

INMUNOPATOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA

INMUNIDAD INNATA

DR. SERGIO RIVERA P.
MÉDICO VETERINARIO

INMUNOGENÉTICA

INMUNIDAD ADQUIRIDA

PHD BIOLOGÍA CELULAR E INMUNOLOGÍA
PROFESOR TITULAR EMÉRITO
CÁTEDRA DE INMUNOLOGÍA

BIOMARCADORES

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
UNIVERSIDAD DEL ZULIA, MARACAIBO, VENEZUELA

SRIVERAP54@GMAIL.COM

@DRSERGIORIVERA

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

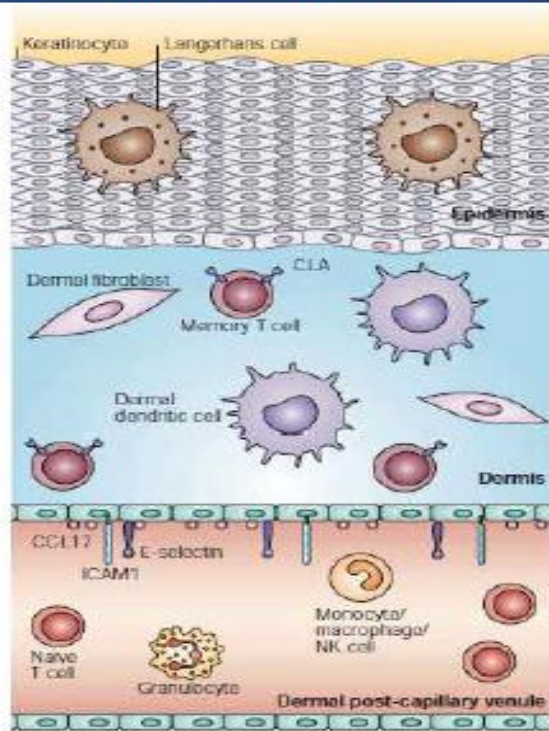
Dermatitis
Atópica
Canina



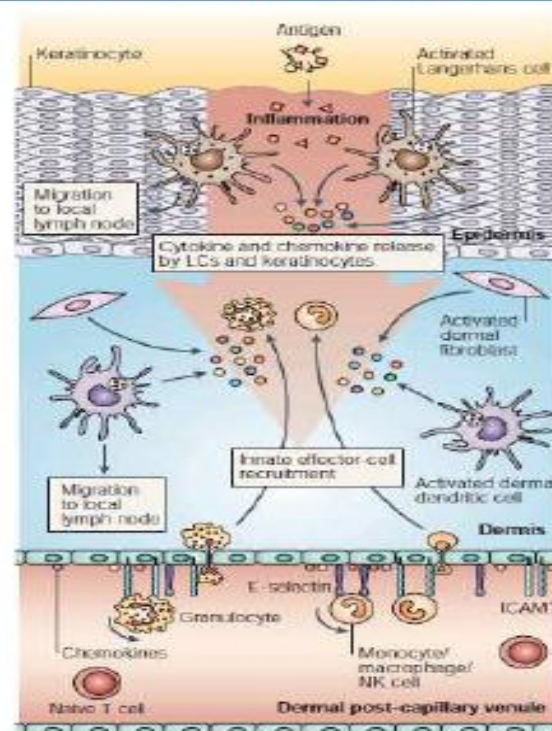
AVE-USA

RESPUESTA INMUNITARIA CUTÁNEA

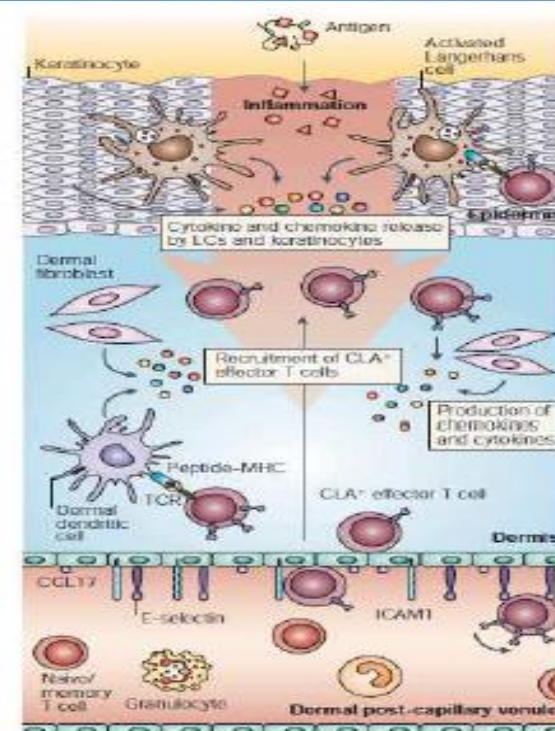
SIN INFLAMACIÓN



RESPUESTA INNATA



RESPUESTA ADAPTATIVA



TS Kupper. Nat Rev Immunol. 4 (2004) 211-222

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

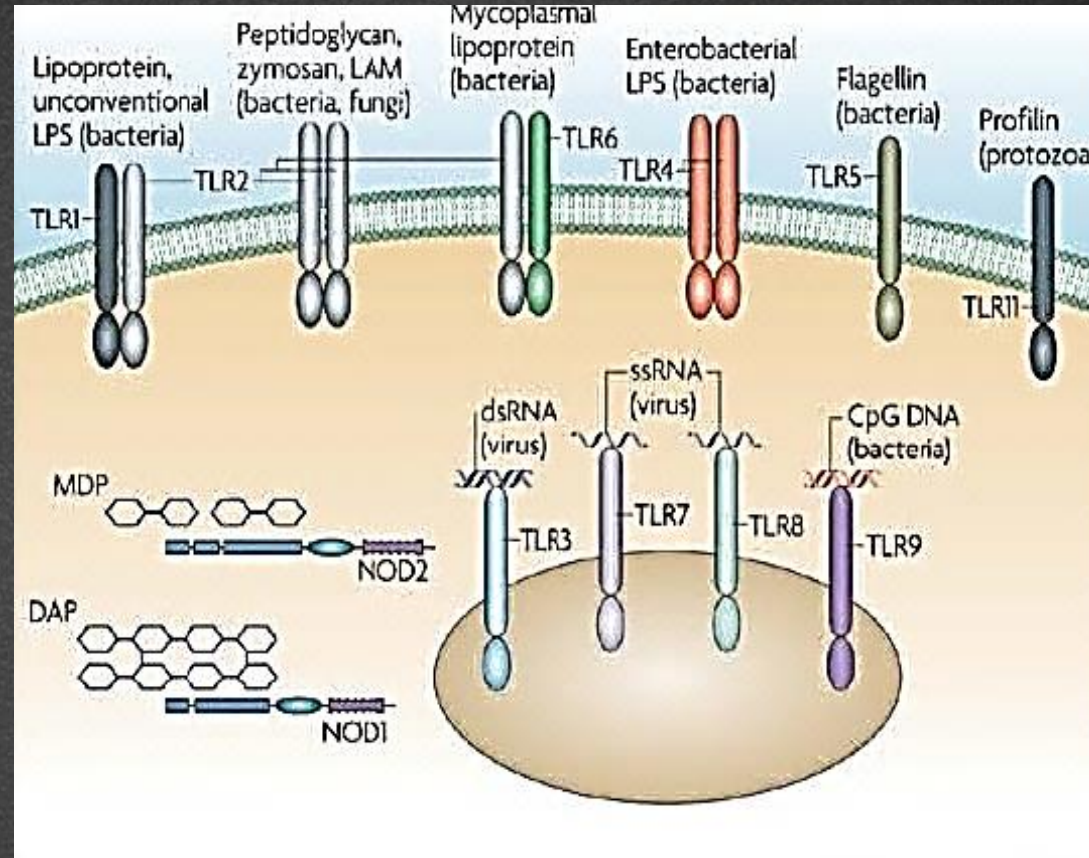
Los TLRs (RPMP) constituyen una familia de proteínas que media la respuesta inmune innata, se encuentran ampliamente distribuidas en la escala zoológica, desde los crustáceos e insectos hasta el mamífero

EXTERNOS

- TLR-1: BACTERIAS
- TLR-2: BACTERIAS Y HONGOS
- TLR-4: LPS BACTERIAS IC
- TLR-5: FLAGELINA
- TLR-6: MICOPLASMAS
- TLR-11: PROTOZOARIOS

