



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

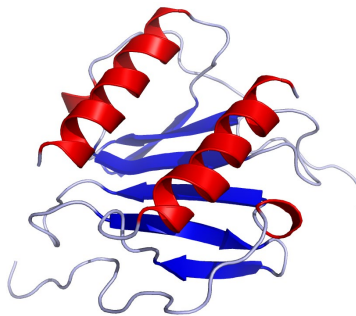
Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: Estudio bibliográfico del papel de las interleucinas en enfermedades cutáneas, como psoriasis y piel atópica.

Revisión bibliográfica: Estudo bibliográfico do papel das interleucinas en enfermidades da pel, como psoríase e pel atópica.

Literature review: Bibliographic study of the role of interleukins in skin diseases, such as psoriasis and atopic skin.



Sara Pontón Pandal

Curso: 2021-2022.

Convocatoria: Junio

Directora: María Esperanza Cerdán Villanueva

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Psoriasis y piel atópica	1
1.2. Psoriasis y piel atópica en la población	1
1.3. Las interleucinas	2
1.4. IL-13 e IL-4: estructura molecular y receptores	4
1.5. IL-17 e IL-23: estructura molecular y receptores	6
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
4. RESULTADOS	8
4.1. Interleucinas como principales precursores de enfermedades cutáneas	8
4.2. Breve mención a otras interleucinas implicadas en las enfermedades cutáneas	10
4.3. Mecanismo de acción de las interleucinas en relación con las enfermedades cutáneas	11
4.4. Mecanismo de acción de IL-13 e IL-4 en la piel atópica.....	11
4.5. Mecanismo de acción de IL-17 e IL-23 en la psoriasis.....	14
4.6. Uso de las interleucinas como tratamiento para enfermedades cutáneas y otras estrategias	15
5. CONCLUSIONES	16
6. CONCLUSIONS	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Las interleucinas, abreviadas como IL, han sido vistas como una de las causas principales del desarrollo de enfermedades cutáneas, como psoriasis y piel atópica, que afectan gravemente a la vida de las personas que las padecen. Pese a esto, en los últimos años han surgido estudios que explican el uso de las interleucinas como posible tratamiento contra estas enfermedades.

En esta memoria se revisa el papel que juegan las interleucinas (IL) en las enfermedades cutáneas. Con énfasis sobre el papel de IL4 e IL13 en la piel atópica, así como el de IL17 e IL23 en la psoriasis, incluyendo su mecanismo de acción. Se considera también su aplicación actual en usos terapéuticos o sus aplicaciones futuras. Los resultados expuestos muestran que, pese al desconocimiento que existe aún hoy en día en relación a muchos aspectos sobre su papel en estas enfermedades, los resultados de los experimentos realizados en los últimos años indican que estas moléculas pueden contribuir a la mejora de la salud y calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: interleucinas, psoriasis, piel atópica, tratamientos, mecanismo de acción.

ABSTRACT

Interleukins, abbreviated to IL, have been seen as one of the main causes of the development of skin diseases, such as psoriasis and atopic skin, which seriously affect the lives of people who suffer from it. Despite this, in recent years studies have emerged that explain the use of interleukins as a possible treatment against these diseases.

In this report, the role played by interleukins (IL) in skin diseases is reviewed. With emphasis on the role of IL4 and IL13 in atopic skin, as well as that of IL17 and IL23 in psoriasis, including their mechanism of action. Its current application in therapeutic uses or its future applications is also considered. The results presented show that, despite the lack of knowledge that still exists today in relation to many aspects of its role in these diseases, the results of the experiments carried out in recent years indicate that these molecules can contribute to improving health and quality of life of patients.

Key words: interleukins, psoriasis, atopic skin, treatments, mechanism of action.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Psoriasis y piel atópica

El sistema inmunológico, la respuesta inflamatoria y la coagulación sanguínea son algunos de los mecanismos utilizados por nuestro cuerpo para proporcionar defensas para protegerse contra diferentes factores potencialmente dañinos (Cugno et al., 2019).

En relación con esto, la psoriasis y la piel atópica son las enfermedades inflamatorias cutáneas más comunes, aunque la defensa generada, más que proporcionar un efecto positivo sobre el individuo, afecta de manera negativa a su calidad de vida. Pese a que antiguamente se creía que estas enfermedades tenían causas independientes, se ha observado una correlación positiva entre ellas de forma que aumenta el riesgo de una si ya se padece la otra (Dai et al., 2021).

La psoriasis es una enfermedad crónica cuya predisposición tiene causas poligénicas, pero, en cambio, cuyo desarrollo está condicionado por factores ambientales, como los alérgenos. Afecta al 2% de la población a nivel global, aunque se encuentra distribuida por todo el mundo. Se caracteriza por la presencia de lesiones como pápulas descamativas crónicas, placas, erupciones pustulosas y piel roja, lo que se conoce como eritrodermia (Wolff et al., 2021; Limaye, 2015; Farag et al., 2022).

En cambio, la piel atópica (o dermatitis atópica) es un trastorno agudo, subagudo o crónico con predisposición poligénica, también influida por factores ambientales, y que afecta al 20% de los niños a nivel mundial, aunque solamente al 7-10% de los adultos. Se caracteriza por la presencia de sequedad cutánea y prurito, así como inflamación y engrosamiento de la piel a causa del rascado, lo que se conoce como liquenificación (Wolff et al., 2021; Dai et al., 2021).

1.2. Psoriasis y piel atópica en la población

Como se ha mencionado anteriormente, estas enfermedades afectan a una parte significativa de la población infantil y adulta mundial. Ambas no solo afectan a los individuos de manera física, sino que la disminución del bienestar psicológico y social también juega un papel importante (Kiebert et al., 2002; Timotijević et al., 2017; Lynde et al., 2014).

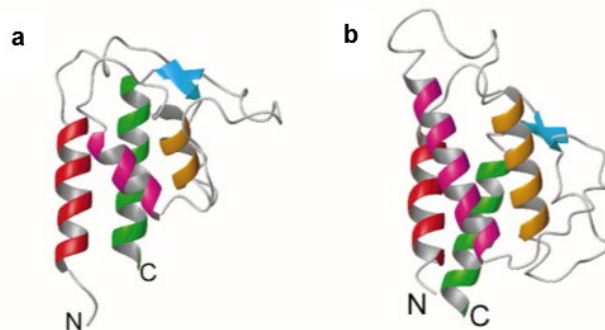
La piel atópica comienza generalmente en la infancia en el 60 % de los casos, aunque se ha visto que en ocasiones desaparece espontáneamente en la adolescencia, por eso el índice de adultos afectados es menor (Kiebert et al., 2002; Dai et al., 2021). Esta enfermedad tiene implicaciones en la calidad de vida de quienes la padecen provocando un gran impacto en el trabajo, sueño y relaciones sociales, así como ansiedad y trastornos de la conducta. A largo plazo puede provocar deficiencias físicas, sociales y psicológicas (Kiebert et al. 2002).

Por otro lado, con la psoriasis se ha observado un deterioro de la calidad de vida en función de la gravedad de la enfermedad, tanto en actividades diarias como en el ámbito laboral; así como una correlación positiva significativa, pero débil, con cambios del estado de ansiedad y depresión (Timotijević et al., 2017).

1.3. Las interleucinas

Las interleucinas son un grupo de proteínas del tipo citocina. Las citocinas son un grupo de proteínas producidas por muchos tipos celulares diferentes, que se encargan de mediar y regular muchos de los aspectos relacionados con la inmunidad. Las quimiocinas son un tipo de citocina que estimula el movimiento de células inmunitarias hacia sus células diana concretas. Hay diferentes tipos de quimiocinas, incluyendo las interleucinas, interferones, factores de necrosis tumoral, y factores de crecimiento (Abbas et al., 2012). Existen diferentes tipos de interleucinas en función de su composición y de la respuesta inmunitaria que regulen. Algunas de las más citadas a lo largo de este trabajo serán IL-4, IL-13 (**Figura 1**), IL-17 (**Figura 2**) e IL-23 (**Figura 3**), aunque otras interleucinas también pueden verse implicadas en procesos relacionados con enfermedades cutáneas.

