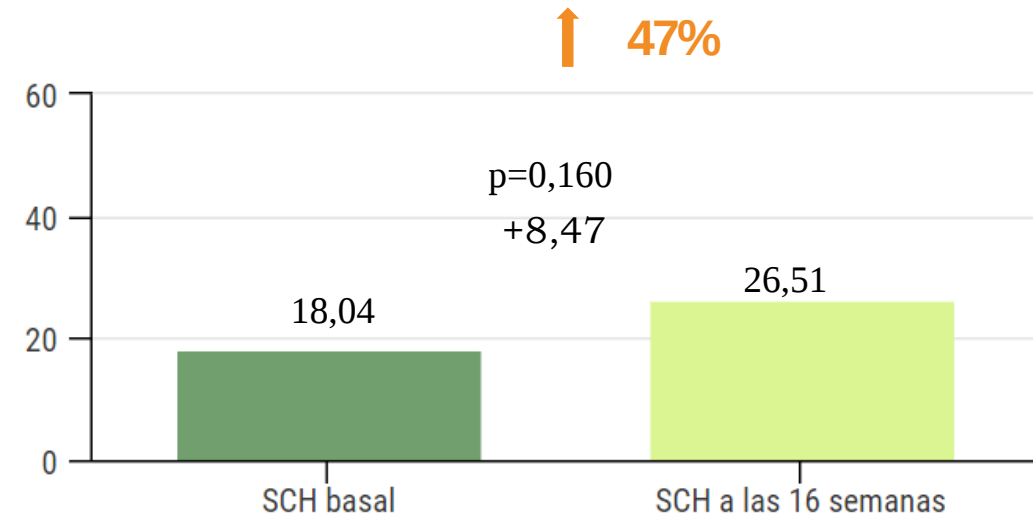
SCH

SCH NO se modifica en semana 16 en los pacientes que fallan a dupilumab

Continúan en tratamiento



Discontinúan el tratamiento





La **TEWL** y la **SCH** podrían utilizarse como **marcadores terapéuticos** en pacientes con dermatitis atópica tratados con dupilumab.

REVISION SISTEMÁTICA



	Number of all participants included	Patients treated with dupilumab	Age* (years)	Sex* (female : male ratio)	Comparator	Follow-up (weeks)
Berdyshev et al. 2022	52	26	Adults (20): 37.5 (range 18-62) Adolescents (6): 13.15 (range 12-17)	11:15	Healthy volunteers	16
Montero-Vilchez et al. 2022	46	22	28.95 (SD 10.83, range 18-65)	15:7	TCS (n=10) CsA (n=14)	16
Cristaudo et al. 2021	30	30	36.1 (range 20 – 61)	19:11	None	8
Ferrucci et al. 2021	78	78	35(median) (IQR 24.75-46.5)	10:3	None	32
Furahasi et al. 2021	7	7	40.4 (15.8)	NS	Healthy volunteers	24
Lee et al. 2021	20	10	34.2	NS	Healthy volunteers	12

REVISION SISTEMÁTICA

	Measurement location	Basal TEWL (g/m ² /h)	Final TEWL (g/m ² /h)	Changes in TEWL	Other parameters assessed
<u>Berdyshev et al. 2022</u>	Eczematous lesion on the volar forearm	608 (SD 479.747) ^	227 (SD <u>156.3</u>)^	TEWL AUC10, TEWL before STS, after 5 STS, and after 10 STS decreased as early as day 15 and sustained through week 16 ($p < 0.0001$).	Fast (within 4 weeks) improvement in ceramide composition ($p < 0.001$)
	Non-lesional skin on the volar forearm	NS	NS	TEWL AUC10, TEWL before STS, after 5 STS, and after 10 STS decreased as early as D day 15 and sustained through week 16 ($p < 0.0001$).	
<u>Montero-Vilchez et al. 2022</u>	Eczematous lesion on the volar forearm	31.02 (SD 16.93)	12.10 (SD 5.05)	TEWL decreased ($p < 0.001$) 50% (11/22) of the patients reached an improvement in TEWL $> 50\%$	SCH increased (19.93 vs. 37.73 AU, $p < 0.001$) Temperature decreased (32.53 vs. 31.64 °C, $p = 0.009$). pH did not change
	Non-lesional skin of the volar forearm	11.87 (SD 4.77)	8.25 (SD 2.15)	TEWL decreased ($p = 0.006$)	SCH increased (32.68 vs. 41.68 AU, $p < 0.001$) Temperature and pH did not change
<u>Cristaudo et al. 2021</u>	Eczematous lesion on the volar forearm	31.44 (SD 13.52)	21.8 (SD 9.97)	TEWL decreased ($p = 0.004$)	SCH slightly increased (not statistically significant)
<u>Ferrucci et al. 2021</u>	Non-lesional skin immediately below the antecubital fossa of the right arm.	14 (IQR = 8–20) Patients with normal TEWL (< 6.3): 9% (7/78)	NS	T4: Median TEWL reduction 0 (IQR: –3.5 to –2). Patients with normal TEWL (< 6.3): 17.5% (13/78) T16: Median TEWL reduction –3.7 (IQR: –8 to 0). Patients with normal TEWL (< 6.3): 23.7% (16/78) T32: Median TEWL reduction –5 (IQR: –11 to –0.6). Patients with normal TEWL (< 6.3): 25.5% (18/78)	No
<u>Furahasi et al. 2021</u>	Eczematous lesions on the forehead, cheek,	NS	NS	TEWL in the lesions decreased quickly (2 weeks)	SCH was not increased over half a year