INTERNOS

- TLR-3: VIRUS DS RNA
- TLR-7: VIRUS ssRNA
- TLR-8: VIRUS ssRNA
- TLA-9: CpG DNA VIRAL Y BACTERIANO



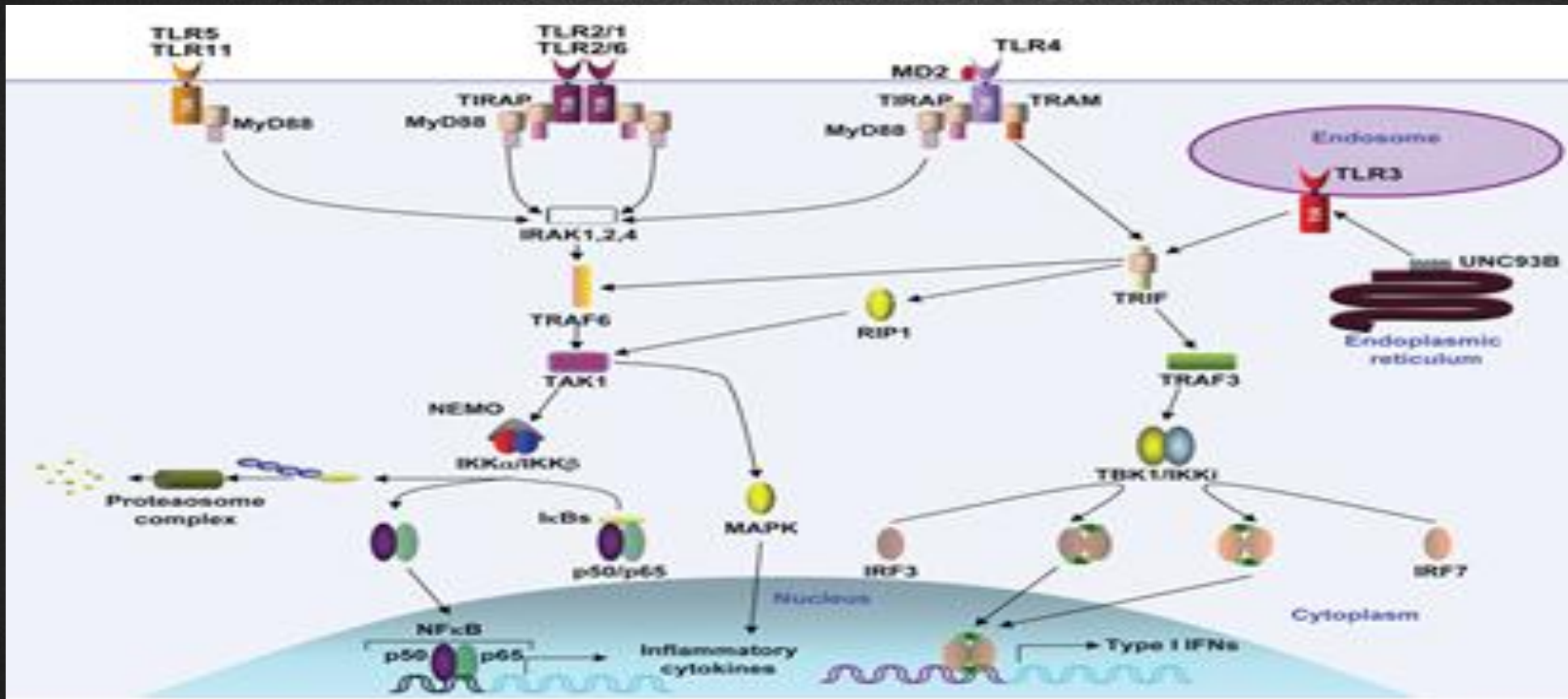
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

**AL CONTACTO CON LOS TLRs SE DESENCADENAN
"CASCADAS PROTEICAS INTRACITOPLASMÁTICAS" DESINHIBIDORAS DE LOS
FACTORES NF-KB NUCLEARES PERMITIENDO LA EXPRESIÓN DEL ARN_m DE
CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y/O ACTIVADORAS DE LA RESPUESTA
INMUNITARIA INNATA O ADQUIRIDA**



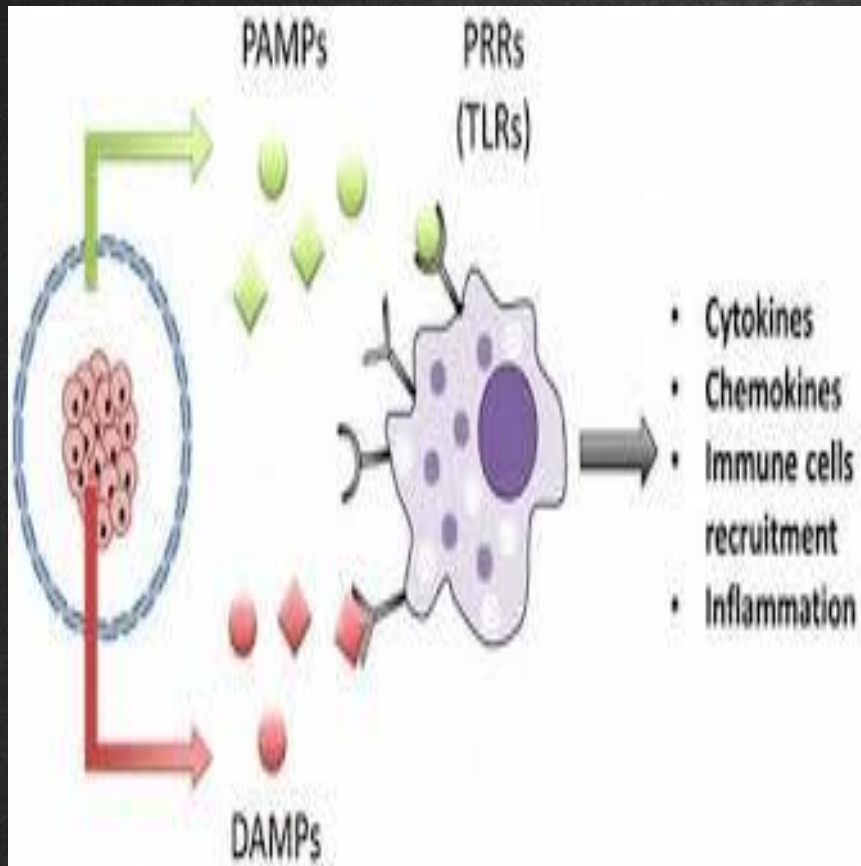
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

ACTIVACIÓN INMUNIDAD INNATA



- **Los TLRs, NLRs y RLRs, familia de receptores de PAMPs:**
- **EXTRA E INTRACITOPLASMÁTICOS QUE RECONOCEN LAS MOLÉCULAS ENDÓGENAS Y LAS MOLÉCULAS MICROBIANAS CAPACES DE ESTIMULAR LA PRODUCCIÓN DE MEDIADORES INFLAMATORIOS QUE RECLUTAN NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS AL SITIO DE LA INFECCIÓN**
- **DAMPs:**
- **DAMP DE MATRIZ EXTRACELULAR PRODUCIDO DURANTE EL DAÑO TISULAR ESTIMULA LA INFLAMACIÓN A TRAVÉS DE TLR2 Y TLR4**
- **ACTIVAN EL COMPLEJO INFLAMASOMAS MULTIPROTEICO.**

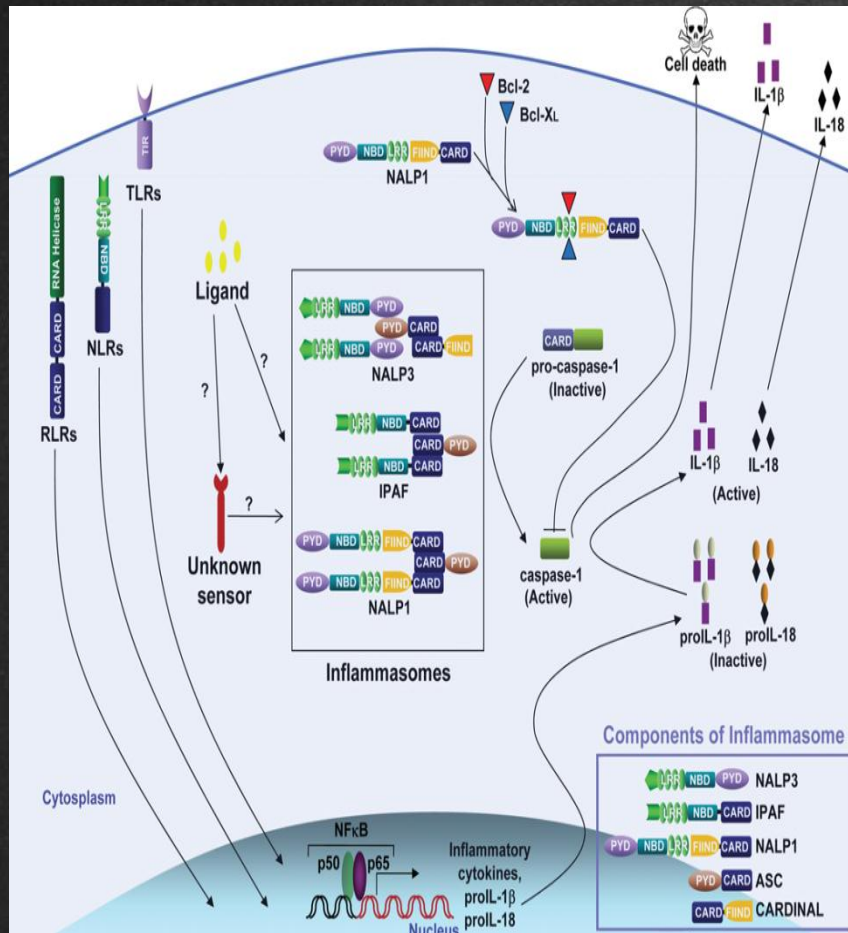
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

ACTIVACIÓN INMUNIDAD INNATA



- **Los TLRs, NLRs Y RLRs, FAMILIA DE RECEPTORES DE PMAPs:**
- **EXTRA E INTRACITOPLASMÁTICOS QUE RECONOCEN LAS MOLÉCULAS ENDÓGENAS Y LAS MOLÉCULAS MICROBIANAS CAPACES DE ESTIMULAR LA PRODUCCIÓN DE MEDIADORES INFLAMATORIOS QUE RECLUTAN NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS AL SITIO DE LA INFECCIÓN**
- **DMAPs:**
- **DAMP DE MATRIZ EXTRACELULAR PRODUCIDO DURANTE EL DAÑO TISULAR ESTIMULA LA INFLAMACIÓN A TRAVÉS DE TLR2 Y TLR4**
- **ACTIVAN EL COMPLEJO INFLAMASOMAS MULTIPROTEICO.**

