

Actualități genetice și terapeutice în dermatita atopică

Genetic and therapeutic novelties in atopic dermatitis

Asist. Univ. Dr. Ana Maria Alexandra STĂNESCU¹, Șef Lucr. Dr. Ioana Veronica GRĂJDEANU¹,
Conf. Dr. Ovidiu Gabriel BRATU^{1,4,5}, Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela IANCU¹,
Dr. Ioana Florentina CODREANU^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Gabriel Cristian BEJAN¹,
Șef Lucr. Dr. Camelia Cristina DIACONU^{1,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²INSMC „Alessandrescu-Rusescu”, București

³Spitalul Clinic de Urgență, București

⁴Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București

⁵Academia Oamenilor de Știință din România

REZUMAT

Dermatita atopică (eczema atopică) este o afecțiune foarte des întâlnită la copii, caracterizată prin exacerbări și remisiuni. Formele pot fi ușoare, moderate sau severe, se ridică problematica tratamentului la formele moderate și severe. Înțelegerea pe deplin a acestei afecțiuni poate revoluționa terapia utilizată până în prezent. Noi generații de medicamente țintă sunt studiate, o parte dintre acestea având rezultate promițătoare. Prin revizuirea acestor rezultate se deschid noi oportunități de cercetare în domeniu.

Cuvinte cheie: dermatită, atopie, genetică, tratament

ABSTRACT

Atopic dermatitis (atopic eczema) is a common affection in children, characterized by exacerbations and remissions. The forms may be mild, moderate or severe, the problem of treatment is in moderate and severe forms. Fully understanding this condition can revolutionize the therapy used so far. New generations of target drugs are being studied, some of which have promising results. By reviewing these results, new research opportunities are opened up.

Keywords: dermatitis, atopy, genetics, treatment

INTRODUCERE

Dermatita atopică este o boală cronică, inflamatorie, cel mai adesea cu debut în copilărie. Istoricul familial de dermatită atopică joacă un rol foarte important în declanșarea acestei afecțiuni. Pe lângă factorii genetici sunt și alți factori declanșatori reprezentați de alergenii din mediul înconjurător. De cele mai multe ori, derma-

tita atopică se asociază ulterior cu astmul și/sau rinita alergică. Disfuncția barierei a pielii contribuie la dezvoltarea dermatitei atopice, iar pielea uscată cauzează deseori inflamația pielii eczematoase.

Dermatita atopică are de obicei debutul în copilărie (45% dintre cazuri sub vârsta de 6 luni, iar 70% până la vârsta de 5 ani), iar până la 50%

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Ana Maria Alexandra Stănescu, Intrarea Pinului nr. 34, bl. 6, ap. 10, sector 6, București, România
E-mail: alexandrazotta@yahoo.com

dintre acești copii vor fi afectați de această boală ca adulți (1).

Diagnosticul diferențial al dermatitei atopice este important de făcut cu dermatita de contact, scabia, psoriazisul, erupțiile medicamentoase, infecția fungică, sindromul de imunodeficiență, sindromul Wiskott-Aldrich, ihtioza vulgară (2-5).

Incidența crescută a dermatitei atopice în rândul copiilor ridică un semnal de alarmă în ceea ce privește această afecțiune.

ACTUALITĂȚI GENETICE

Mutația genei filaggrin (localizat în complexul de diferențiere epidermică de pe cromozomul 1q21) este implicată în mai multe afecțiuni care afectează bariera cutanată, cum ar fi ihtioza vulgară sau dermatita de contact iritativă. În cazul dermatitei atopice, mutația genetică nu afectează toți pacienții, existând pacienți cu această afecțiune fără această mutație genetică.

Prin urmare, există alți factori, cum ar fi citokinele cutanate sau influențele de mediu, inclusiv umiditatea scăzută sau deteriorarea mecanică, care pot să moduleze în mod expres expresia filaggrinului (6).