- ✓ Función barrera y modelos de DA in vitro
- ✓ Homeostasis cutánea: utilidad en la práctica clínica
- ✓ **Biomarcadores en DA**
- ✓ Terapias avanzadas en DA



IV EDICIÓN

INMUNOTERAPIA
EN DERMATOLOGÍA

Biomarkers in atopic dermatitis

Daphne Bakker, MD, PhD,^a Marjolein de Bruin-Weller, MD, PhD,^a Julia Drylewicz, PhD,^b Femke van Wijk, MD, PhD,^b and Judith Thijs, MD, PhD^a *Utrecht, The Netherlands*



Biomarcador

FDA: Una característica definida que se mide como indicador de un proceso normal o patológico o como una respuesta biológica a una exposición o una intervención, incluyendo intervenciones terapéuticas. Los biomarcadores pueden incluir características moleculares, histológicas, radiológicas o fisiológicas.

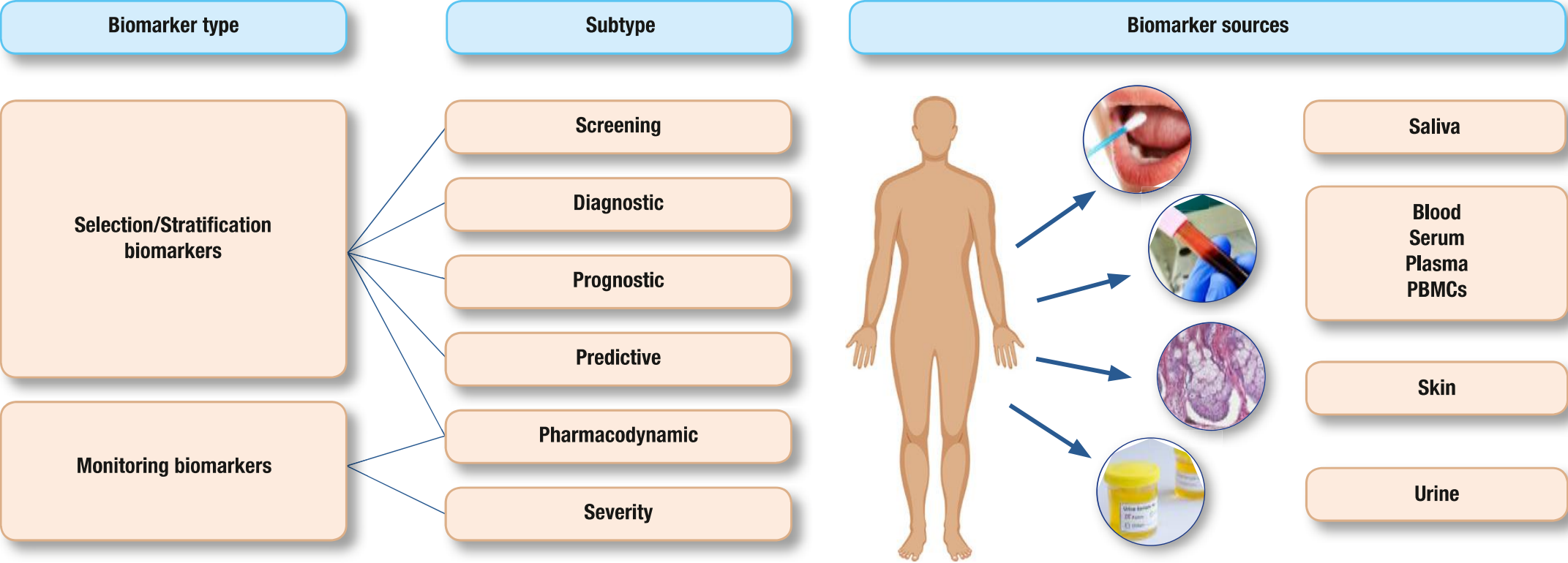
EMA: Molécula biológica encontrada en sangre u otros fluidos corporales o tejidos que puede usarse como seguimiento de un proceso corporal o una enfermedad en humanos o animales