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

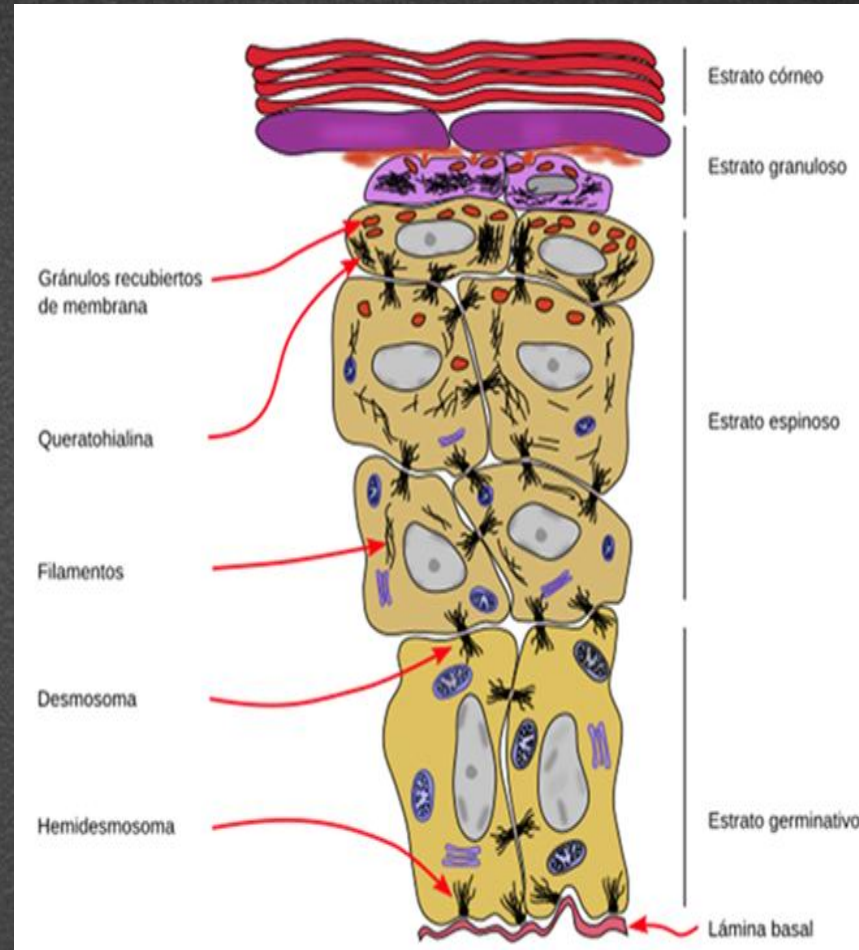
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

LA PIEL ESTÁ FORMADA POR TRES ESTRUCTURAS DIFERENTES LA EPIDERMIS, LA DERMIS Y EL PANÍCULO ADIPOSO Y PROTEGE EL ORGANISMO PROPORCIONANDO BARRERAS FÍSICA, QUÍMICA E INMUNOLÓGICA

- LA FUNCIÓN DE BARRERA CUTÁNEA ES DEPENDIENTE DEL ESTRATO CÓRNEO LA CAPA MÁS EXTERNA DE LA EPIDERMIS CONSTITUIDO POR CORNEOCITOS
- LOS CORNEOCITOS QUE SE DERIVAN DE LA APOPTOSIS DE LOS QUERATINOCITOS Y SE ENCUENTRAN EMBEBIDOS EN UNA MATRIZ DE LÍPIDOS PRINCIPALMENTE CERAMIDAS, COLESTEROL Y ÁCIDOS GRASOS LIBRES



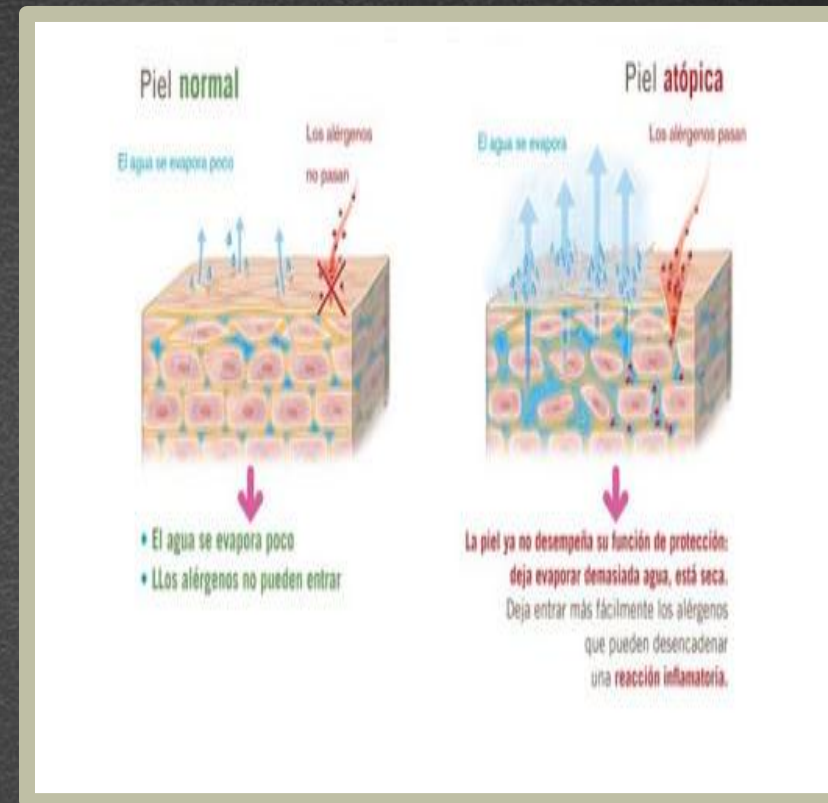
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



CANTIDAD TOTAL DE LÍPIDOS DE LA PLACA DESMOSÓMICA EN LA PIEL NORMAL Y ATÓPICA

- EN LA DERMATITIS ATÓPICA PUEDE ESTAR AFECTADA LA CANTIDAD TOTAL DE LÍPIDOS DEL ESTRATO CÓRNEO O BIEN ALTERADA LA CONCENTRACIÓN RELATIVA DE ESTOS CON UN INCREMENTO DE LA DESHIDRATACIÓN DE LA PIEL CON PÉRDIDA DE AGUA TRANSEPIDÉRMICA (TEWL) RESPONSABLE DE LA XEROSIS CARACTERÍSTICA DE LA DERMATITIS ATÓPICA
- ESTE DEFECTO INCREMENTA LA ENTRADA DE ALÉRGENOS CUTÁNEOS LO CUAL, A SU VEZ DESENCADENA REACCIONES INMUNOLÓGICAS QUE CONDUCEN A UNA INFLAMACIÓN AGUDA DE LA PIEL.



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

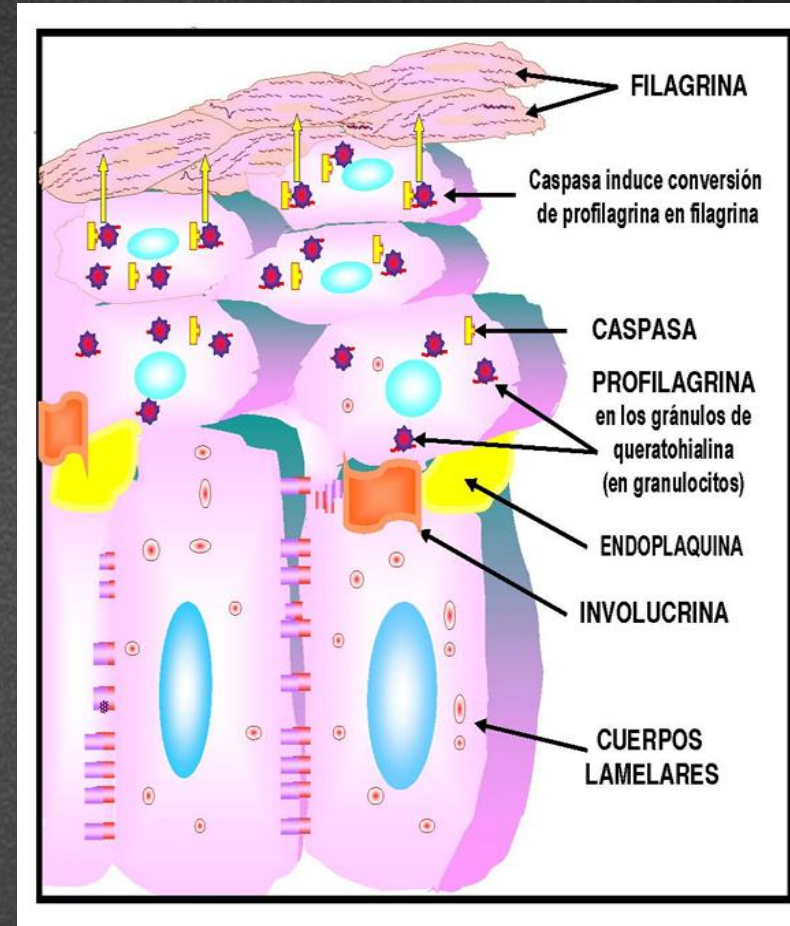
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

DISFUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS EN LA BARRERA CUTÁNEA

- La alteración de la función aislante de la epidermis puede ser de origen genético o adquirido, basado en la mutación de los genes de la Filagrina, uno de los componentes esenciales para constituir la barrera epidérmica
- La Filagrina se conoce como una proteína de agregación de filamentos y es importante para la formación del estrato córneo la capa más externa de la epidermis
- La disfunción de estas proteínas en la barrera cutánea sería responsable también de un incremento en la penetración de alérgenos vía percutánea pues contribuye además, al incremento en la pérdida de agua transepidérmica



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

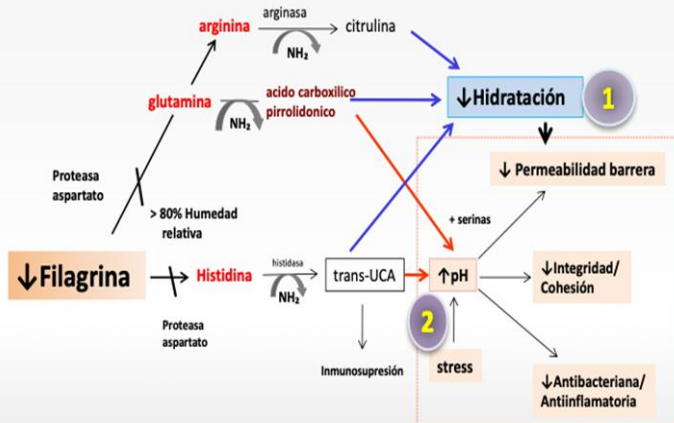
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