La primera señal para la producción de interleucinas es la detección de la presencia de un antígeno por parte de las células dendríticas de la piel, las cuales inducen a las células T a producir IL y diferenciarse en Th1, Th2, Th17, etc. Esta diferenciación promueve una distinta producción de quimiocinas y dará por tanto lugar a respuestas inflamatorias y a interacción con otras células (**Figura 4**) (Akdis et al., 2011)



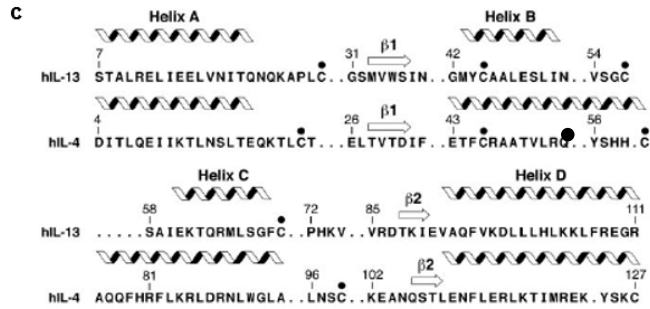


Figura 1. Comparativa de las estructuras de IL-4 e IL-13 humana. (a) Plegamiento de IL-13. (b) Plegamiento de IL-4. Cada hélice viene representada por un color: Hélice A (rojo), Hélice B (rosa), Hélice C (naranja) y Hélice D (verde) (c) Comparación de los residuos de Cys conservados (marcados con un punto negro) en las hélices de IL-4 y IL-13 (Tomada de Eisenmesser et al., 2001).

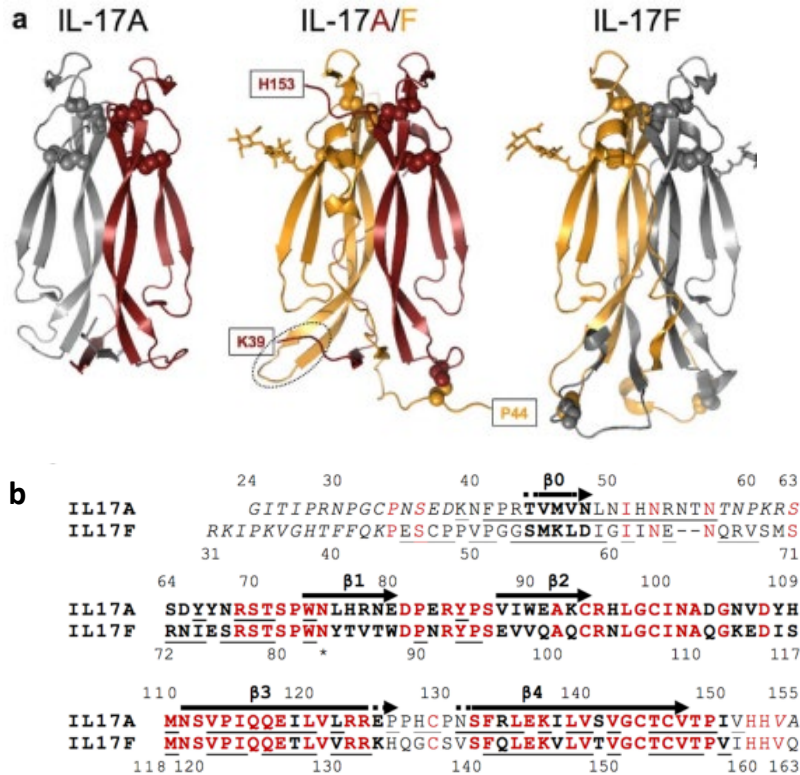


Figura 2. Estructura de IL-17A, IL-17F y el heterodímero IL-17A/F. IL-17A e IL-17F se mapean en el mismo cromosoma y son las más estrechamente relacionadas de las IL-17. (a) Observamos la comparación de la estructura de IL-17A/F situada en el centro (cadena F, naranja, y cadena A, roja) con IL-17F (derecha) e IL-17A (izquierda). Las esferas se tratan de enlaces disulfuro. (b) Alineación de secuencias en función de la estructura de las subunidades de IL-17A e IL-17F en el heterodímero IL-17A/F. Los residuos equivalentes (negrita), los aminoácidos conservados (rojo), los lugares con N-glicosilaciones (asteriscos) los residuos reducidos tras la formación de IL-17A/F (subrayados) y los residuos desordenados, es decir carentes de estructura secundaria, (cursiva) (Tomada de Goepfert et al., 2017).

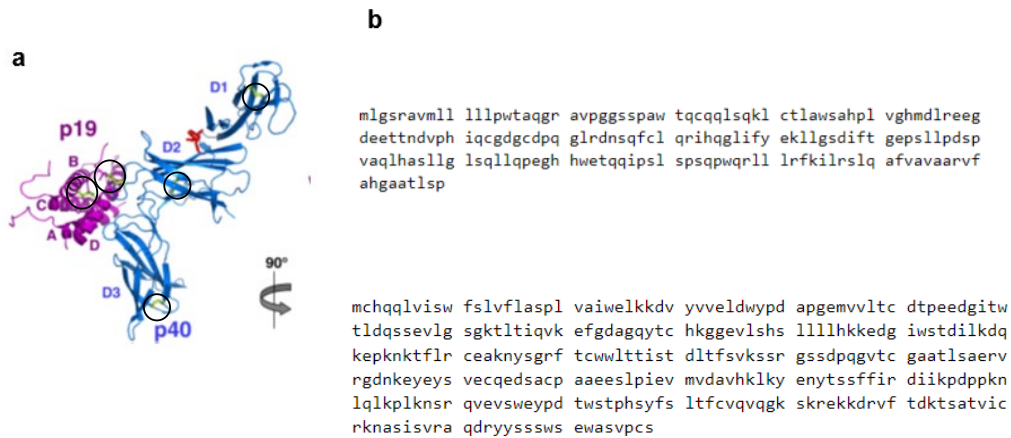


Figura 3. Estructura cristalina de IL-23. (a) La subunidades formadoras de IL-23 aparecen de color azul (p40) y de color morado (p19) y los enlaces disulfuro de amarillo y rodeados. Se observa una estructura ordenada, aunque los bucles (color morado) son más flexibles que el resto de la estructura (Tomada de Lupardus et al., 2008). **(b)** Secuencia de aminoácidos de la subunidad p19 (Tomada de NCBI GenBank #AAG37232.1). **(c)** Secuencia de aminoácidos de la subunidad p40 (Tomada de NCBI GenBank #AAD56386.1).

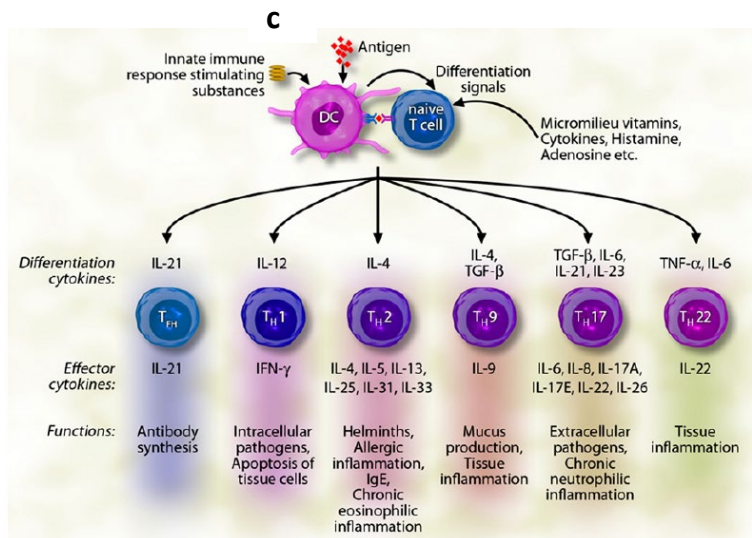


Figura 4. Esquema de la diferenciación de células T y la producción de diferentes interleucinas con sus respectivas funciones en el cuerpo (Tomada de Akdis et al., 2011).

1.4. IL-13 e IL-4: estructura molecular y receptores

La IL-4 (interleucina-4) y la IL-13 (interleucina-13) son dos tipos de citocinas, con cuatro hélices alfa de cadena corta. Los linfocitos Th2 (T helper), los basófilos y los mastocitos son considerados clave para la producción de este tipo de citocinas. Se ha visto que ambas citocinas desempeñan un papel

importante no sólo en el desarrollo de enfermedades como la piel atópica, o la psoriasis, sino también en el asma y otras (Zheng et al., 2009; Bieber, 2019; Moy et al., 2001).

La estructura de ambas citocinas muestra claras diferencias en su secuencia y en la longitud de sus hélices. Los trabajos de Moy et al. (2001) y Eisenmesser et al. (2001) concluyeron que IL-4 e IL-13 presentan una topología similar, aunque la longitud de sus hélices sea distinta (**Figura 1**). Si observamos el plegamiento de ambas interleucinas podemos ver que las hélices alfa identificadas en la figura como B (rosa) y C (verde) de IL-4 tienen el doble de longitud que las de IL-13, mientras que el resto son similares.