Descoperirea că mutațiile nule din gena filaggrin (filamentul de agregare a proteinei) sunt asociate cu dermatita atopică a permis un progres semnificativ în înțelegerea bazei genetice (7).

Modificările sistemului imunitar matern induse de mutațiile filaggrin pot crește riscul de apariție a dermatitei atopice la copil (8). Copiii cu mutații ale genei filaggrin au pierderi crescute de apă transepidermal, chiar înainte de apariția dermatitei atopice (9).

Pierderea funcției în mutațiile filaggrin a fost identificată ca fiind cel mai puternic factor de risc genetic pentru dermatita atopică în populațiile europene și asiatice, însă foarte rar în populația africană (10,11).

Citokinele din piele exercită efecte de modulare importante asupra expresiei filaggrinului, fiind deja stabilit că citokinele Th2, cum ar fi IL-4, IL-13, IL-17, IL-22 și IL-31, modulează negativ expresia filaggrinului în keratinocite; o scădere dependentă de IL-25 în produsele de descompunere cu filaggrină ar putea modifica pH-ul local și, prin urmare, ar putea crește intrarea virală în keratinocite și riscul pentru infecții virale (12).

TSLP, o citokină puternic exprimată de keratinocite în faza acută și cronică a dermatitei atopice, a fost investigată în legătură cu efectele

acesteia asupra reglării filaggrinei. TSLP a redus expresia filaggrinei în keratinocitele epidermice umane normale; variațiile genetice care duc la scăderea proteinei TSLP au fost asociate recent cu dermatita atopică mai puțin severă la purtătorii cu pierdere a funcției în mutațiile filaggrin (13).

Un studiu recent a arătat că deficitul de filaggrină într-o epidermă umană reconstruită fără celule fibroblaste și imunologice a reprodus unele dintre modificările observate la pacienții cu dermatită atopică, putând fi observat un număr mai mic de granule de keratohialină și o reducere a grosimii epidermice (12).

Enzimele implicate în degradarea filaggrinei, cum ar fi caspaza-14 și bleomicină hidrolază, au fost scăzute, iar proteinele de joncțiuni celulare au fost crescute ca un posibil mecanism compensator pentru a restabili defectele de barieră de permeabilitate (14).

Iregularitatea lipidelor pielii în leziunea din dermatita atopică, coroborată cu îmbogățirea LC, a fost sugerată a avea un rol în a mări prezentarea lipidică mediată de CD1a la celulele T, expunerea mai mare a celulelor imune la semnalele de pericol din cauza barierei disfuncționale a pielii a crescut maturarea celulelor care prezintă antigen (15).

Deficitul de filaggrină a fost, de asemenea, asociat cu alte modificări cum ar fi defectele paracelulare sau de răspunsul la stres mediat de interferonul de tip 1, care poate reprezenta un mecanism funcțional responsabil pentru infecțiile virale augmentate la pacienții cu deficit de filaggrină (16).

Disfuncționalitatea barierei pielii ca urmare a expresiei modificate a filaggrinei poate avea un impact asupra tendinței de penetrare și diseminare virală, pacienții cu dermatită atopică fiind susceptibili la diseminarea virală, cum ar fi: eczema herpetică cauzată de virusul herpes simplex sau deczema vaccinatum cauzată de virusul vaccinia.

Infecțiile bacteriene cauzate de *S. aureus* exacerbează frecvent leziunile cutanate din dermatita atopică, nivelele reduse de filaggrină fiind asociate cu o colonizare epidermică crescută cu *S. aureus*; filaggrina joacă un rol important în protecția pielii împotriva α -toxinei, cel mai important factor virulent produs de *S. aureus* (17).

NOUTĂȚI TERAPEUTICE

Din punct de vedere preventiv, s-a constatat că aplicarea zilnică a cremelor hidratante în pri-

mele 32 de săptămâni de viață reduce riscul apariției dermatitei atopice la sugari. Sensibilizarea alergică în această perioadă este asociată cu prezența pielii eczematoase, dar nu și în cazul utilizării de cremă hidratantă (18).