Características del biomarcador

- **Fiable:** independiente de circunstancias externas
- **Validez clínica:** predecir resultados clínicamente relevantes
- **Valor predictivo positivo**
- **Relevancia** sobre diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención
- De **respuesta** terapéutica

Biomarkers in atopic dermatitis

Daphne Bakker, MD, PhD,^a Marjolein de Bruin-Weller, MD, PhD,^a Julia Drylewicz, PhD,^b Femke van Wijk, MD, PhD,^b and Judith Thijs, MD, PhD^a *Utrecht, The Netherlands*

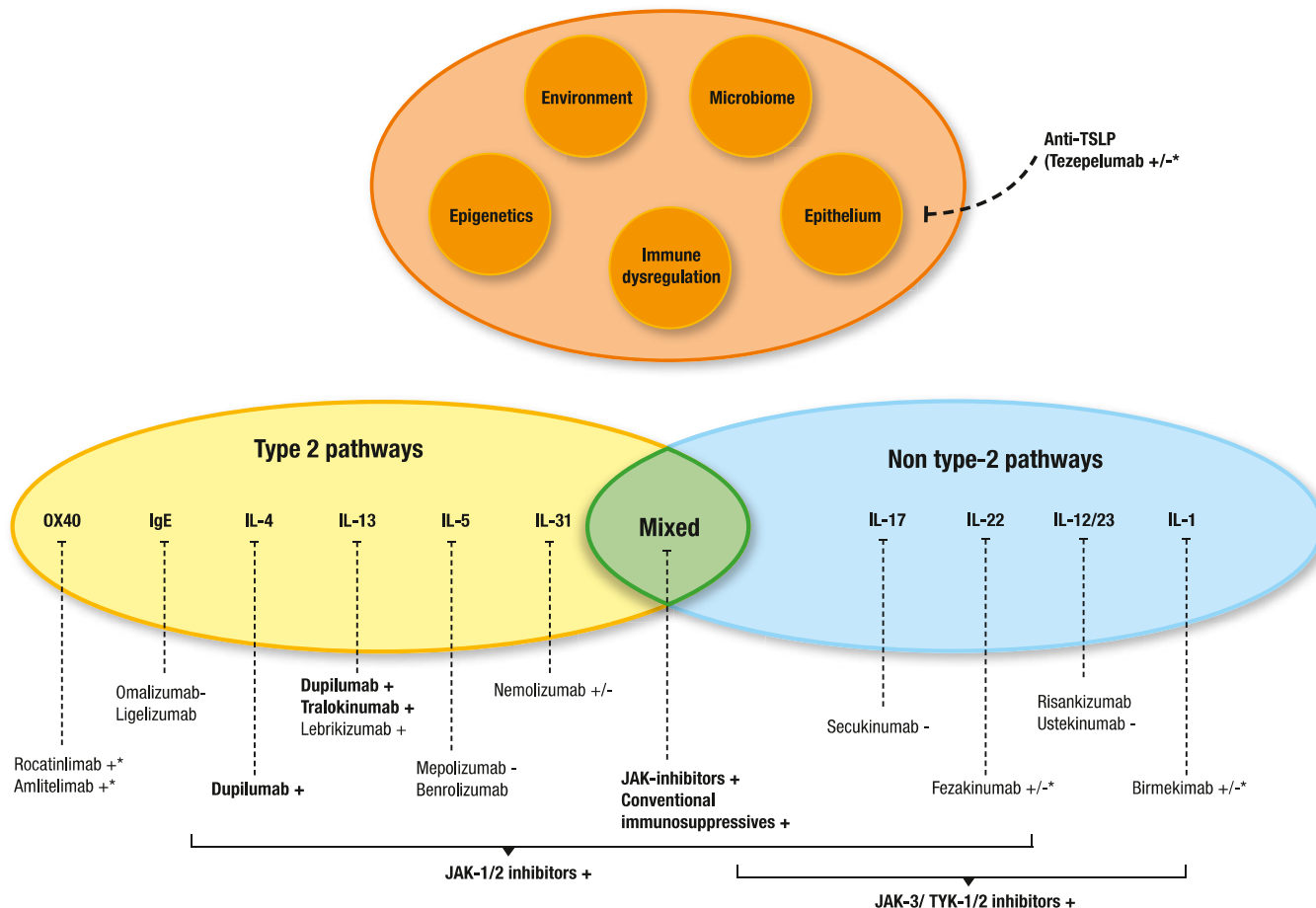


Biomarkers in atopic dermatitis

Daphne Bakker, MD, PhD,^a Marjolein de Bruin-Weller, MD, PhD,^a Julia Drylewicz, PhD,^b Femke van Wijk, MD, PhD,^b and Judith Thijs, MD, PhD^a *Utrecht, The Netherlands*



Pathogenic pathways



• No disponemos de biomarcadores validados para uso clínico:

- Limitada validez externa