IL-4 y IL-13 tienen un receptor celular común: IL-4R α pero, para desencadenar la respuesta, IL-13 también necesita otros dos receptores, IL-13R α 1 e IL-13R α 2; mientras que IL-4 solamente necesita que IL-4R α active la señalización a través de JAK1 y JAK3 (también llamadas Janus quinasas, y pertenecientes a una familia de proteínas asociadas a los receptores de citocinas). IL-13 necesita utilizar a IL-13R α 1 para realizar la señalización de JAK1 y JAK2 tras unirse a IL-4R α . IL-13R α 2 se utiliza para poder asociarse a CH3L1 (una proteína quinasa) necesaria para la activación de mitógenos. También se ha visto que IL-13R α 2 atenúa la señalización de IL-4 (Hamann et al., 2018; Bieber, 2019).

Ya que IL-4 e IL-13 poseen tipos de receptores diferentes, las respuestas que desencadenan también lo serán. IL-4 se ha visto que tendrá un papel más relevante para los aspectos centrales de la respuesta de Th2, promoviendo la diferenciación de las células T. La IL-4 participa en mecanismos de localización en ganglios linfáticos o en producir y regular la inmunidad humoral, por ejemplo. Al contrario que IL-4, IL-13 tiene un papel más relevante a nivel tisular, tejidos periféricos y fase efectora de la respuesta inmunitaria (**Figura 5**) (Hamann et al., 2018; Bieber, 2019; Chiricozzi et al., 2020).

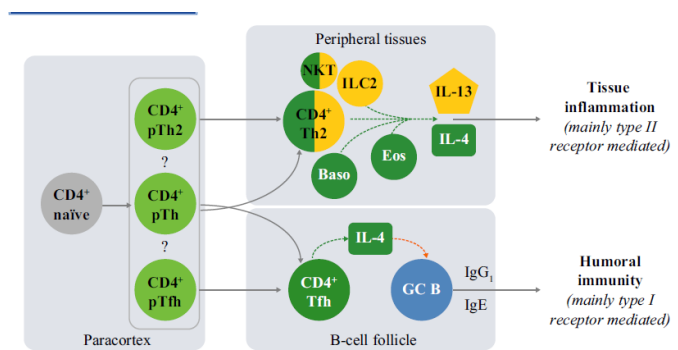


Figura 5. Roles primarios de IL-4 e IL-13 (Tomada de Bieber, 2019).

1.5. IL-17 e IL-23: estructura molecular y receptores

La interleucina 17 y la interleucina 23 son dos tipos de citocinas que pese a su diferente estructura poseen funciones parecidas en el cuerpo humano (**Figura 4**).

IL-17 (**Figura 2**) es una citocina producida por las células Th17 (células T que expresan un perfil de citocina diferente a Th2 y Th1) y que posee un papel esencial en la mediación de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Si produce una respuesta inflamatoria fuerte puede llegar a provocar el desarrollo de otro tipo de enfermedades como esclerosis múltiple o artritis reumatoide, entre otras. La familia de citocinas IL-17 está formada por 6 polipéptidos, siendo el más relevante IL-17A, que se unen a 5 receptores de membrana (Lynde et al., 2014; Zhang et al., 2014; Liu et al., 2016).

Los receptores de IL-17 (IL-17RA, IL-17RB, etc.) poseen dominios de plegamiento característicos denominados SEFIR. Los dominios SEFIR de IL-17RA y IL-17RB son topológicamente distintos (**Figura 6**) (Zhang et al., 2014).

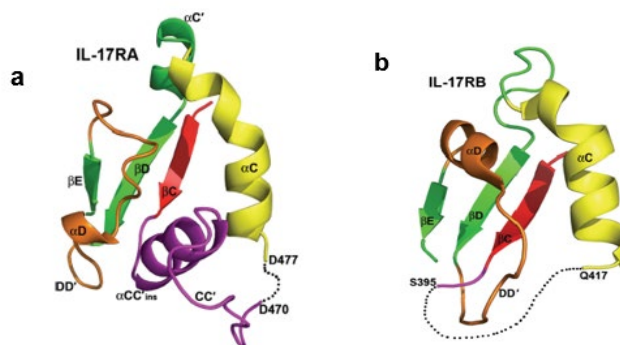


Figura 6. Dominios SEFIR de IL-17RA e IL-17RB. Algunas partes que se han omitido para mayor claridad de la estructura. (a) Vista parcial del dominio SEFIR de IL-17RA, se ve como la hélice α C (color amarillo), y la hebra β C (color rojo), están unidas por una inserción y el bucle CC' (color morado). (b) Vista parcial del dominio SEFIR de IL-17RB donde conecta la hebra β C y la hélice α C, del mismo color que anteriormente, así como podemos encontrarlo en su mayor parte desordenado (Tomada de Zhang et al., 2014).

Por otro lado, la interleucina IL-23 ha sido identificada, hace relativamente poco tiempo, y forma parte de la familia de las IL-12. IL-23 se trata de un complejo binario formado por p19 y una subunidad compartida con IL-12, p40. Al principio se creía que IL-23 podría desencadenar respuestas de tipo Th1 (al igual que IL-12) pero, más tarde, se descubrió que impulsaba la diferenciación de linfocitos Th17, encargados de producir IL-17 (Lupardus et al., 2008). Por lo que, pese a que las células Th17 son las que tienen mayor relevancia en este proceso, las células Th1 también desempeñan un papel.

La estructura que encontramos en IL-23 es típica de complejos que son reconocidos por receptores de tipo I y cuya forma recuerda a la de IL-12, que se trata de una estructura de heterodímero p35/p40. La subunidad p40 interactúa con p35 en IL-12, y con p19 en IL-23 (**Figura 7**). La subunidad p19 tiene un plegamiento en 4 hélices alfa (A, B, C, D) señaladas en morado en la

Figura 3, recuerda a la estructura de otras citocinas de cuatro hélices de cadena larga (Lupardus et al., 2008).

Finalmente, la comparación de IL-23 con la estructura de IL-12 se dificulta por la falta de información acerca de los residuos que forman la red de puentes de hidrógeno que unen las diferentes hélices en p19 (Lupardus et al., 2008).

El receptor de interés para IL-23 sería IL-23R que comparte subunidad con IL-12, IL-12p40, donde la subunidad en común se une al receptor en común IL-12R β 1. Las subunidades no compartidas, a su vez, se unirán a los receptores no compartidos (**Figura 7**) (Torti et al., 2007).

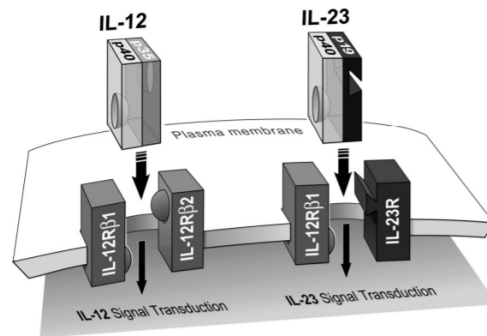


Figura 7. Imagen comparativa de la estructura y receptores de ambas interleucinas (IL-23 e IL-12). IL-12 formada por p35 y p40, con sus receptores IL-12R β 1 e IL-12R β 2. IL-23 formada por p19 y p40, con sus receptores IL-12R β 1 e IL-23R. Ambas comparten una subunidad y un receptor (Tomada de Torti et al., 2007).

2. OBJETIVOS

Las enfermedades cutáneas como la psoriasis y la piel atópica afectan a un porcentaje considerable de la población, disminuyendo su calidad de vida y afectando su condición física y psicológica. Dada la importancia de estas enfermedades, en este TFG he realizado una búsqueda bibliográfica orientada a los siguientes objetivos:

1. Analizar el papel de la interleucinas en estas enfermedades, detallando los datos experimentales que confirman su implicación en su desarrollo.
2. Comprender los mecanismos de acción de estas interleucinas que explican cómo se estimula la respuesta inmune y por qué deriva en una enfermedad.
3. Conocer qué tratamientos se utilizan para hacer frente a estas enfermedades y cómo afectan a la función de las interleucinas.
4. Disponer de información suficiente para hacer un planteamiento crítico y personal sobre el estado del conocimiento en este ámbito y proponer futuras líneas de estudio que sería necesario abordar para un mayor conocimiento de estas enfermedades y su tratamiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Debido a que esta memoria es de carácter bibliográfico, toda la información y documentos han sido obtenidos de bases de datos científicas como Google Scholar (<https://scholar.google.es/>) y Web of Science (<https://www.recursoscientificos.fecyt.es/>), esta última no posee dominio público, sino que se puede acceder a través de la biblioteca de la UDC. También se realizó alguna consulta en NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Las fechas de búsqueda comprenden desde el 06/06/2021 hasta el 16/05/2022.