Tratamentul pacienților cu dermatită atopică este axat în principal pe reducerea simptomelor, ceea ce ridică necesitatea tratamentelor țintă pentru pacienții care au afectată bariera cutanată cu deficiență de filaggrină primară sau secundară. Lipsesc terapiile bazate pe modularea și restabilirea expresiei filaggrinului.

Ca posibile terapii țintă, studiile au arătat că JTC801, un derivat de 4-aminochinolină, considerat ca un antagonist non-peptidic al receptorului ORL1, a fost capabil să mărească exprimarea filaggrinei de mRNA atât în linia celulară de keratinocite imortalizată uman, cât și în keratinocitele epidermice umane normale; o altă abordare terapeutică posibilă ar putea fi aplicarea monomerilor de filaggrină pentru a restabili funcția barieră (19,20).

JTE-052, un nou inhibitor al Janus kinazei, a indus expresia filaggrinului și a scăzut dezvoltarea leziunilor asemănătoare dermatitei atopice la șoareci, ceea ce poate însemna că acest inhibitor poate reprezenta o nouă abordare terapeutică în viitor (22).

S-a studiat mecanismul molecular al terapiei topice cu gudron de cărbune (folosit în dermatita atopică ca antiinflamator și antipruriginos), din punct de vedere dermatită atopică – filaggrin; gudronul de cărbune (care conține hidrocarburi aromatice policiclice) are o diferenți-

ere epidermică crescută și a stimulat expresia filaggrinei (23).

În ceea ce privește studiile terapiei biologice în dermatita atopică, s-au evidențiat următoarele:

– Rituximab – anticorp monoclonal himeric împotriva CD20, antigen prezent pe suprafața celulelor B.

După 4 săptămâni de tratament la 6 pacienți, toți au înregistrat îmbunătățirea leziunilor și diminuarea pruritului, cu scăderea scorului de severitate a eczemei în proporție de 70%, 5 dintre cei 6 pacienți și-au menținut îmbunătățirile timp de 24 săptămâni. Numărul de limfocite CD20 + B din sângele periferic a fost nedetectabil după a treia zi de tratament, în schimb nivelurile totale de imunoglobulină E (IgE) au avut o mică scădere (24).

La o femeie cu dermatită atopică severă, după administrarea unei doze unice de 1.000 mg, nu s-au înregistrat reacții adverse, iar suprafața afectată s-a redus de la 90% la 5%, rezultatul menținându-se 17 săptămâni (25).

– Omalizumab – este un anticorp monoclonal umanizat direcționat selectiv împotriva IgE circulant.

21 de pacienți cu dermatită atopică și astm bronșic persistent moderat au fost evaluați în unul dintre primele studii ale omalizumab în acest domeniu, s-a observat o îmbunătățire semnificativă clinic și statistic în toate cazurile, în mod deosebit în grupul pacienților cu niveluri normale de IgE pre-tratament (26).