- Impacto clínico poco relevante
- Limitaciones metodológicas en los estudios

BIOMARCADORES EN DA



Diagnóstico diferencial DA y psoriasis

NOS2 (óxido nítrico sintasa 2), **CCL27 /CTACK** (promueve inflamación por Linfocitos T cutáneos)

Gravedad de la enfermedad

CCL17/TARC, CCL22/MDC (quimiocinas estimulantes de linfocitos), **IgE, eosinófilos, IL-22, IL-13, IL-18, CCL27/CTACK, S100A7/12, E-selectina** (receptores de adhesión), **MMP12** (metaloproteinasas), **LDH, CCL18/PARC, eotaxin-3/CCL26** (quimiocina), **IL-19** (Th2)

Predictor de respuesta terapéutica

CCL17/TARC, MDC/CCL22, IL13, S100A7/8/12, IL22, CCL13/MCP4, eotaxina-3/CCL26, CCL18/PARC

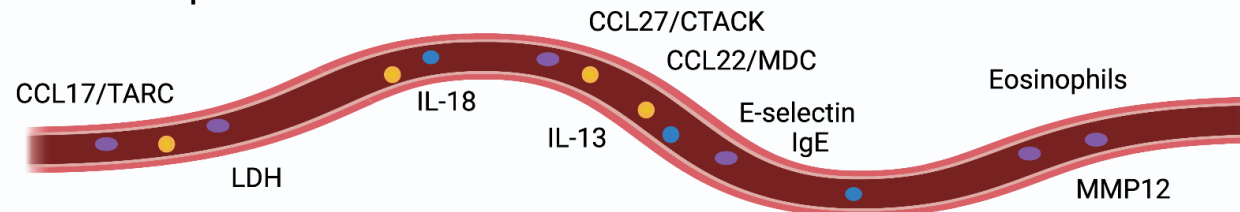
Pronóstico/ comorbilidades

IgE, KRT5, KRT14, KRT16 (alergias alimentarias); **IgE, mutaciones FLG** (asma, dermatitis de contacto irritante y alérgica y la alopecia areata)