Debido a la cantidad de artículos encontrados en las diferentes bases de datos, se ha prescindido mayoritariamente de aquellos artículos cuya fecha de publicación fuera anterior al año 1999, a excepción de un caso, buscando la información más reciente posible. Las fuentes utilizadas no fueron solamente artículos científicos, sino que también nos basamos en artículos de revisión y en la consulta de algunos capítulos de libros.

En un principio se utilizaron palabras clave muy simples y generales, su mayoría en inglés, como podría ser: *psoriasis*, *atopic skin*, *dermatitis*, *interleukin* o *cytokine*. A medida que avanzaba la búsqueda y recopilación de información, las palabras clave fueron refinándose cada vez más, utilizando palabras como: *interleukin-13*, *interleukin-4*, *interleukin-17*, *interleukin-23*, *receptor*, *molecular structure*, *Th2* o *action mechanism*.

En un principio, el número de documentos era mayor al finalmente utilizado, unos 50 documentos. La razón de la exclusión de 11 documentos del trabajo final fue que se considera que no aportaban información nueva o relevante. Finalmente, obtuvimos un total de 40 documentos, 10 obtenidos de Web of Science y 30 de Google Scholar. A esto debe añadirse el uso de una página web y 3 libros.

4. RESULTADOS

4.1. Interleucinas como principales precursores de enfermedades cutáneas

Los mastocitos desempeñan un papel importante en la inmunidad adquirida e innata, son células encargadas de producir citocinas, y se ha demostrado que poseen funciones en la inmunidad de la piel. Se ha observado que pueden afectar a la diferenciación de linfocitos T, para crear subconjuntos Th1 y Th2, y potenciar la activación de éstos. A su vez pueden regular el desarrollo de células B y estimular la síntesis de IgE en ellas (Navi et al., 2007).

En pacientes con la piel atópica se han detectado altas concentraciones de histamina en el plasma y la piel, así como una cohesión anormal en el estrato córneo. La cantidad de IL-4 e IL-13 también aumenta, se ha visto que estas interleucinas son expresadas por el 66% y el 20% respectivamente de los mastocitos en pacientes que padecen piel atópica (Navi et al., 2007; Hatano et al., 2012).

Se cree que IL-4 al impulsar la diferenciación de células T, podría tener un papel clave en las primeras etapas del desarrollo de la enfermedad, mientras que IL-13 se centraría más en la fase efectora de la respuesta inmunitaria. Debido a que las funciones de ambas interleucinas se superponen, la mayoría de estudios evalúan los efectos que tienen ambas ya que actúan sobre las mismas células y provocan efectos similares (Chiricozzi et al., 2020; Brandt et al., 2011).

Para ilustrar el papel de IL-4 (y, por lo tanto, también IL-13) en el desarrollo de la piel atópica son interesantes los estudios realizados independientemente por de Chiricozzi et al., 2020, Seike et al., 2005 y Bryce et al., 2004. El estudio de Navi et al., 2007, permite ver como la intensidad de la enfermedad se correlaciona con niveles muy elevados de IgE específica de hapteno. Después de diferentes estudios, Bryce et al., 2004 definitivamente establecieron como la IgE contribuía a la sensibilidad de la piel atópica en ratones. Utilizaron ratones con deficiencia en IgE (utilizando 5 ratones por cada grupo estudiado) que se sensibilizaban por inyección epicutánea en la zona del abdomen con el hapteno y, tras 5 días, en la oreja. Se vió como la respuesta a la sensibilización disminuía en ratones deficientes, que presentaban una menor hinchazón en la oreja, en comparación con los del grupo control; sin embargo, volvía a producirse si se les administraba IgE. Curiosamente no era necesario que fuera específica del hapteno. Chiricozzi et al., 2020, encuentran que la sobreexpresión de IL-4 aumenta la producción de IgE incrementando la inflamación cutánea y favoreciendo la infección de la piel. Además, las inyecciones de IL-4 en ratones produjeron un aumento del rascado, esto se debe a que IL-4, a su vez, amplifica este comportamiento en presencia de histamina.

La histamina también provoca una serie de efectos sobre el desarrollo de la piel atópica de contacto. Para ilustrarlo se realizó un experimento donde se utilizaron ratones de tipo salvaje y ratones con deficiencia en histamina, todos eran ratones hembra de entre 9 y 11 semanas de edad. El experimento está basado en el estudio de Seike et al., 2005, y consistía en tratar a los ratones deficientes en histamina con aplicaciones tópicas de difenilciclopropenona, el hapteno en cuestión, repetidas veces. Esto se realizaba a grupos de 4 ratones. Se observó cómo se inhibía el desarrollo de lesiones dermatíticas en aquellos ratones que carecían de histamina a diferencia de los ratones de tipo salvaje. Aunque, al igual que en el caso anterior, las lesiones dermatíticas volvían a aparecer cuando estos ratones deficientes eran tratados con un antagonista del receptor H1 (también se trataron con antagonistas para el receptor H2 pero no mostraron diferencias), además de que en ratones de tipo salvaje no hubo desarrollo de las lesiones (Navi et al., 2007; Seike et al., 2005).

En cuanto a la psoriasis, IL-23 impulsa y mantiene la diferenciación de los linfocitos Th17, fuente de IL-17. Aunque se ha encontrado que no es la única fuente, sino que las células del sistema inmunitario innato también producen una gran cantidad de IL-17 (Schön et al., 2018).

En el estudio de Torti et al., 2007, se utilizaron entre 5-7 ratones (Hong et al., 1999) a los que se les transfería células Th17. Debido a esta transferencia, se

produce una sobreexpresión de la subunidad IL-12p40 y esto favorece el desarrollo de enfermedades cutáneas. Esto llevaba a pensar que ambas interleucinas, IL-12 e IL-23, ya que ambas poseen la subunidad p40, estarían involucradas en las lesiones cutáneas observadas en los ratones transgénicos. Sin embargo, los ratones solamente produjeron IL-23 en los queratinocitos, no IL-12. Además de que, al inyectar IL-23 a ratones no transgénicos, estos daban como resultado enfermedades inflamatorias cutáneas similares a las observadas en los ratones transgénicos en p40. Por lo que se concluyó que IL-23 y su receptor, IL-23R, desempeñan un papel importante en el desarrollo de enfermedades cutáneas como la psoriasis. (Torti et al., 2007).

Un sólido conjunto de pruebas apoya la idea de que IL-23 es esencial para la diferenciación y la conservación de las células Th17. Entre las pruebas tenemos experimentos realizados por McGeachy et al., 2009, en los que utilizaron ratones transgénicos deficientes en IL-23 (5 ratones deficientes, IL-23ra $-/-$, 5 ratones salvajes, IL-23ra $+/+$, y 5 ratones IL-23ra $+/-$). Al inicio del experimento no se observaron cambios aparentes en relación con los ratones de tipo salvaje, pero al cabo de 11 días los ratones deficientes no habían aumentado el número de células necesarias para la producción de IL-17 y las pocas células que poseían no la sintetizaban. Además, se observó que en ausencia de IL-23R, el desarrollo temprano de Th17 era normal. Más tarde se vio que estas células no llegaron a diferenciarse y tampoco dieron lugar a células capaces de producir IL-17. Se sabe que hasta la piel humana sana contiene linfocitos productores de IL-17 y se piensa que actúan en la vigilancia inmunitaria. Un pequeño cambio en el número y estado de activación de estos linfocitos puede conducir a un desequilibrio, y desencadenar una respuesta inflamatoria. De las seis isoformas de IL-17, IL-17A es la más relevante para esta fisiopatología (Schön et al., 2018; McGeachy et al., 2009).

4.2. Breve mención a otras interleucinas implicadas en las enfermedades cutáneas

Como hemos observado en apartados anteriores, las interleucinas que se han asociado experimentalmente a la piel atópica o a la psoriasis son IL-4 e IL-13, e IL-23 e IL-17, respectivamente. Aunque existen otras citocinas que se cree que tienen un papel asociado a estas enfermedades, como se pudo ver para IL-12 (Torti et al., 2017; Lynde et al., 2014; Zheng et al., 2009; Hamann et al., 2018). Entre ellas específicamente hablamos de IL-31 e IL-33 que en los últimos años han sido estudiadas y relacionadas con estas enfermedades. Tanto IL-31 como IL-33 son interleucinas asociadas a las células Th2, muy importantes en la producción de piel o dermatitis atópica crónica (Ruzicka et al., 2017; Imai, Y., 2019).