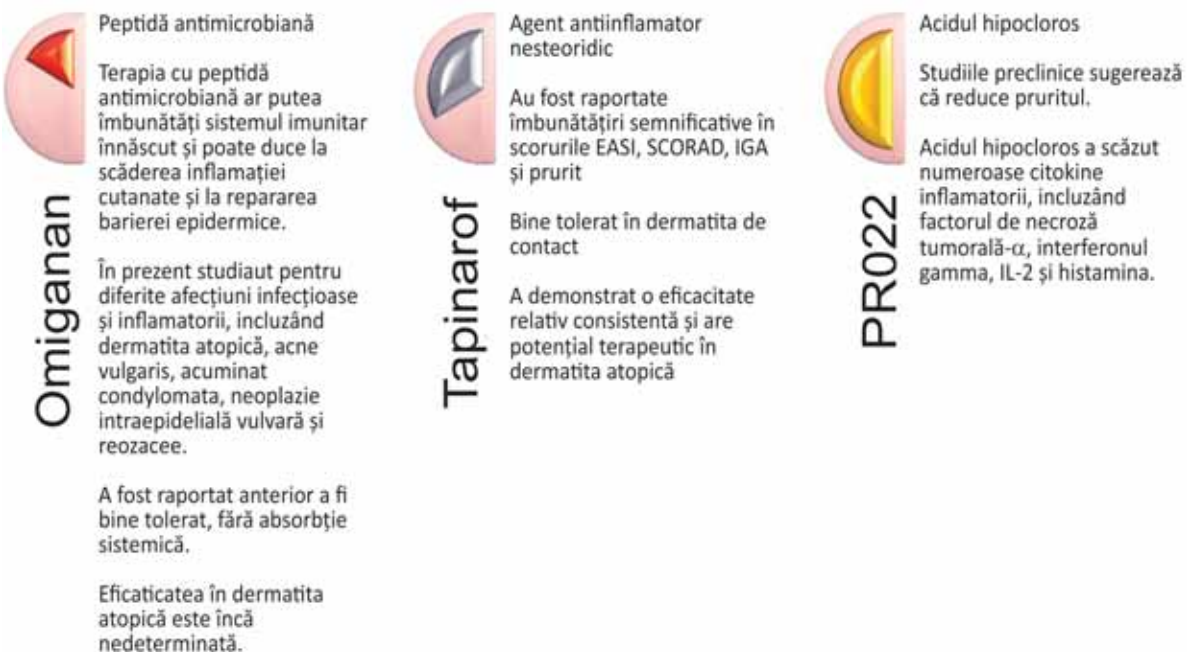


FIGURA 1. Terapii topice în dezvoltare (21)

– Ligelizumab – este un nou anticorp monoclonal umanizat împotriva IgE ce a fost recent dezvoltat. Nu sunt încă disponibile rezultatele studiilor efectuate.

– Anakinra – este un receptor antagonist recombinant uman împotriva interleukinei (IL) -1, o citokină proinflamatoare implicată în patogeneza diferitelor boli inflamatorii autoimune și cronice. Studiile sunt încă în desfășurare.

– Dupilumab – este un anticorp monoclonal complet uman îndreptat împotriva subunității alfa a receptorului IL-4; în acest moment, constituie una dintre cele mai mari promisiuni în terapia dermatitei atopice.

În studiile de monoterapie efectuate timp de patru săptămâni, Dupilumab a fost asociat cu îmbunătățiri rapide dependente de doză, după 12 săptămâni de tratament cu 300 mg, 85% dintre pacienți au avut scăderi ale severității de 50%; în cazul terapiei combinate timp de patru săptămâni, toți participanții au avut îmbunătățiri semnificative. În ceea ce privește reacțiile adverse, grupul care a primit Dupilumab a prezentat o incidență mai mare a reacției la locul injectării, cefalee și nazofaringită (27).

– Pitrakinra – este o proteină umană recombinantă IL-4 capabilă să se lege în mod specific la subunitatea alfa a receptorului IL-4. Rezultate ale studiilor cu Pitrakinra nu au fost încă publicate.

– Mepolizumab – este un anticorp monoclonal complet umanizat, îndreptat în mod specific împotriva IL-5, principalul factor al creșterii, diferențierii și activării eozinofilelor.

Un studiu randomizat, controlat cu placebo, a fost efectuat în mai multe centre din Europa în 2002, nu s-au observat diferențe semnificative statistic între ambele grupuri în ceea ce privește îmbunătățirea clinică de 50% sau mai mare în ziua +14, s-a observat o scădere clară la pacienții tratați cu mepolizumab a nivelurilor eozinofilelor din sânge; tratamentul scurt și prezența altor citokine implicate activ în migrarea eozinofilelor în locurile de inflamație, cum ar fi eotaxina, ar putea explica lipsa răspunsului la mepolizumab la acești pacienți (28,29).