MUTACIONES GEN DE FILAGRINAS EN HUMANOS

DA: ↓FILAGRINA..... Consecuencias



Vías proteolíticas de la filagrina

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:000 - 000

- EN LOS HUMANOS Y CANINOS LAS MUTACIONES EN EL GEN FILAGRINA (FLG) AUMENTA EL RIESGO LA DERMATITIS ATOPICA
- LA DEFICIENCIA DE FILAGRINA SE CARACTERIZA POR UN DEFECTO DE LA PRIMERA BARRERA CUTÁNEA CON DISMINUCIÓN DE LA HIDRATACIÓN, QUE FACILITA ADEMÁS LA COLONIZACIÓN BACTERIANA, LA INFECCIÓN Y LA INFLAMACIÓN CUTÁNEA IMPULSADA POR CÉLULAS INMUNITARIAS
- LAS CITOCINAS IL-4, IL-17, IL-22, IL-25 E IL-31 JUNTAS PUEDEN DISMINUIR LA EXPRESION DEL GEN DE LA FILAGRINA SUGIRIENDO UN PAPEL INTEGRAL EN LOS DIFERENTES MECANISMOS QUE OPERAN EN LA DERMATITIS ATÓPICA DEL CANINO

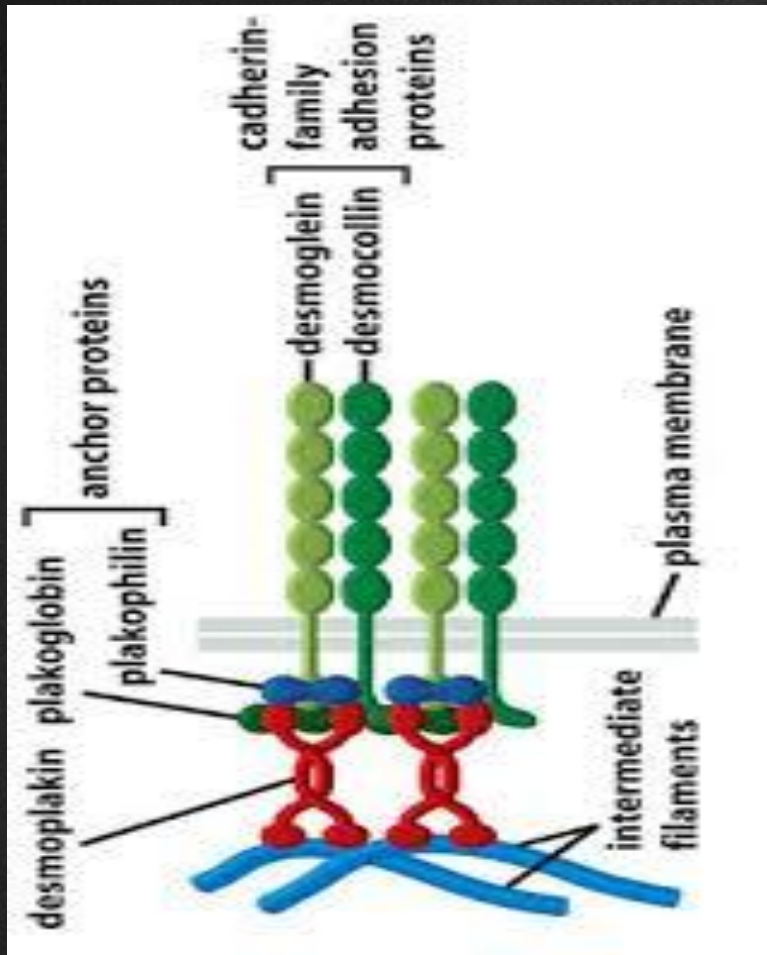
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

LAS PROTEÍNAS PLAKOFILINAS DE LA PLACA DESMOSÓMICA



Cadherinas

- LAS PROTEÍNAS PLAKOFILINAS SE LOCALIZAN ENTRE LA PLACA DESMOSÓMICA Y EL NÚCLEO CELULAR Y PARTICIPAN EN LA UNIÓN DE CADHERINAS A FILAMENTOS INTERMEDIOS EN EL CITOESQUELETO
- LA PLAKOFILINA 2 PARTICIPA EN LA REORGANIZACIÓN DE LA ACTINA Y LA REGULACIÓN DE LAS INTERACCIONES ENTRE LA DESMOPLAQUINA Y EL FILAMENTO INTERMEDIO NECESARIAS PARA EL ENSAMBLAJE NORMAL DEL DESMOSOMA
- LOS CAMBIOS EN EL PROCESO DE DEGRADACIÓN DE LOS CORNEODESMOSOMAS (DESMOSOMAS MODIFICADOS EN LA EPIDERMIS) INFLUYEN EN EL GROSOR DEL ESTRATO CÓRNEO Y LA SUPERFICIE DE LA PIEL
- SE HA ENCONTRADO UNA DEGRADACIÓN ANORMAL DE LOS CORNEODESMOSOMAS EN LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

INTERACCIONES ENTRE CITOCINAS Y GENES SELECCIONADOS EXPRESADOS DIFERENCIALMENTE EN PERROS CON DA Y SANOS



- EL PERRO PASTOR ALEMÁN TIENE UNA SUSCEPTIBILIDAD EXCEPCIONALMENTE ALTA A ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS O TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO INCLUIDOS PROBLEMAS CUTÁNEOS Y GASTROINTESTINALES
- LA DERMATITIS ATÓPICA Y OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS RELACIONADAS CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO TIENEN ALTA INCIDENCIA EN ESTA RAZA

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

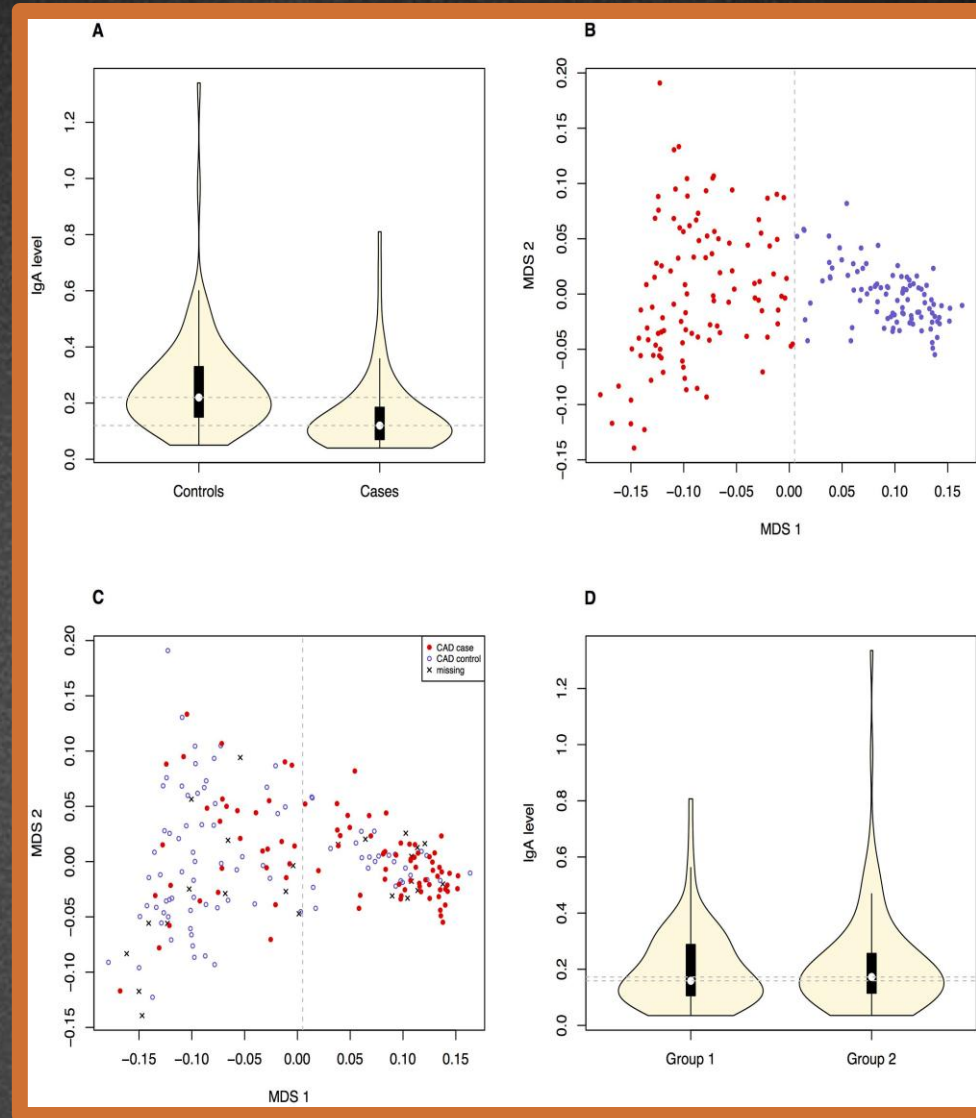
Dermatitis
Atópica
Canina



NIVELES DE IgA EN PERROS DE RAZA PASTOR ALEMÁN

- LOS PERROS DE RAZA PASTOR ALEMÁN CON DERMATITIS ATÓPICA CANINA PRESENTAN NIVELES MÁS BAJOS DE IgA QUE ANIMALES SANOS
- EXISTE UNA PREDISPOSICIÓN A HIPERSENSIBILIDAD ALIMENTARIA Y FOLICULITIS BACTERIANA ASOCIADA COMO NIVELES BAJOS DE IgA EN EL SUERO DEL PASTOR ALEMÁN