En estudios recientes se observó que, pese a que IL-31 no producía inmediatamente picazón en los pacientes enfermos y no enfermos, si contribuía a la patogenia de la enfermedad (Ruzicka et al., 2017). Aunque dos años más tarde, se probó que IL-31 provocaba picazón al ser inducida por IL-33, ya que esta última reducía la función protectora de la piel. Por lo que, pese a que no provocan directamente la enfermedad, si tienen un papel en ésta. IL-33 se secreta extracelularmente desde los queratinocitos, en consecuencia, se

produce la aparición de prurito o la reducción de la función de barrera de la piel (Imai, Y., 2019). Esta interleucina activa a células linfoides innatas del tipo 2 (ILC2), las cuales colaboran con las células Th1 (defensa contra tumores y patógenos intracelulares) y Th2 (defensa contra alérgenos y patógenos extracelulares), así como con los linfocitos Th17 (defensa contra patógenos extracelulares), para que produzcan citocina de tipo 2 que causarán lesiones atópicas (Imai, Y., 2019; Imai et al., 2019; Whitcup et al., 2020).

4.3. Mecanismo de acción de las interleucinas en relación con las enfermedades cutáneas

Los alérgenos, en ocasiones, tienen capacidades que les permiten inducir una respuesta inmunitaria de tipo Th2 gracias a su interacción con el sistema inmunitario. Es más, los alérgenos específicos de células T en pacientes que padecen enfermedades cutáneas son el factor principal de la producción de una respuesta alérgica. Incluso se conoce sobre la existencia de algunos alérgenos que pueden actuar como enzimas proteasas o sustancias capaces de activar esta respuesta inmunitaria (Farag et al., 2022).

Conocer el mecanismo de acción de las interleucinas de interés permitiría reducir o, incluso, eliminar los efectos provocados en el sistema inmunológico. Es por ello por lo que los conocimientos sobre los distintos modelos y mecanismos de acción se han ampliado en los recientes años.

Existen diferentes mecanismos de acción en función de la interleucina estudiada.

4.4. Mecanismo de acción de IL-13 e IL-4 en la piel atópica

Como hemos mencionado con anterioridad, IL-4 e IL-13 son citocinas productoras de células Th2 e implicadas en su diferenciación. Para la síntesis y liberación de estas, los queratinocitos deben entrar en contacto con un agente alérgeno que los active. Cuando los queratinocitos se activan, segregan IL-25, IL-33 y TSLP (linfopoyetina estromal tímica) que actuarán sobre las células dendríticas y sobre los mastocitos que secretarán varios tipos diferentes de citocinas. Entonces, las células dendríticas generan citocinas productoras de células Th2 y la secreción de IL-4 e IL-13, entre otras interleucinas, como sería IL-31. Algunos de los síntomas que nos podemos encontrar causados por IL-4 y IL-13 son: engrosamiento de la epidermis, inflamación, producción de IgE y IgG1 (se observó que eran importantes en el desarrollo de enfermedades cutáneas), disminución de la expresión de FLG (filagrina, importante en la defensa de la barrera de la piel), INV (involucrina) y LOR (loricrina), disminución de la expresión de AMPs (péptidos antimicrobiales) y fibrosis. Entre otros síntomas provocados por otras interleucinas tenemos: prurito y eosinofilia (**Figura 8**) (Brandt et al., 2011).

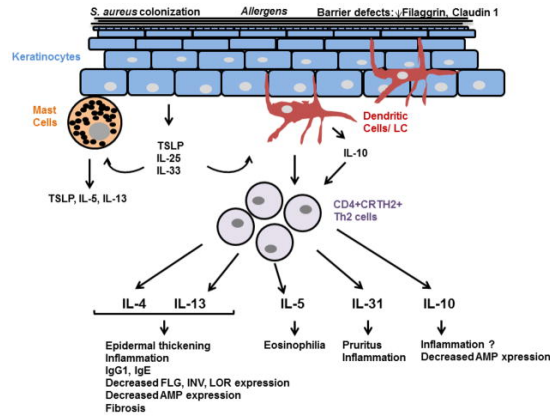


Figura 8. Ilustración del modo de activación de las diferentes interleucinas, así como los efectos que provocan sobre el individuo afectado (Tomada de Brandt et al., 2011)

Mientras que IL-4 es capaz de transducir señales a través de dos tipos de receptores, tanto de tipo I, IL-4R α / γ c, como de tipo II, IL-4R α /IL-13R α 1, IL-13 solamente es capaz de hacerlo a través del receptor de tipo II de IL-4. Este proceso se lleva a cabo en células hematopoyéticas en receptores de tipo II, ya que se ha visto que γ c (receptor de tipo I) está completamente restringido a células no hematopoyéticas (Junttila et al., 2008).

Al principio, con una alta afinidad IL-4 se une a IL-4R α , lo que provoca la heterodimerización de este receptor con γ c o con IL-13R α 1, en función del tipo de receptor que vaya a usar para la transducción de señales. La señalización intracelular de este complejo IL-4/IL-4R α - γ c provoca la activación de Jak1 (quinasa capaz de asociarse con IL-4R α) y Jak3 (quinasa capaz de asociarse con γ c), críticas para el inicio de la señalización ya que provocan la fosforilación de la tirosina de estas quinasas (Junttila et al., 2008; Nelms et al., 1999). Posteriormente, se produce la activación del receptor de sustrato de insulina (IRS-1/2) por fosforilación. Se ha visto que los IRS se fosforilan por la interacción con IL-4R α , presuntamente gracias a la presencia de las quinasas Jak1 y Jak3. Esto provocará la producción de fosfoinosítidos y, a su vez, activarán otras quinasas efectoras como PKC o Akt, implicadas en la supervivencia y crecimiento celular (**Figura 9**) (Nelms et al., 1999).

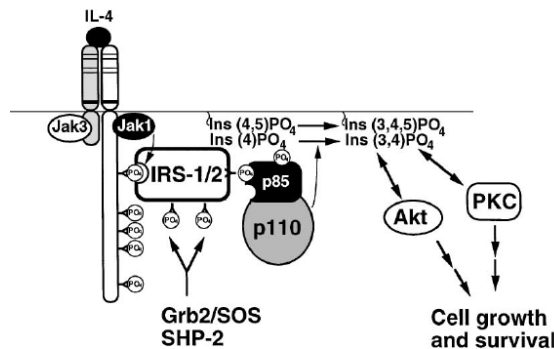


Figura 9. Ilustración de la activación de IRS-1/2 por la interacción con IL-4 α , tras la fosforilación mediada por Jak1 y Jak3 (Tomada de Nelms et al., 1999)

La activación del factor de transcripción Stat6 también es crítica en la activación o potenciación de la expresión de genes regulados por IL-4, entre los que se incluyen los que codifican para moléculas de histocompatibilidad de tipo II (MHC tipo II) y algunos tipos de inmunoglobulinas, CD23 (receptor para la IgE) entre otros. Su mecanismo de activación comienza una vez que IL-4R α se ha unido a IL-4, y Jak1 y Jak3 han fosforilado la tirosina en la región citoplasmática del receptor. Esto se produce en células hematopoyéticas, ya que se trata de la unión a un receptor de tipo II. Stat6 se unirá a la zona del receptor fosforilada (**Figura 10**). Finalmente se activan los intermediarios de señalización Dok2 que intervienen en la regulación de la cascada Ras/MAPK, aunque su importancia en la respuesta de las células a IL-4 no está del todo determinada. La ruta de activación de la Stat6 tiene mucha importancia en el desarrollo de la enfermedad. Se examinaron especímenes mutantes en el receptor IL-4R α (deficientes en la capacidad de activar los genes que responden a IL-4) y pudo observarse que la capacidad que tenían los mutantes era equivalente a la capacidad de los receptores para estimular la expresión de genes que responden a IL-4. En los especímenes mutantes se inducía escasa o ninguna fosforilación en Stat6 (proceso necesario para su activación), determinando que la presencia de tirosina fosforilada es esencial, que, a su vez, es esencial para la expresión de IL-4 implicada en la producción de la piel atópica (Nelms et al., 1999).

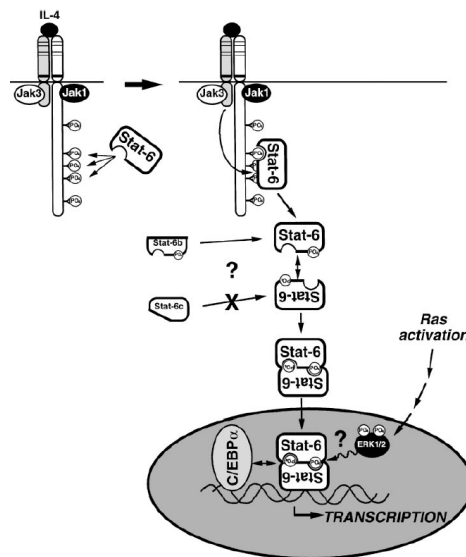


Figura 10. Ilustración de la activación de Stat6 necesaria para la potenciación o activación de la transcripción de genes de IL-4. La activación de Stat6 puede necesitar la interacción con factores de transcripción adicionales (C/EBP) o la fosforilación por parte de las quinasas activadas en la cascada Ras/MAPquinasa (como con ERK1/2) (Tomada de Nelms et al., 1999).