– Ustekinumab – este un anticorp monoclonal complet uman capabil să se lege în mod specific la subunitatea p40 a IL-12 și IL-23.

Studii mici au fost efectuate, pacienții având îmbunătățiri care au persistat și la 12 luni de la începerea tratamentului, mai multe studii mari sunt încă în desfășurare.

– IL-22 – este o citokină nouă implicată în patogeneza dermatitei atopice. S-a demonstrat o creștere a expresiei IL-22 în pielea leziunii din

dermatita atopică în comparație cu biopsiile cutanate normale și psoriazice (30). Alte studii sunt necesare.

– IL 31 – este o citokină recent descoperită produsă în principal de Th2 și, într-o măsură mai mică, de Th1. Se pare că este implicat atât în fazele acute, cât și în cele fazele cronice ale dermatitei atopice, printr-o creștere a expresiei acestei citokine asupra infiltrațiilor inflamatorii în biopsiile pacienților cu dermatită atopică în comparație cu pielea normală (31).

– Efalizumab – este un anticorp monoclonal umanizat care vizează CD11a, o subunitate a antigenului asociat funcției limfocitelor 1.

Utilizarea Efalizumab a fost aprobată în octombrie 2004 pentru pacienții adulți cu psoriazis, ulterior au fost luate în considerare posibile beneficii în dermatita atopică, cu toate acestea, Agenția Europeană pentru Medicamente l-a interzis în octombrie 2009 din cauza a 3 cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (32, 33).

– Alefacept – este o proteină de fuziune dimer umană care blochează interacțiunea dintre LFA-3 și CD2, care sunt exprimate pe suprafața celulelor ce prezintă antigen și, respectiv, a limfocitelor T.

A fost efectuat un studiu deschis pe 9 pacienți cu dermatită atopică, tratamentul a fost bine tolerat, însă răspunsul bun la tratament a fost observat la doar 2 pacienți (34).

– Etanercept – este o proteină de fuziune umană recombinantă capabilă să blocheze activitatea TNF-a prin prevenirea legării la receptorul său. Numărul de cazuri de dermatită atopică tratate cu Etanercept este foarte redus, iar rezultatele sunt complet contradictorii (35).

– Infliximab – un anti-TNF- α monoclonal himeric, a fost studiat cu succes pe pacienții cu dermatită atopică, având o scădere a leziunilor de 52% și a pruritului de 50% după 2 săptămâni de tratament, însă Infliximab și-a pierdut eficacitatea când a fost administrat pe termen lung (36).

– Adalimumab – nu sunt studii pe pacienții cu dermatită atopică.

– Thymic stromal lymphopietin (TSLP) – este o citokină nouă implicată în patogeneza dermatitei atopice. Rezultatele studiilor urmează a fi publicate.

CONCLUZII

În ceea ce privește tratamentul dermatitei atopice (moderată sau severă), opțiunile sunt

limitate la fototerapie și agenți imunosupresori sistemici. Datorită cercetărilor avansate din punct de vedere genetic, imunologic, celular, dar și lezional, apar noi oportunități terapeuti-

ce. Mai multe studii clinice sunt necesare pentru a identifica cu certitudine cea mai bună terapie pentru managementul dermatitei atopice, în forma moderată sau severă.