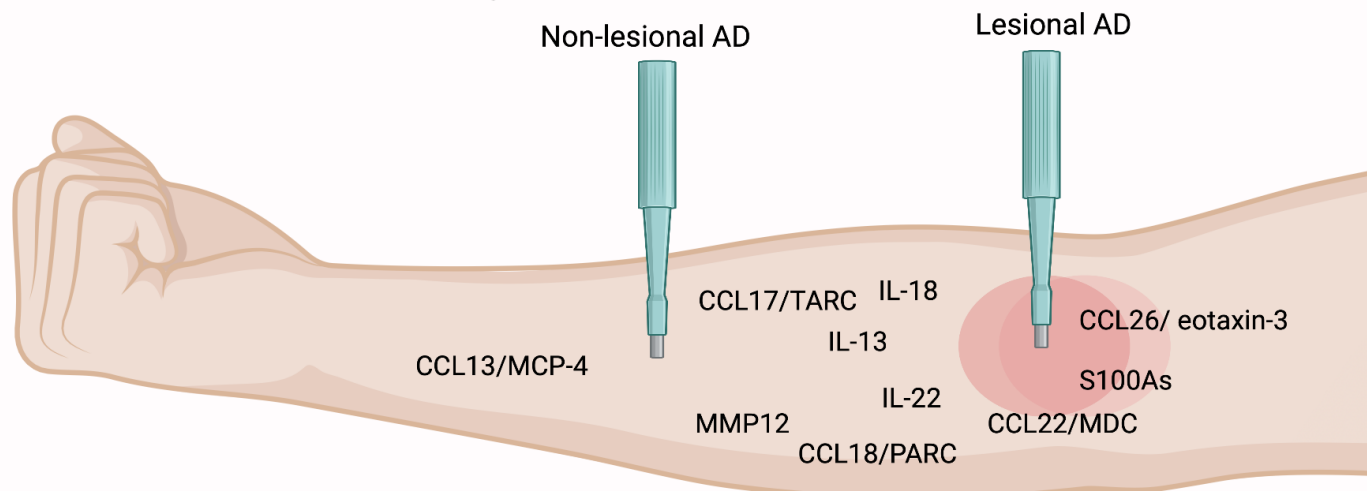
En la actualidad **no existen realmente biomarcadores validados para la DA**, pero se están analizando. Un biomarcador confiable reduciría las diferencias del observatorio.

Biomarcador	Diagnóstico diferencial DA/psoriasis	Gravedad	Predictor de respuesta terapéutica	Pronóstico/ comorbilidades	Fuente de la muestra				Método de laboratorio	
					Suero	Biopsia	Piel Tape-strip	Interstitial fluid	Suero	Piel
CCL17/TARC		+++	+	+	+(20)	+(1)	+(2)	-	E	IF ECL PCR
CCL22/MDC		+++	+		+(11)	+(3)	-	-	E ECL O	PCR
CTACK/CCL27	+	+	+		+(6)	-	-	-	E	-
IgE			+	+	+(14)	-	-	-	IRMA FEIA E N F	-
Eosinophils/ECP		+		+	+(13)	-	-	-	C RIA IC FEIA	-
IL-22		+			+(2)	+(6)	-	-	F EMD	PCR
IL-13			+		+(2)	+(5)	+(1)	+(1)	E	PCR
IL-18		+			+(6)	+(1)	+(2)	-	E	E ECL O
S100A7/12			+		-	+(6)	+(1)	-	-	PCR
CCL13/MCP-4		+	+			+(3)	+(1)	-		
E-selectin		+			+(6)	-	-	-	E O	-
NOS2	+									
MMP12		+			+(3)	+(3)	+(1)		O	PCR R
LDH		+		+						
CCL18/PARC		+	+		+(1)	+(3)	+(1)	-	E	PCR
Eotaxin-3/CCL26			+	+	+(2)	+(1)	+(1)	-	E ECL	PCR
IL-19		+			+(2)	+(1)	+(2)	-	E	PCR R
miR-203		+	+		+(1)	+(1)	-		qPCR	qPCR

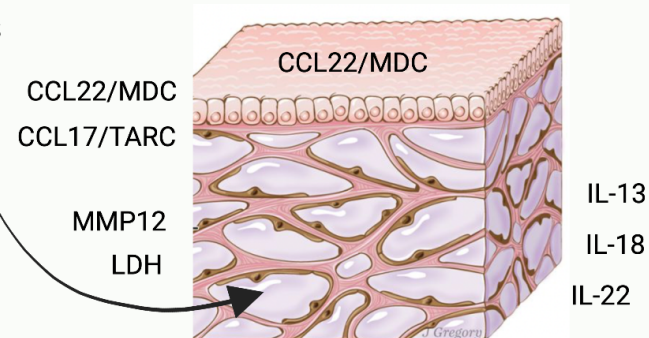
Serum sample Option 1: Blood of AD patients