Respecto al mecanismo de acción de IL-4 procederemos a exponer el de IL-13 que depende de su unión a IL-13R α 1; además de esto, también se producirá una heterodimerización con IL-4R α , creando un complejo funcional de tipo II. El nuevo complejo activará las quinasas Jak1, Jak2 y Tyk2, así como Stat6. Pese

a que IL-13 se une con afinidad media a IL-13R α 1, también puede unirse a IL-13R α 2 con mayor afinidad. Esta nueva unión con IL-13R α 2 evitará la unión de IL-13 con IL-13R α 1, ya que actúa como un receptor señuelo. Por lo que la unión pasará de ser de tipo II a tipo I (Junttila et al., 2008).

4.5. Mecanismo de acción de IL-17 e IL-23 en la psoriasis

Como hemos mencionado antes, IL-17 e IL-23 son citocinas de tipo Th17. Cuando un patógeno entra en el cuerpo conduce a la secreción de IL-23, que induce a la diferenciación de Th17. Se cree que el papel principal en la patogénesis de la psoriasis lo tendría IL-23. Debido a la activación de Th7, IL-17 y otras citocinas producen una activación de queratinocitos, además de aumentar el número de mediadores inflamatorios, sobre todo de TNF-alfa (factor de necrosis tumoral) (**Figura 11**), así como; también induce a los queratinocitos a producir AMPs (proteínas antimicrobianas). Sabemos que IL-17 está involucrada en la patogénesis de la psoriasis, y que existe una ruta independiente de IL-23, aunque las implicaciones de esta vía en el desarrollo de enfermedades cutáneas aún no están del todo claras (Lynde et al., 2014; Schön et al., 2018; Guttman-Yassky et al., 2011).

Existe un dominio de membrana para cada uno de los 5 receptores que posee IL-17. Sabemos que IL-17A se une a su receptor IL-17RA con afinidad alta, además su señalización estaría regulada por un receptor compuesto por dos subunidades (IL-17RA e IL-17RC). Esta unión a su receptor activará el factor nuclear- κ B (es un factor de transcripción) cuya función sería inducir la expresión de genes proinflamatorios (Lynde et al., 2014).

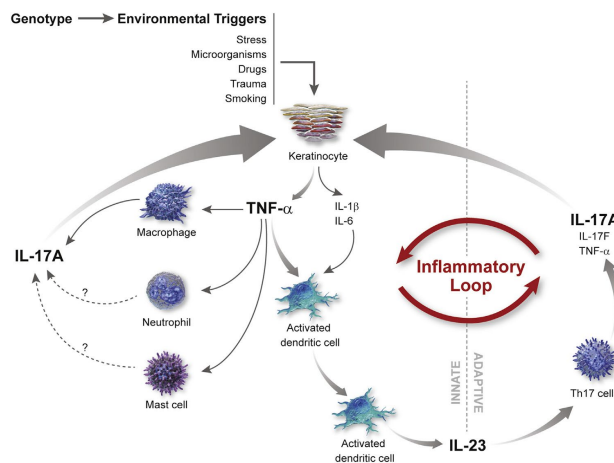


Figura 11. Ilustración del modelo de la patogénesis de la psoriasis. La rama derecha muestra el proceso explicado anteriormente donde los queratinocitos activan las células dendríticas y éstas, posteriormente, secretan IL-23 que activará las células Th17 para la posterior activación de IL-17A (Tomada de Lynde et al., 2014).

4.6. Uso de las interleucinas como tratamiento para enfermedades cutáneas y otras estrategias

A partir de diferentes revisiones bibliográficas (Ghoreschi et al., 2003; Renert-Yuval et al., 2018; Guttman-Yassky et al., 2011; Numerof et al., 2006; Bridgwood et al., 2020) se ha podido concluir que la utilización de células Th2, Th1 y Th17, puede ser un método más adecuado para tratar las enfermedades del sistema inmune. Podría utilizarse la inducción de Th2, por IL-4, para tratar enfermedades causadas por Th17, y viceversa (Ghoreschi et al., 2003; Renert-Yuval et al., 2018).

La psoriasis es una enfermedad muy compleja; hemos visto anteriormente que la psoriasis necesita de una predisposición genética para la proliferación y diferenciación anormal de queratinocitos, aunque los factores ambientales también tienen un papel importante. Esta enfermedad, causada por células Th17 y Th1, va a necesitar de un elemento iniciador en el que TNF- α actúa como efector. El bloqueo de este elemento iniciador puede resultar en mejoras notables en las respuestas inflamatorias y lesiones causadas por la psoriasis. Más específicamente, se ha observado en los últimos años que IL-4 (que es la molécula más común inducida por antiinmunosupresores) puede funcionar como supresor de las respuestas inmunitarias provocadas por Th1 o TNF- α . Se cree que es posible aumentar el número de células productoras de IL-4 (células Th2, antagonistas de Th17 y Th1) para que puedan interferir con el TNF- α implicado en la enfermedad (Ghoreschi et al., 2018). Aunque esto es muy común, también existen tratamientos con anticuerpos monoclonales enfocados en inhibir p40, la subunidad compartida por IL-12 e IL-23 (ustekinumab) o en inhibir IL-17A (secukinumab) que terminará por inhibir de nuevo a IL-23 (Renert-Yuval et al., 2018).

Además, se debe mencionar que IL-13 y IL-4 son capaces de inhibir la diferenciación y producción de AMPs, mientras que IL-17 es la encargada de regular la producción de AMPs, por lo que los niveles de éstas van a ser reducidos en pacientes con piel atópica pero altos en pacientes con psoriasis. Esto significa que la inhibición de IL-17 mediante IL-4 e IL-13 podría ser utilizada como tratamiento contra la psoriasis (Guttman-Yassky et al., 2011).

Por último, se conocen varias moléculas de pequeño tamaño que han sido aprobadas para tratar la psoriasis, aunque solamente son usadas en casos graves ya que poseen un perfil importante de efectos adversos. Entre ellas tenemos los ésteres de ácido fumárico; el mecanismo no se ha comprendido aún por completo, pero se ha visto que induce la producción de Th2, que producen interleucinas, IL-4 entre ellas. Cabe mencionar que también existen terapias para la psoriasis utilizando macrólidos: ciclosporina A, metotrexato y acitretina; pero los compuestos de mayor interés para este trabajo fueron los dos primeros (Numerof et al., 2006).

La piel atópica está regulada por citocinas y quimiocinas relacionadas con Th2, siendo las más importantes y claves la IL-4 e IL-13. Estas ILs que impulsan importantes procesos patológicos, como es el reclutamiento de células inflamatorias y la diferenciación de queratinocitos, además de facilitar la

infección y colonización bacteriana. Es decir, debemos enfocar los tratamientos en el antagonismo de las Th2 (Renert-Yuval et al., 2018). Se han utilizado varias terapias para tratar la piel atópica. Entre ellas tenemos la utilización de células Th1 (productoras de IFN α e IFN γ , entre otras) que inhiben la producción de IL-4 y la síntesis de IgE. Anteriormente se ha mencionado que los niveles de IgE suelen ser altos en la piel atópica, mientras que en la psoriasis son bajos, por lo que utilizar células Th1 o Th17 ayudaría a reducir estos altos niveles (Numerof et al., 2006). A esto debemos sumarle que los primeros tratamientos con anticuerpos monoclonales para piel atópica estaban enfocados a antagonizar tanto de IL-4 como de IL-13, bloqueando ambas interleucinas por la unión del fármaco (dupilumab) a su receptor en común IL-4R α , evitando así los efectos adversos que podrían provocar. Existen tratamientos más enfocados a bloquear un solo tipo de interleucinas, como tralokinumab (bloquea IL-3 al unirse al receptor heterodimérico, formado por IL-4R α y IL-13R α 1, así como a IL-13R α 2, provocando la reducción de los niveles de citocina) o lebrikizumab (se une a IL-13 solapando el lugar de unión de IL-4R α) que antagonizan a la IL-13 (Renert-Yuval et al., 2018; Bridgewood et al., 2020).

Además del uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades cutáneas, también es importante conocer algunos otros puntos que pueden contribuir a la expansión de medicamentos para estas enfermedades, como la inhibición de JAK mediante el uso de inhibidores que bloquean la señalización intracelular del receptor en común compartido entre varias interleucinas, o el uso de antagonistas del receptor H4 de la histamina, porque se ha visto que ésta bloquea la diferenciación terminal de los queratinocitos y deteriora la barrera cutánea (Renert-Yuval et al., 2018).