Majewska et al. BMC Veterinary Research (2016) 12:174



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

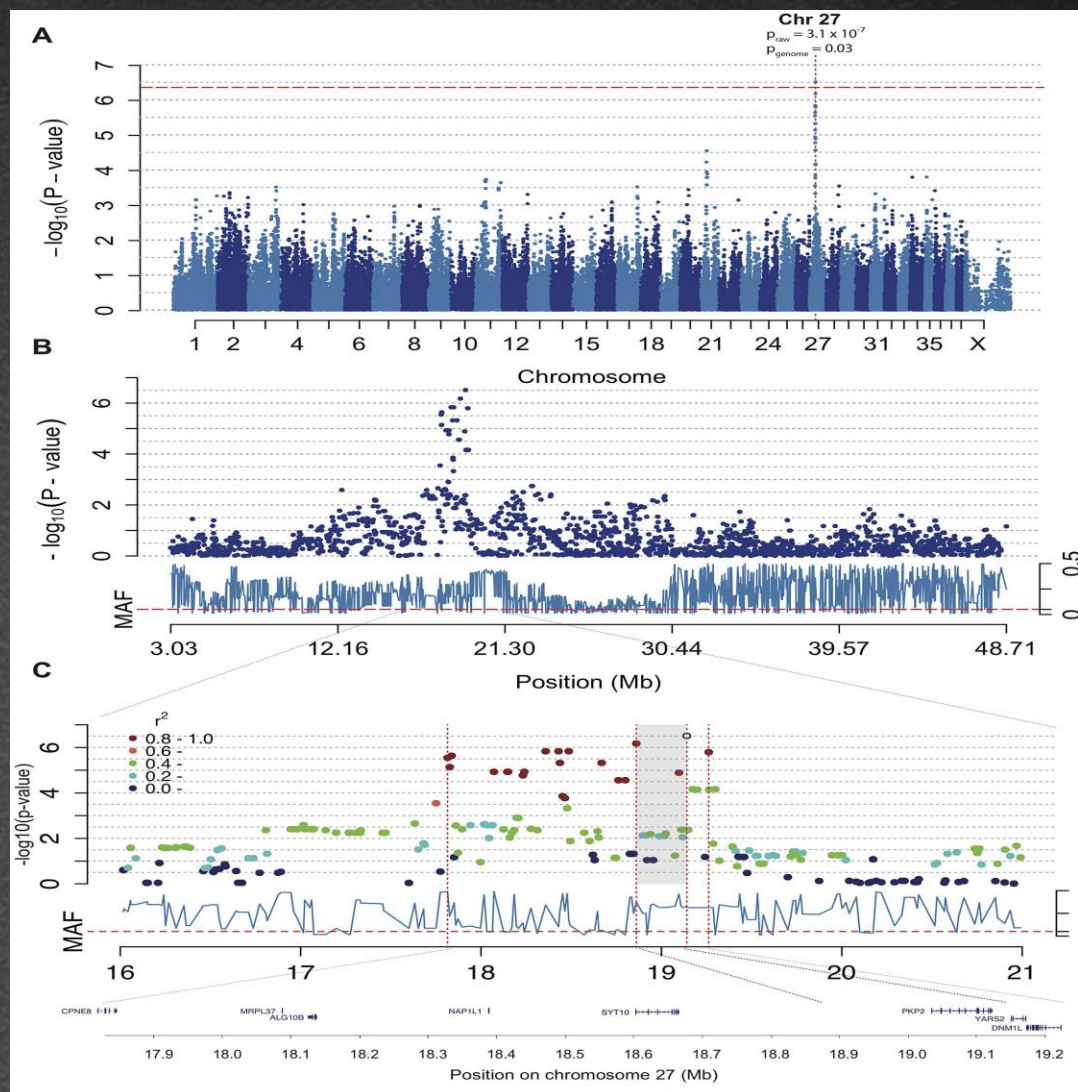
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

GENES ASOCIADOS A LA DERMATITIS ATOPICA CANINA EN PASTOR ALEMAN

- SE OBSERVA UN LOCUS EN EL CROMOSOMA 27 ASOCIADO CON DAC EN PASTOR ALEMÁN
- EL HAPLOTIPO ASOCIADO EN EL CROMOSOMA 27 INCLUYE OCHO GENES: CPNE8, MRPC37, ALG10B, NAP1L1, SYT10, PKP2, YARS2 Y DNM1L.
- EL GEN PKP2 CODIFICA PLAKOPHILIN 2 ES EL ÚNICO GEN LOCALIZADO DENTRO DE LA REGIÓN DE 200 KB ASOCIADA CON CAD EN PASTOR ALEMÁN



Dr. Sergio Rivera
 @drsergiorivera

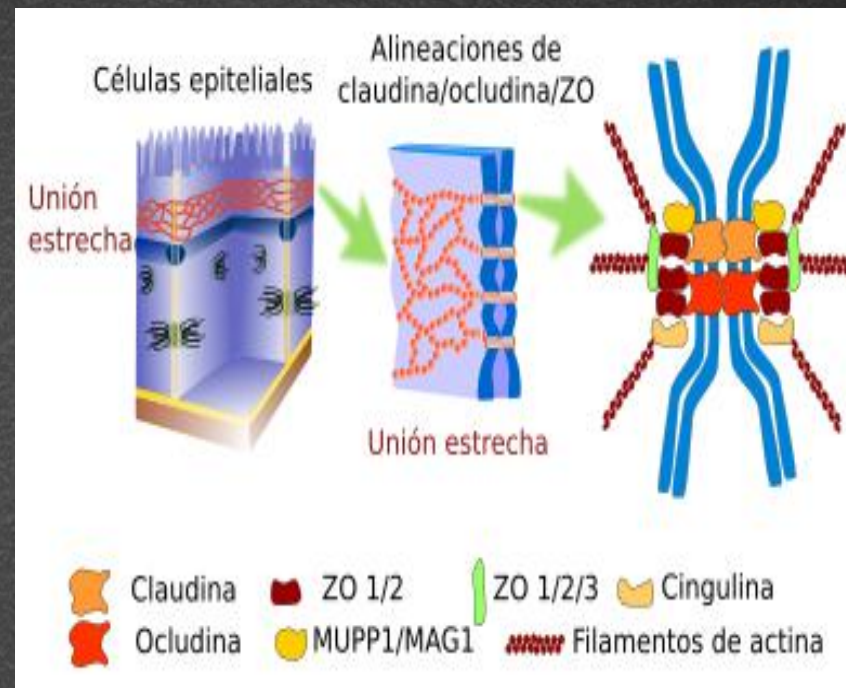
Dermatitis
 Atópica
 Canina



AWE-USA

PROTEÍNAS DE UNIÓN ESTRECHA SEGUNDA BARRERA FÍSICA Y SU IMPLICACIÓN EN EN DAC

- LAS PROTEÍNAS DE UNIÓN ESTRECHA COMO LAS CLAUDINAS Y LAS OCLUDINAS REGULAN LA UNIÓN DE LOS QUERATINOCITOS Y LA TRANSICIÓN DE MOLÉCULAS FORMANDO LA SEGUNDA BARRERA FÍSICA
- UNA REDUCCIÓN DE CLAUDINA-1 Y OCLUDINA EN DA HUMANA Y CANINA CONTRIBUYEN A LA DISFUNCIÓN DE ESTA SEGUNDA BARRERA FÍSICA



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

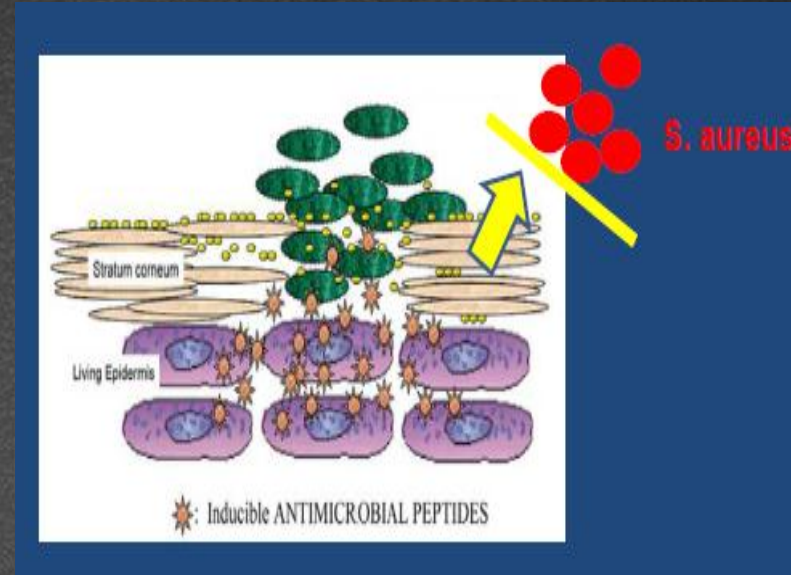
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

LOS PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS DERIVADOS DE LOS QUERATINOCITOS JUEGAN UN PAPEL IMPORTANTE EN LA FUNCIÓN DE BARRERA QUÍMICA CONTRA VARIOS TIPOS DE MICROORGANISMOS

- LA EXPRESIÓN DE CATELICIDINAS Y BETA-DEFENSINA-2 ESTA DISMINUIDA EN LAS LESIONES CUTÁNEAS AGUDAS Y CRÓNICAS DE LA DA HUMANA
- LA DEFICIENCIA EN LA EXPRESIÓN DE PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS PUEDE EXPLICAR LA SUSCEPTIBILIDAD DE INFECCIÓN DE LA PIEL POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
- DEBIDO A QUE LA INFECCIÓN O COLONIZACIÓN CUTÁNEA ESTAFILOCÓCICA RECURRENTE ES COMÚN EN LA DA CANINA LA EXPRESIÓN REDUCIDA DE PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS TAMBIÉN PUDIERA ESTAR INVOLUCRADA EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD



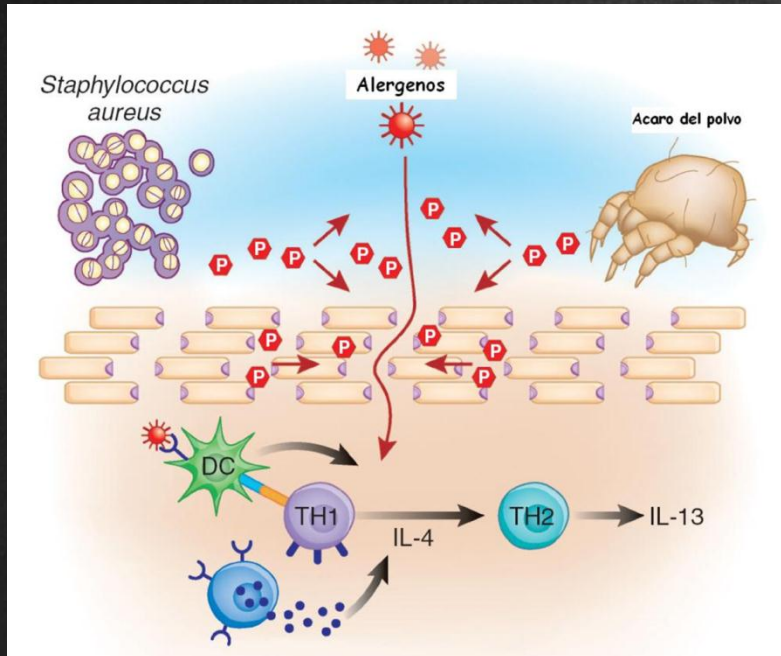
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AVE-USA

ACCIÓN DE LAS PROTEASAS EN LA SENSIBILIZACIÓN ALERGICA



- LAS PROTEASAS COMO LAS SERÍN O CISTEÍN-PROTEASAS GENERADAS POR *S.AUREUS* O ACAROS DE LA PIEL PROMUEVEN LA SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA AL FACILITAR EL ACCESO DE LOS ALÉRGENOS A TRAVÉS DE LAS BARRERAS EPITELIALES ADEMÁS DE INDUCIR LA EXPRESIÓN DE CITOQUINAS PRO-INFLAMATORIAS : IL6, IL-8, GM-CSF
- ESTAS CITOCINAS INDUCEN EL RECLUTAMIENTO ACTIVACIÓN Y MANTENIMIENTO DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS EN LA SUPERFICIE MUCOSA.
- LAS PROTEASAS PUEDEN PROMOVER UNA RESPUESTA ALÉRGICA POR SU ACCIÓN DIRECTA SOBRE MOLÉCULAS CO-ESTIMULADORAS EN LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS COMO CD40 INHIBIENDO LA PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS PROMOTORAS DE RESPUESTAS DE TIPO TH1 (IL-12) PREDOMINANDO ENTONCES RESPUESTAS DE TIPO TH2 INFLAMATORIAS

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

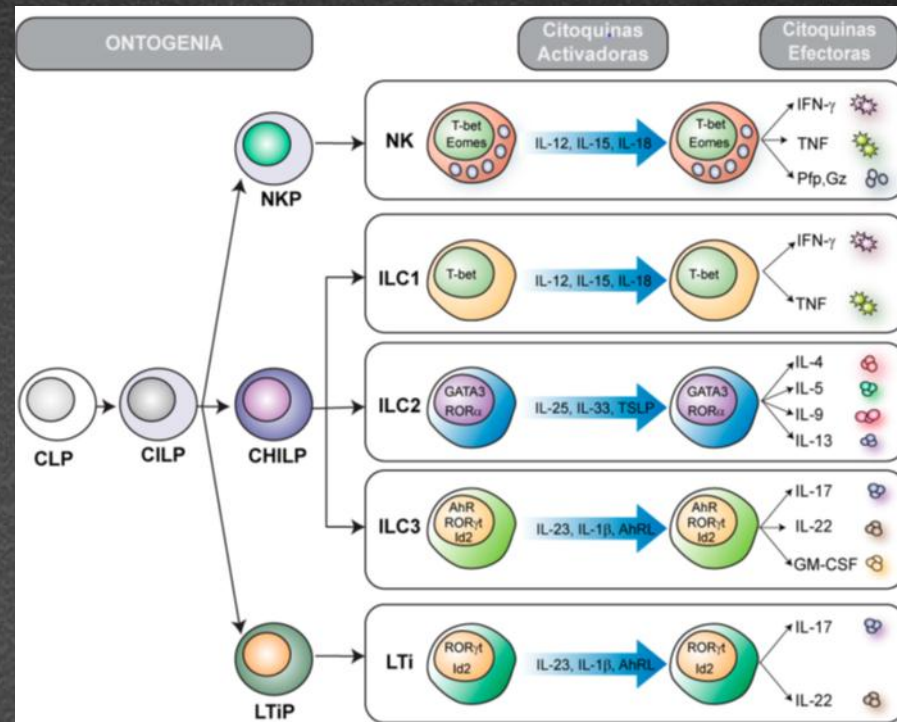
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

LA CÉLULA INMUNITARIAS INNATA ILC-2

- **ILC2** SON CD3, CD9 Y CD20 POSITIVAS Y EXPRESAN CD132 (CADENA GAMMA COMÚN DEL RECEPTOR DE IL-2), CD127 (IL-7RA), CD25 (CADENA α DEL RECEPTOR DE IL-2) Y CD90 (THY1)
- **ILC2** SE ACTIVAN EN RESPUESTA A CITOQUINAS TALES COMO IL-33, IL-25 Y THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP) SECRETADAS POR LOS QUERATINOCITOS E INDUCEN CITOCINAS TH2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13) EN PACIENTES CON DA AJENAS A LA INDUCCIÓN ALERGÉNICA.



Tetsuya Honda, J Allergy Clin Immunol
2020;145:1136-7.

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

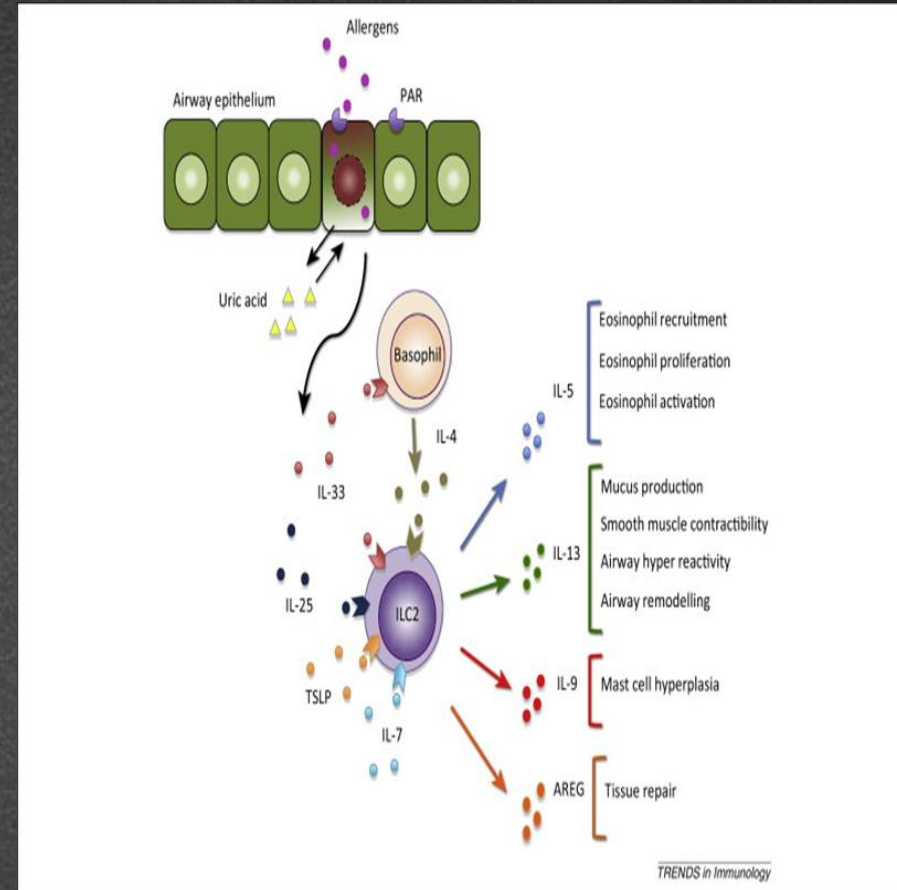
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

EN LA ETAPA INICIAL DE LA DA LA RUPTURA DE LA BARRERA CUTÁNEA CAUSADA POR EL RASCADO O LA EXPOSICIÓN AL ANTÍGENO INDUCIRÍA LA LIBERACIÓN DE FACTORES ACTIVADORES DE CÉLULAS ILC₂

- En DAC se puede observar una inflamación inducida por Citocinas de Tipo 2 de la célula innata linfoide (ILC-2) especialmente IL-13 e IL-5 de una manera independiente del Antígeno o Alergeno
- Las Células Dendríticas y los Macrófagos pueden ser fuentes de alarminas como IL-1 e IL-18 las cuales junto a otras Citocinas también activan ILC2 e induce la producción de IL-5 e IL-13 en presencia de TSLP



Tetsuya Honda, J Allergy Clin Immunol
2020;145:1136-7.