Option 2: Tape strip or skin biopsy



Interstitial fluid collection Option 3: Interstitial fluid of AD patients

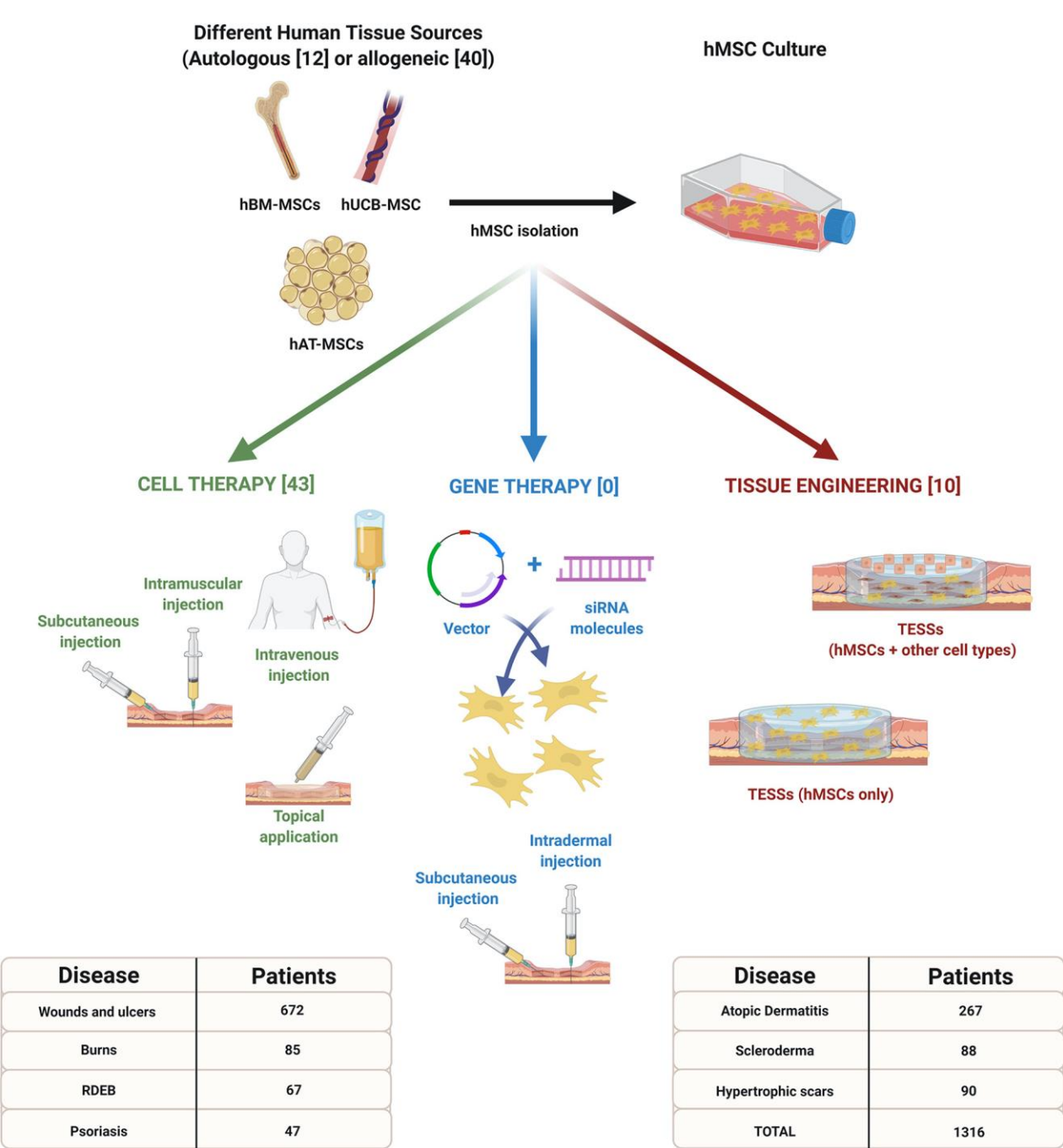


- ✓ Función barrera y modelos de DA in vitro
- ✓ Homeostasis cutánea: utilidad en la práctica clínica
- ✓ Biomarcadores en DA
- ✓ **Terapias avanzadas en DA**