Por último, hay que mencionar que existen también pequeñas moléculas utilizadas para tratar esta enfermedad como los glucocorticoides que suprimen la producción de citocinas proinflamatorias; el tacrolimus que inhibe la IL-4 y la liberación de TNF α ; la ciclosporina A y el pimecrolimus también tienen actividades relevantes para la piel atópica, pero actuando sobre otro tipo de interleucina, más específicamente IL-2 (Numerof et al. 2006).

5. CONCLUSIONES

En esta revisión bibliográfica se ha analizado el papel fundamental que pueden tener las interleucinas en el desarrollo de dos tipos de enfermedades cutáneas, como son la psoriasis y la piel atópica.

Diferentes estudios demuestran como estas moléculas pueden desencadenar una reacción desproporcionada en las células del sistema inmune y de la piel, teniendo relevancia unas sobre otras para cumplir esta función. Si bien cada una actuará con mayor relevancia en cada una de las enfermedades, IL-4 e IL-13 sobre piel atópica, e IL-17 e IL-23 sobre psoriasis, es un hecho constatable que las interleucinas son uno de los principales motores de estas respuestas inmunes. Para afirmar esto, nos basamos en diversos estudios experimentales realizados en ratones transgénicos donde la presencia, ausencia, aumento o disminución de los niveles de interleucinas se ha relacionado con una diferencia entre el desarrollo o no de las enfermedades. En el caso de la IL-23,

su ausencia disminuía la producción de células Th17 y, por lo tanto, provocaba la inhibición de la producción de IL-7. Aunque también se realizaron experimentos en relación con otras moléculas, como es el caso de la IgE y la histamina.

Se ha podido observar una relación entre los mecanismos de acción de las interleucinas en función de la enfermedad. En el caso de la piel atópica, IL-4 e IL-13 poseen un receptor en común, lo que hace que sus mecanismos sean similares y estén asociados. Así como el papel fundamental que poseen las diferentes quinasas Jak (Jak1 y Jak 3 para IL-4 y Jak1 y Jak2 para IL-13) y el factor de transcripción Stat6 en este proceso.

En el caso de IL-23 e IL-17, pese a que no poseen un receptor en común, la ausencia de IL-23 podría provocar, a su vez, la ausencia de IL-17 al no promover la diferenciación y producción de las células que las producen, Th17. Un hecho destacable es que IL-23 sí comparte una subunidad de su receptor con IL-12 (p40), pero aun así no se ha encontrado que IL-12 produjese lesiones cutáneas en los ratones transgénicos que sobreexpresaban p40, a diferencia de IL-23.

No solo eso, si no que la acción de unas interleucinas sobre las contrarias (Th2 sobre Th17 o Th1, y viceversa) podría ser utilizada como tratamiento para paliar o curar las afecciones provocadas por las enfermedades cutáneas. Si bien nos hemos enfocado en IL-4, IL-13, IL-17 e IL-23, las células Th1, Th2 o Th17 ejercerán, en principio, un efecto inhibitorio sobre las demás. Un ejemplo sería en relación con las AMPs (proteínas antimicrobiales), ya que en la piel atópica sus niveles son bajos, mientras que en la psoriasis son altos. Se ha visto como la IL-4 y IL-13 son capaces de inhibir su producción, por lo que, si éstas son suministradas a pacientes con psoriasis, los niveles deberían disminuir y los efectos reducirse. En relación con la producción de IgE, las células Th2 tienden a producir moléculas capaces de incrementar los niveles de IgE que afecta directamente a la sensibilidad a la enfermedad. Si se administrasen células Th1 que inhibiesen la producción de IL-4 e IL-13, teóricamente se reduciría los niveles de IgE y por lo tanto los efectos de la enfermedad.

Además de esto, se ha descrito la existencia de múltiples moléculas y anticuerpos que ya se conocen y son usados con efectividad en el tratamiento de estas enfermedades; entre ellos tenemos ejemplos como el uso de inhibidores de JAK, de antagonistas del receptor H4 de la histamina, glucocorticoides, etc. Así como la mención de algunos medicamentos distribuidos en el mercado cuyo foco de acción se centra en las interleucinas, como son ustekinumab, secukinumab, dupilumab, tralokinumab o lebrikizumab.

Lo que es una realidad es que las interleucinas todavía tienen que ser mucho más estudiadas si deseamos que, en un futuro, puedan ser utilizadas como un tratamiento seguro, ya que en ocasiones su aplicación también puede tener efectos adversos no deseados. Pese a ello, creo que pueden ser una buena alternativa. Aunque el futuro es incierto, el diseño de un tratamiento

completamente efectivo no parece una idea demasiado alejada del presente, y las interleucinas podrían ser la solución.

6. CONCLUSIONS

This literature review has analysed the fundamental role that interleukins may play in the development of two types of skin diseases, psoriasis and atopic skin.

Different studies show how these molecules can trigger a disproportionate reaction in the cells of the immune system and the skin, with one having relevance over the other to fulfil this function. Although each will act with greater relevance in each of the diseases, IL-4 and IL-13 in atopic skin, and IL-17 and IL-23 in psoriasis, it is an established fact that interleukins are one of the main drivers of these immune responses. This is based on several experimental studies in transgenic mice in which the presence, absence, increase or decrease of interleukin levels has been linked to a difference between the development or not of diseases. In the case of IL-23, its absence decreased Th17 cell production and thus inhibited IL-7 production. Experiments were also carried out in relation to other molecules, such as IgE and histamine.

A relationship between the mechanisms of action of the interleukins has been observed depending on the disease. In the case of atopic skin, IL-4 and IL-13 have a common receptor, which makes their mechanisms similar and associated. As well as the fundamental role of the different Jak kinases (Jak1 and Jak 3 for IL-4 and Jak1 and Jak2 for IL-13) and the transcription factor Stat6 in this process.

In the case of IL-23 and IL-17, despite not having a common receptor, the absence of IL-23 could, in turn, lead to the absence of IL-17 by not promoting the differentiation and production of the cells that produce them, Th17. Notably, IL-23 does share a subunit of its receptor with IL-12 (p40), but even so, IL-12 has not been found to produce skin lesions in transgenic mice overexpressing p40, unlike IL-12. 2. 3.

Not only that, but the action of some interleukins on the opposite (Th2 on Th17 or Th1, and vice versa) could be used as a treatment to palliate or cure conditions caused by skin diseases. Although we have focused on IL-4, IL-13, IL-17 and IL-23, Th1, Th2 or Th17 cells will, in principle, exert an inhibitory effect on the others. An example would be in relation to AMPs (antimicrobial proteins), since in atopic skin their levels are low, whereas in psoriasis they are high. It has been shown that IL-4 and IL-13 are able to inhibit their production, so if they are administered to patients with psoriasis, the levels should decrease and the effects should be reduced. In relation to IgE production, Th2 cells tend to produce molecules capable of increasing IgE levels, which directly affects susceptibility to disease. If Th1 cells were administered that inhibit the production of IL-4 and IL-13, this would theoretically reduce IgE levels and thus the effects of the disease.

In addition to this, multiple molecules and antibodies already known and effectively used in the treatment of these diseases have been described;

examples include the use of JAK inhibitors, histamine H4 receptor antagonists, glucocorticoids, etc. As well as the mention of some drugs on the market whose focus of action is centred on interleukins, such as ustekinumab, secukinumab, dupilumab, tralokinumab or lebrikizumab.

What is a reality is that interleukins still need to be studied much more if they are to be used as a safe treatment in the future, as sometimes their application can also have unwanted adverse effects. Nevertheless, I believe they can be a good alternative. Although the future is uncertain, the design of a fully effective treatment does not seem too far away from the present, and interleukins could be the solution.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). Leukocyte circulation and migration into tissues. En Bill Schmitt (Ed.) & Rebecca Grulicow (Dir.). *Cellular and Molecular Immunology* (7th ed., pp. 37-43). Elsevier/Saunders. ISBN 978-1-4377-1528-6.
- Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., Rhyner, C., Quaked, N., Schaffartzik, A., van de Veen, W., Zeller, S., Zimmermann, M., & Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127 (3), 701–721.e70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>
- Bieber, T. (2019). Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*, 75(1), 54–62. <https://doi.org/10.1111/all.13954>
- Brandt, E. B., & Sivaprasad, U. (2011). Th2 cytokines and atopic dermatitis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 2(3), Artículo 110. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000110>
- Bridgwood, C., Sharif, K., Freeston, J., Saleem, B., Russell, T., Watad, A., Khan, A., Loughenbury, P., Rao, A., Wittmann, M., & McGonagle, D. (2020). Regulation of entheseal IL-23 expression by IL-4 and IL-13 as an explanation for arthropathy development under dupilumab therapy. *Rheumatology*, 60(5), 2461–2466. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa568>
- Bryce, P. J., Miller, M. L., Miyajima, I., Tsai, M., Galli, S. J., & Oettgen, H. C. (2004). Immune sensitization in the skin is enhanced by antigen-independent effects of IgE. *Immunity*, 20(4), 381–392. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(04\)00080-9](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(04)00080-9)
- Chiricozzi, A., Maurelli, M., Peris, K., & Girolomoni, G. (2020). Targeting IL-4 for the treatment of atopic dermatitis. *ImmunoTargets and Therapy*, 9, 151–156. <https://doi.org/10.2147/ITT.S260370>
- Cugno, M., Borghi, A., Garcovich, S., & Marzano, A. V. (2019). Coagulation and skin autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 10, Artículo 1407. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01407>