BIBLIOGRAFIE

1. Clive B. Archer. Atopic dermatitis, *Medicine*, Volume 45, Issue 6, 2017, Pages 379-382, ISSN 1357-3039, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.03.001>.
2. Ana Maria Alexandra Stănescu, Alexandru Matei, Ioana Veronica Grăjdeanu, Ekua Asafoaba Appiah, Cristi Păparău, Călin Giurcăneanu. Asocieria între psoriazis și sindromul metabolic, corelată cu deficitul vitaminei D în ambele afecțiuni. *Revista Medicală Română* 2016; 1: 81-85
3. Ana Maria Alexandra Stănescu, Alexandru Matei, Ioana Veronica Grăjdeanu, Ekua Asafoaba Appiah And Călin Giurcăneanu. Multipli factori de interes în managementul psoriazisului și comorbidităților asociate. *Practica Medicală* 2016; 11,1(43): 49-52
4. Stănescu A.M.A., Grăjdeanu I.V., Diaconu C., Iancu M.A., Ștefani C. Evoluția psoriazisului prenatal și postnatal, afectarea fătului, modificări imune și hormonale, tratament. *Practica Medicală*. Vol.13, Nr. 1(54): 2018; 36-40.
5. Stănescu A.M.A., Diaconu C., Iancu M.A., Bejan G.C., Ștefani C., Grăjdeanu I.V. Psoriazisul și bolile cardiovasculare: Actualități în cercetarea medicală, *Revista Medicală Română*, Vol LXV, Nr. 1: 2018; 41-44
6. S. Weidinger, N. Novak. Atopic dermatitis. *Lancet*, 387 (2016), pp. 1109-1122
7. G.M. O'Regan, A. Sandilands, W.H. McLean, A.D. Irvine. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 122 (2008), pp. 689-693
8. J. Esparza-Gordillo, A. Matanovic, I. Marenholz, A. Bauerfeind, K. Rohde, K. Nemat, M.A. Lee-Kirsch, M. Nordenskjöld, M.C. Winge, T. Keil et al. Maternal filaggrin mutations increase the risk of atopic dermatitis in children: An effect independent of mutation inheritance. *PLoS Genet*, 11 (2015), p. e1005076
9. C. Flohr, J. Mann. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 69 (2014), pp. 3-16
10. A.D. Irvine, W.H. McLean, D.Y. Leung. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*, 365 (2011), pp. 1315-1327
11. F. Thawer-Esmail, I. Jakasa, G. Todd, Y. Wen, S.J. Brown, K. Kroboth, L.E. Campbell, G.M. O'Regan, W.H. McLean, A.D. Irvine et al. South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. *J Allergy Clin Immunol*, 133 (2014), pp. 280-282
12. Beatriz Cabanillas, Natalija Novak. Atopic dermatitis and filaggrin. *Current Opinion in Immunology*, Volume 42, 2016, Pages 1-8, ISSN 0952-7915, <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.002>.
13. D.J. Margolis, B. Kim, A.J. Apter, J. Gupta, O. Hoffstad, M. Papadopoulos, N. Mitra. Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 150 (2014), pp. 254-259
14. V. Pendaries, J. Malaise, L. Pellerin, M. Le Lamer, R. Nachat, S. Kezic, A.M. Schmitt, C. Paul, Y. Poumay, G. Serre, M. Simon. Knockdown of filaggrin in a three-dimensional reconstructed human epidermis impairs keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*, 134 (2014), pp. 2938-2946
15. C.S. Leitch, E. Natafji, C. Yu, S. Abdul-Ghaffar, N. Madarasingha, Z.C. Venables, R. Chu, P.M. Fitch, A.J. Muinonen-Martin, L.E. Campbell et al. Filaggrin-null mutations are associated with increased maturation markers on Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol* (2016), 10.1016/j.jaci.2015.11.040
16. C. Cole, K. Kroboth, N.J. Schurch, A. Sandilands, A. Sherstnev, G.M. O'Regan, R.M. Watson, W.H. McLean, G.J. Barton, A.D. Irvine, S.J. Brown. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 134 (2014), pp. 82-9
17. V. Drongelen, E.M. Haisma, J.J. Out-Luiting, P.H. Nibbering, A. El Ghalbzouri. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models. *Clin Exp Allergy*, 44 (2014), pp. 1515-1524
18. K. Horimukai, K. Morita, M. Narita, M. Kondo, H. Kitazawa, M. Nozaki, Y. Shigematsu, K. Yoshida, H. Niizeki, K. Motomura, H. Sago et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 134, Issue 4, 2014, Pages 824-830.e6, ISSN 0091-6749, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.060>.
19. A. Otsuka, H. Doi, G. Egawa, A. Maekawa, T. Fujita, S. Nakamizo, C. Nakashima, S. Nakajima, T. Watanabe, Y. Miyachi et al. Possible new therapeutic strategy to regulate atopic dermatitis through upregulating filaggrin expression. *J Allergy Clin Immunol*, 133 (2014), pp. 139-146
20. T.E. Stout, T. McFarland, J.C. Mitchell, B. Appukuttan, J.T. Stout. Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency. *J Invest Dermatol*, 134 (2014), pp. 423-429
21. Paras P. Vakharia, Jonathan I. Silverberg. New therapies for atopic dermatitis: Additional treatment classes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 78, Issue 3, Supplement 1, 2018, Pages S76-S83.
22. W. Amano, S. Nakajima, H. Kunugi, Y. Numata, A. Kitoh, G. Egawa, T. Dainichi, T. Honda, A. Otsuka, Y. Kimoto et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol*, 136 (2015), pp. 667-677
23. E.H. van den Bogaard, J.G. Bergboer, M. Vonk-Bergers, I.M. van Vlijmen-Willems, S.V. Hato, P.G. van der Valk, J.M. Schröder, I. Joosten, P.L. Zeeuwen, J. Schalkwijk. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest*, 123 (2013), pp. 917-927
24. Simon D., Hosli S., Kostylina G., Yawalkar N., Simon H.U. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. 121, 122–128.
25. Ponte P., Lopes M.J. Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010, 63, 355–356.
26. Sheinkopf L.E., Rafi A.W., Do L.T., Katz R.M., Klaustermeier W.B. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: A pilot study. *Allergy Asthma Proc.* 2008, 29, 530–537.
27. Beck L.A., Thaci D., Hamilton J.D., Graham N.M., Bieber T., Rocklin R., Ming J.E., Ren H., Kao R., Simpson E. et al. Dupilumab treatment in adults with