IV EDICIÓN

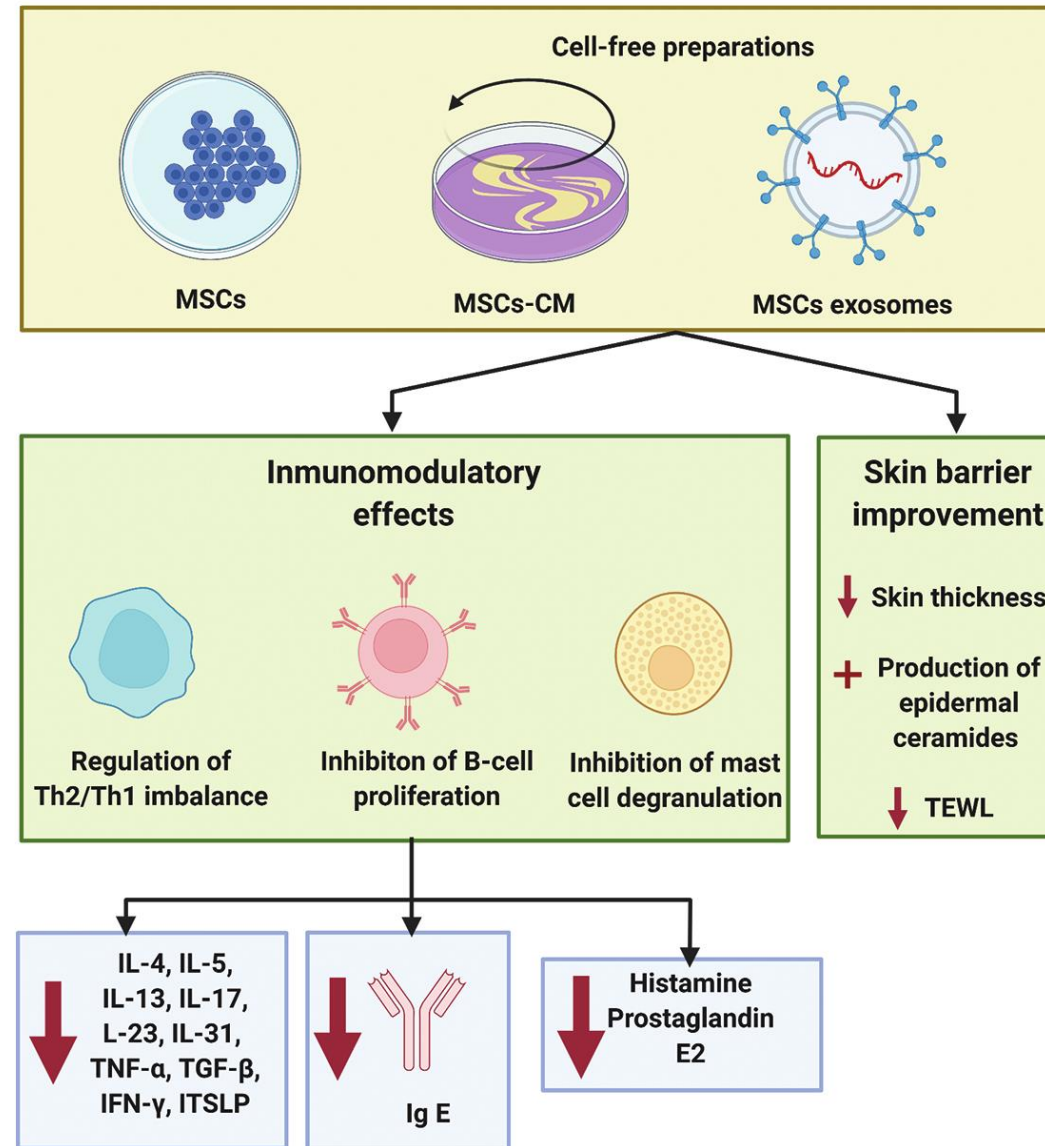
INMUNOTERAPIA
EN DERMATOLOGÍA



Mesenchymal stem cells and cell-free preparations for treating atopic dermatitis

TRINIDAD MONTERO-VILCHEZ^{1,2,4}; MANUEL SANCHEZ-DIAZ^{1,2}; CAROLINA MONTERO-VILCHEZ³;
ALVARO SIERRA-SANCHEZ²; SALVADOR ARIAS-SANTIAGO^{1,2,4}