- Dai, Y. X., Tai, Y. H., Chang, Y. T., Chen, T. J., & Chen, M. H. (2021). Bidirectional association between psoriasis and atopic dermatitis: a nationwide population-based cohort study. *Dermatology*, 237(4), 521–527. <https://doi.org/10.1159/000514581>
- Eisenmesser, E. Z., Horita, D. A., Altieri, A. S., & Byrd, R. (2001). Solution structure of interleukin-13 and insights into receptor engagement. *Journal of Molecular Biology*, 310(1), 231–241. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4765>
- Farag, A. K., Roesner, L. M., Wieschowski, S., Heratizadeh, A., Eiz-Vesper, B., Kwok, W. W., Valenta, R., & Werfel, T. (2022). Specific T cells targeting *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein 1 induce a type 2/type 1 inflammatory response in sensitized atopic dermatitis patients. *Allergy*, 77(4), 1245–1253. <https://doi.org/10.1111/all.15120>
- Ghoreschi, K., Mrowietz, U., & Röcken, M. (2003). A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *Journal of Molecular Medicine*, 81(8), 471–480. <https://doi.org/10.1007/s00109-003-0460-9>
- Goepfert, A., Lehmann, S., Wirth, E., & Rondeau, J. M. (2017). The human IL-17A/F heterodimer: a two-faced cytokine with unique receptor recognition properties. *Scientific Reports*, 7(1), Artículo 8906(2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08360-9>
- Guttman-Yassky, E., Nograles, K. E., & Krueger, J. G. (2011). Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis—Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(6), 1420–1432. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.054>
- Hamann, C. R., & Thyssen, J. P. (2018). Monoclonal antibodies against interleukin 13 and interleukin 31RA in development for atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(3.1, Suppl), S37-S42. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.018>
- Hatano, Y., Adachi, Y., Elias, P. M., Crumrine, D., Sakai, T., Kurahashi, R., Katagiri, K., & Fujiwara, S. (2012). The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 22(1), 30–35. <https://doi.org/10.1111/exd.12047>
- Hong, K., Chu, A., Lúdvíksson, B. R., Berg, E. L. & Ehrhardt, R. O. (1999). IL-12, independently of IFN- γ , plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *The Journal of Immunology*. 162(12), 7480-7491. <https://www.jimmunol.org/content/162/12/7480.long>
- Imai, Y. (2019). Interleukin-33 in atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science*, 96(1), 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.08.006>

- Imai, Y., Yasuda, K., Nagai, M., Kusakabe, M., Kubo, M., Nakanishi, K., & Yamanishi, K. (2019). IL-33–induced atopic dermatitis–like inflammation in mice is mediated by Group 2 innate lymphoid cells in concert with basophils. *Journal of Investigative Dermatology*, 139(10), 2185–2194. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.04.016>
- Junttila, I. S., Mizukami, K., Dickensheets, H., Meier-Schellersheim, M., Yamane, H., Donnelly, R. P., & Paul, W. E. (2008). Tuning sensitivity to IL-4 and IL-13: differential expression of IL-4R α , IL-13R α 1, and γ c regulates relative cytokine sensitivity. *Journal of Experimental Medicine*, 205(11), 2595–2608. <https://doi.org/10.1084/jem.20080452>
- Kiebert, G., Sorensen, S. V., Revicki, D., Fagan, S. C., Doyle, J. J., Cohen, J., & Fivenson, D. (2002). Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *International Journal of Dermatology*, 41(3), 151–158. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01436.x>
- Limaye, K. (2015). Psoriasis: overview and update. *The Nurse Practitioner*, 40 (3), 23–26. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000453651.30695.43>
- Liu, S., Desharnais, J., Sahasrabudhe, P. V., Jin, P., Li, W., Oates, B. D., Shanker, S., Banker, M. E., Chrnyk, B. A., Song, X., Feng, X., Griffor, M., Jimenez, J., Chen, G., Tumelty, D., Bhat, A., Bradshaw, C. W., Woodnutt, G., Lappe, R. W., Thorarensen, A., Qiu, X., Withka, J. M., & Wood, L. D. (2016). Inhibiting complex IL-17A and IL-17RA interactions with a linear peptide. *Scientific Reports*, 6(1), Artículo 26071(2016). <https://doi.org/10.1038/srep26071>
- Lupardus, P. J., & Garcia, K. C. (2008). The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with Interleukin-12. *Journal of Molecular Biology*, 382(4), 931–941. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.07.051>
- Lynde, C. W., Poulin, Y., Vender, R., Bourcier, M., & Khalil, S. (2014). Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.036>
- McGeachy, M. J., Chen, Y., Tato, C. M., Laurence, A., Joyce-Shaikh, B., Blumenschein, W. M., McClanahan, T. K., O’Shea, J. J., & Cua, D. J. (2009). The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17–producing effector T helper cells in vivo. *Nature Immunology*, 10(3), 314–324. <https://doi.org/10.1038/ni.1698>
- Moy, F. J., Diblasio, E., Wilhelm, J., & Powers, R. (2001). Solution structure of human IL-13 and implication for receptor binding. *Journal of Molecular Biology*, 310(1), 219–230. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4764>
- National Center for Biotechnology Information. (s.f.). NCBI. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> Fecha de consulta: 22/03/2022.

- Navi, D., Saegusa, J., & Liu, F. T. (2007). Mast cells and immunological skin diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 33(1–2), 144–155. <https://doi.org/10.1007/s12016-007-0029-4>
- Nelms, K., Keegan, A. D., Zamorano, J., Ryan, J. J., & Paul, W. E. (1999). The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annual Review of Immunology*, 17(1), 701–738. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.701>
- Numerof, R. P., & Asadullah, K. (2006). Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis. *BioDrugs*, 20(2), 93–103. <https://doi.org/10.2165/00063030-200620020-00004>
- Renert-Yuval, Y., & Guttman-Yassky, E. (2018). Monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 18(4), 356–364. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000455>
- Ruzicka, T., Hanifin, J. M., Furue, M., Pulka, G., Mlynarczyk, I., Wollenberg, A., Galus, R., Etoh, T., Mihara, R., Yoshida, H., Stewart, J., & Kabashima, K. (2017). Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 376(9), 826–835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606490>
- Seike, M., Takata, T., Ikeda, M., Kodama, H., Terui, T., & Ohtsu, H. (2005). Histamine helps development of eczematous lesions in experimental contact dermatitis in mice. *Archives of Dermatological Research*, 297(2), 68–74. <https://doi.org/10.1007/s00403-005-0569-5>
- Schön, M. P., & Erpenbeck, L. (2018). The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Frontiers in Immunology*, 9, Artículo 1323(2018). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01323>
- Timotijević, Z. S., Majcan, P., Trajković, G., Relić, M., Novaković, T., Mirković, M., Djurić, S., Nikolić, S., Lazić, B., & Janković, S. (2017). The impact of changes in psoriasis area and severity index by body region on quality of life in patients with psoriasis. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 25(3), 215–222. <https://hrcak.srce.hr/file/276856>
- Torti, D. C., & Feldman, S. R. (2007). Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: Current prospects. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(6), 1059–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.016>
- Whitcup, S. M., & Sen, N. H. (2020). *Whitcup and Nussenblatt's Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice (English Edition) (5.^a ed.)*. Elsevier. ISBN: 9780323480147.
- Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2021). Trastornos que se presentan en la piel y mucosas. En Javier de León Fraga (Dir.). *Fitzpatrick Atlas De Dermatología Clínica (7^a ed.)*. McGraw Hill Education. ISBN: 978-607-15-1204-8.

Zhang, B., Liu, C., Qian, W., Han, Y., Li, X., & Deng, J. (2014). Structure of the unique SEFIR domain from human interleukin 17 receptor A reveals a composite ligand binding site containing a conserved alpha-helix for Act1 binding and IL-17 signaling. *Acta Crystallographica, Section D: Biological Crystallography*, 70(5), 1476–83. <https://doi.org/10.1107/S1399004714005227>

Zheng, T., Oh, M. H., Oh, S. Y., Schroeder, J. T., Glick, A. B., & Zhu, Z. (2009). Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(3), 742–751. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.295>