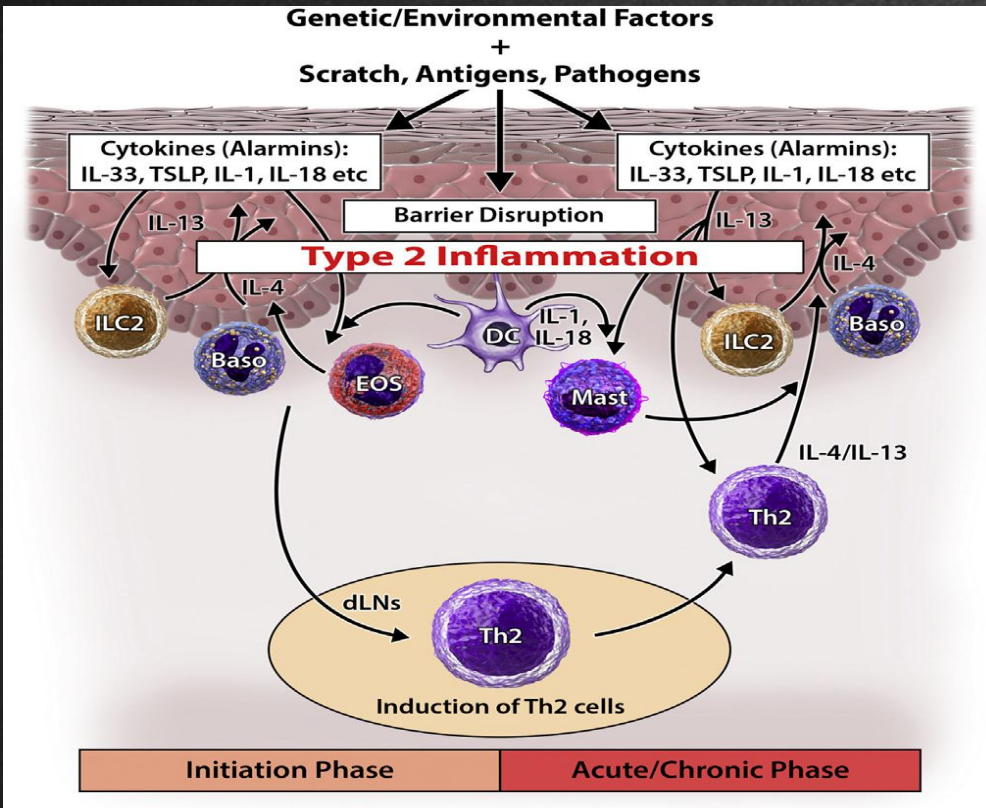
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

LOS ASPECTOS INMUNITARIOS DE LA DA PUEDEN DESCRIBIRSE COMO:
 UNA AFECCIÓN INFLAMATORIA PROVOCADA POR CITOCINAS DE TIPO 2 DE CÉLULAS
 INMUNITARIAS TANTO INNATAS COMO ADQUIRIDAS QUE RESPONDEN A VARIOS ANTÍGENOS Y/O
 ALARMINAS



- **FASE DE INICIACIÓN:** LAS CITOCINAS DE TIPO 2 DE LAS ILC2 ACTIVADAS CAUSAN RUPTURA ADICIONAL DE LA BARRERA CUTÁNEA FAVORECIENDO LA ENTRADA DE VARIOS ANTÍGENOS EN LA PIEL LO QUE LLEVA A LA INDUCCIÓN DE CÉLULAS EFECTORAS TH2 ESPECÍFICAS DE ANTÍGENO EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS QUE DRENAN LA PIEL
- **FASE AGUDA/CRÓNICA:** ESAS CÉLULAS EFECTORAS TH2 SE ACUMULARÍAN GRADUALMENTE EN LAS LESIONES CUTÁNEAS Y LUEGO SERÍAN ACTIVADAS POR ANTÍGENOS Y/O ALARMINAS ANTES DE AMPLIFICAR LA INFLAMACIÓN TIPO 2 EN LA PIEL

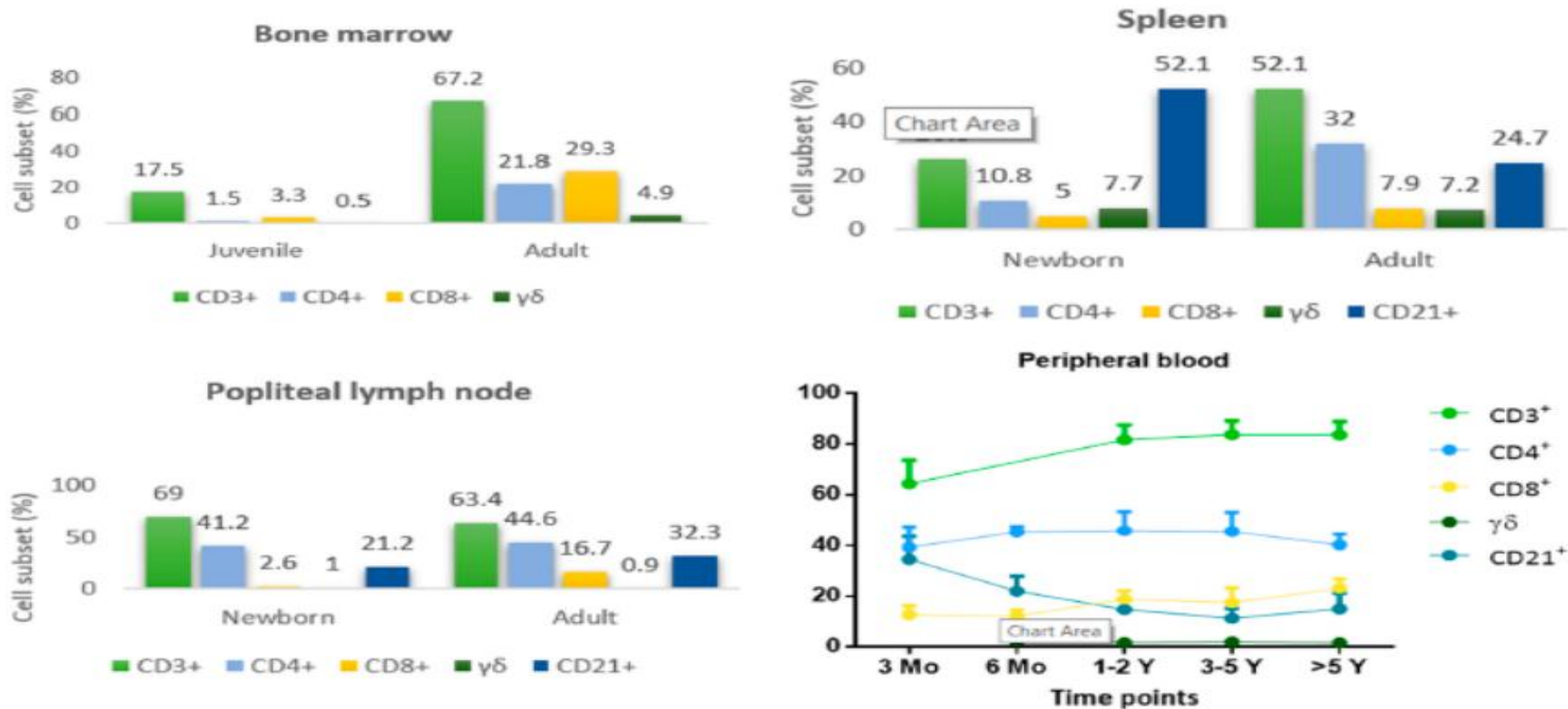
Dr. Sergio Rivera
 @drsergiorivera

Dermatitis
 Atópica
 Canina



AWE-USA

POBLACIONES Y SUB-POBLACIONES LINFOCITARIAS NORMALES EN CANINOS: RECIEN NACIDO-JOVENES-ADULTOS



Maria Pereira Vet. Sci. 2019, 6, 83; doi:10.3390/vetsci6040083

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

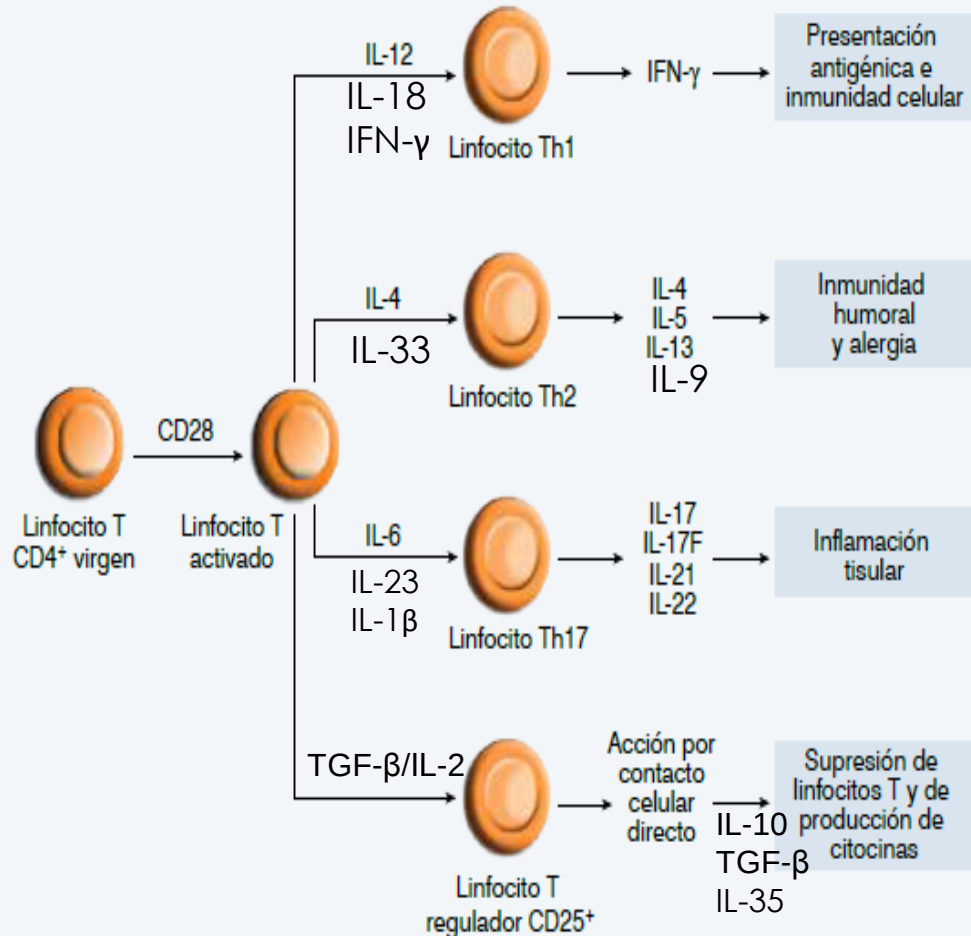
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