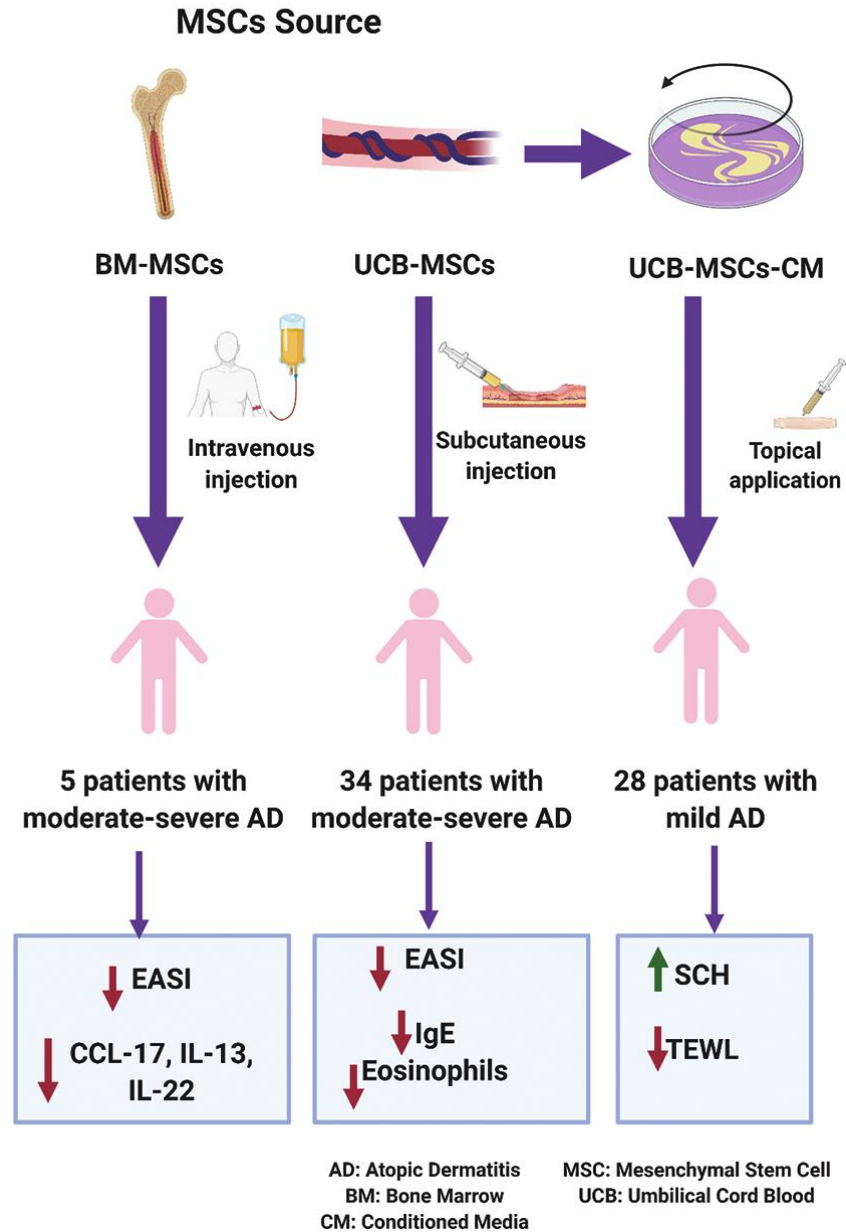
Biological mechanisms of MSCs and cell-free preparations for AD treatment



Mesenchymal stem cells and cell-free preparations for treating atopic dermatitis

TRINIDAD MONTERO-VILCHEZ^{1,2,4}; MANUEL SANCHEZ-DIAZ^{1,2}; CAROLINA MONTERO-VILCHEZ³;
ALVARO SIERRA-SANCHEZ²; SALVADOR ARIAS-SANTIAGO^{1,2,4}

Clinical use of MSCs and cell-free preparation



- ✓ Función barrera y modelos de DA in vitro
- ✓ Homeostasis cutánea: utilidad en la práctica clínica
- ✓ Biomarcadores en DA
- ✓ Terapias avanzadas en DA



IV EDICIÓN

INMUNOTERAPIA
EN DERMATOLOGÍA