- moderate-to-severe atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 130–139.
28. **Menzies-Gow A., Ying S., Phipps S., Kay A.B.** Interactions between eotaxin, histamine and mast cells in early microvascular events associated with eosinophil recruitment to the site of allergic skin reactions in humans. *Clin. Exp. Allergy* 2004, 34, 1276–1282.
29. **Oldhoff J.M., Darsow U., Werfel T., Katzer K., Wulf A., Laifaoui J., Hijnen D.J., Plotz S., Knol E.F., Kapp A. et al.** Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005, 60, 693–696.
30. **Nogralas K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Kikuchi T., Ramon M., Bergman R., Krueger J.G., Guttman-Yassky E.** IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123, 1244–1252.
31. **Nobbe S., Dziunycz P., Mühleisen B., Bilsborough J., Dillon S.R., French L.E., Hofbauer G.F.** IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2012, 92, 24–28.
32. **Baniandrés O., Pulido A., Silvente C., Suárez R., Lázaro P.** Clinical outcomes in patients with psoriasis following discontinuation of efalizumab due to suspension of marketing authorization. *Actas Dermosifiliogr.* 2010, 101, 421–427.
33. **Fernández Vozmediano J.M., Armario Hita J.C.** Nuevas perspectivas terapéuticas en dermatitis atópica. *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.* 2011, 39, 30–36.
34. **Moul D.K., Routhouska S.B., Robinson M.R., Korman N.J.** Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: A pilot study in adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008, 58, 984–989
35. **Andrea Montes-Torres, Mar Llamas-Velasco, Alejandra Pérez-Plaza, Guillermo Solano-López, Javier Sánchez-Pérez.** Biological Treatments in Atopic Dermatitis. *J. Clin. Med.* 2015, 4(4), 593-613
36. **Jacobi A., Antoni C., Manger B., Schuler G., Hertl M.** Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 52, 522–526.