RESPUESTA INMUNITARIA ESPECÍFICA

LINFOCITOS TCD4+ Y SU PARTICIPACIÓN EN DERMATITIS ATÓPICA



- LOS LINFOCITOS TCD4+ SEGÚN SU PATRÓN DE SECRECIÓN DE CITOCINAS SE DIFERENCIAN EN: TH1, TH2, TH17 Y TREG
- TH2 SECRETORAS DE IL-4, IL-5, IL-9 E IL-13 IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA RESPUESTA ALÉRGICA:
- IL-4, IL-5 E IL-13 CONTROLAN LA SÍNTESIS DE IGE
- IL-13 LA PROLIFERACIÓN DE MASTOCITOS.
- IL-5 ESTIMULAN LA PRODUCCIÓN Y LA ACTIVACIÓN DE LOS EOSINÓFIOS
- LA TH17 CON FUNCIONES PRO-INFLAMATORIAS EN ENFERMEDADES ALÉRGICAS.
- TREG (CD4+,CD25+,FOXP3) ESTIMULADOS POR INDUCEN LA SECRECIÓN DE IL-35, IL-10 Y TGF-β SUPRIMEN TH2 GENERANDO TOLERANCIA INMUNOLÓGICA EN LA DESENSIBILIZACIÓN

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

PORCENTAJE DE SUB-POBLACIONES LINFOCITARIAS EN SANGRE PERIFERICA EN PERROS CON DERMATITIS ATOPICA Y PERROS SANOS

Table 2 Percentage of lymphocyte subsets in peripheral blood of dogs with atopic dermatitis and healthy dogs

Lymphocytes subpopulations	% of cells in different subpopulations of white blood cells		P value
	AD dogs	Control dogs	
Lymphocytes	45.2 ± 3.3	42.7 ± 6.5	0.7147
CD3 ⁺	25.67 [*] ± 3.02	35.90 ± 2.65	0.0408
B cells	3.81 [*] ± 0.68	6.24 ± 0.82	0.0373
CD3 ⁺ CD4 ⁺	67.40 ± 2.01	70.70 ± 1.94	0.1866
CD3 ⁺ CD8 ⁺	19.56 ^{**} ± 0.87	14.71 ± 1.11	0.0023
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3.86 [*] ± 0.33	5.31 ± 0.41	0.0132
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺	1.54 ^{***} ± 0.18	0.48 ± 0.08	<0.0001

The results are expressed as mean percentage of positive cells ± SEM, ratio CD4⁺/CD8⁺ was calculated as the ratio of absolute number of cells within the T lymphocytes population, symbol *represents the level of significance: P ≤ 0.05, **P ≤ 0.01, ***P ≤ 0.001

- LOS LINFOCITOS T TOTALES ESTÁN LIGERAMENTE AUMENTADOS EN DA PERO LOS CD3⁺ SE ENCUENTRAN DISMINUIDOS SIGNIFICATIVAMENTE
- LA PRESENCIA DE CÉLULAS B ES ESCASA Y SE DETECTA SOLO EN LA PIEL LESIONADA
- LOS TCD3⁺CD4⁺ EN AMBOS GRUPOS ES SIMILAR EN SANOS Y DA
- EL PORCENTAJE DE LINFOCITOS TCD3⁺TCD8⁺ AUMENTÓ SIGNIFICATIVAMENTE EN LOS PERROS CON DA
- EL INDICE CD4/CD8 ESTA DISMINUIDO SIGNIFICATIVAMENTE
- LINFOCITOS T_{REG} CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ ESTÁN REALMENTE AUMENTADOS EN PERROS CON DA EN COMPARACIÓN CON CONTROLES SANOS

Majewska et al. BMC Veterinary Research (2016) 12:174

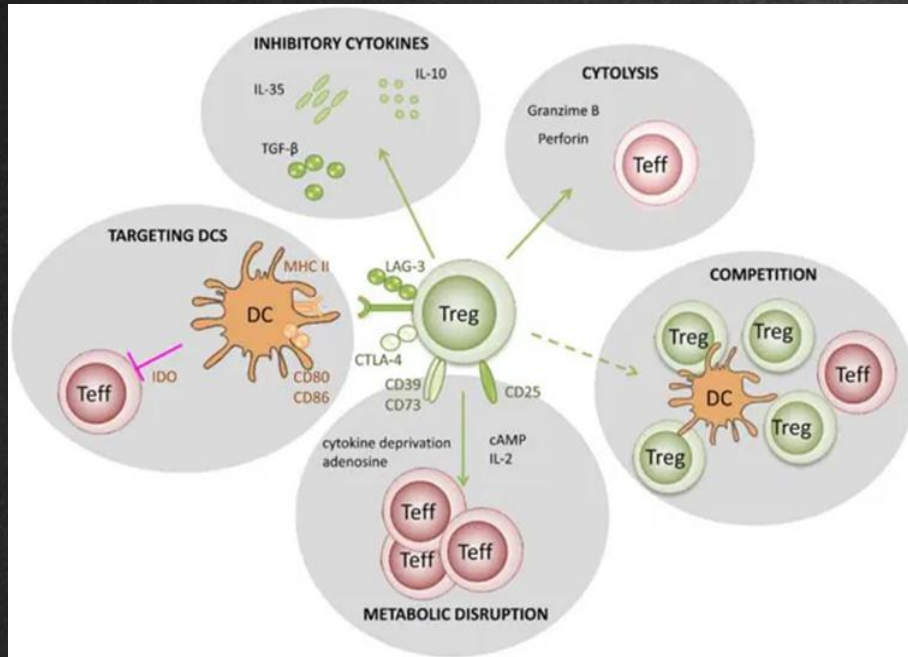
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

PROPIEDADES DE LA CÉLULA Treg EN LA DERMATITIS ATÓPICA DEL CANINO



- LAS CÉLULAS TREG PRODUCTORAS DE IL-10 Y TGF-β1 MEDIAN EN LA TOLERANCIA PERIFÉRICA AL ALÉRGENO SUPRIMIENDO LA PROLIFERACIÓN Y LA ACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS EFECTORAS
- TNF-α ALTERA LA ACTIVIDAD REGULADORA DE LAS CÉLULAS TREG NATURALES A TRAVÉS DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DEL RECEPTOR TNFR2 PARA REDUCIR LA EXPRESIÓN DE FOXP3 EN EL ASMA ALÉRGICA

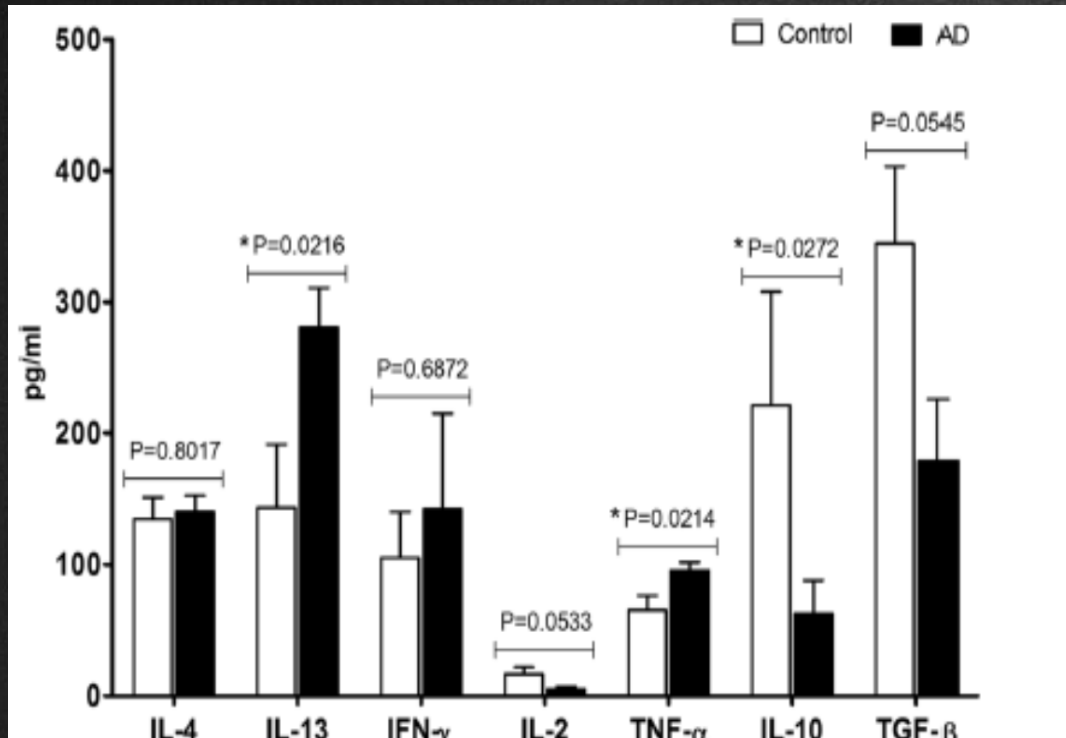
Majewska et al. BMC Veterinary Research
(2016) 12:174

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



PORCENTAJE DE SUB-POBLACIONES LINFOCITARIAS EN SANGRE PERIFERICA EN PERROS CON DERMATITIS ATOPICA Y PERROS SANOS



Majewska et al. BMC Veterinary Research
(2016) 12:174

A PESAR DEL AUMENTO EN EL NÚMERO DE
CÉLULAS TREG(CD4+CD25+Foxp3+)
DETECTADAS EN PERROS CON DA, EL NIVEL DE
CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS
IL-10 Y TGF- β PRODUCIDAS POR ESTAS
CÉLULAS FUE BAJA EN PERROS CON DA E
INSUFICIENTE PARA PROTEGER AL ORGANISMO
CONTRA LA RESPUESTA INMUNITARIA
PATOLÓGICA PROBABLEMENTE INHIBIDAS POR
EL TNF- α

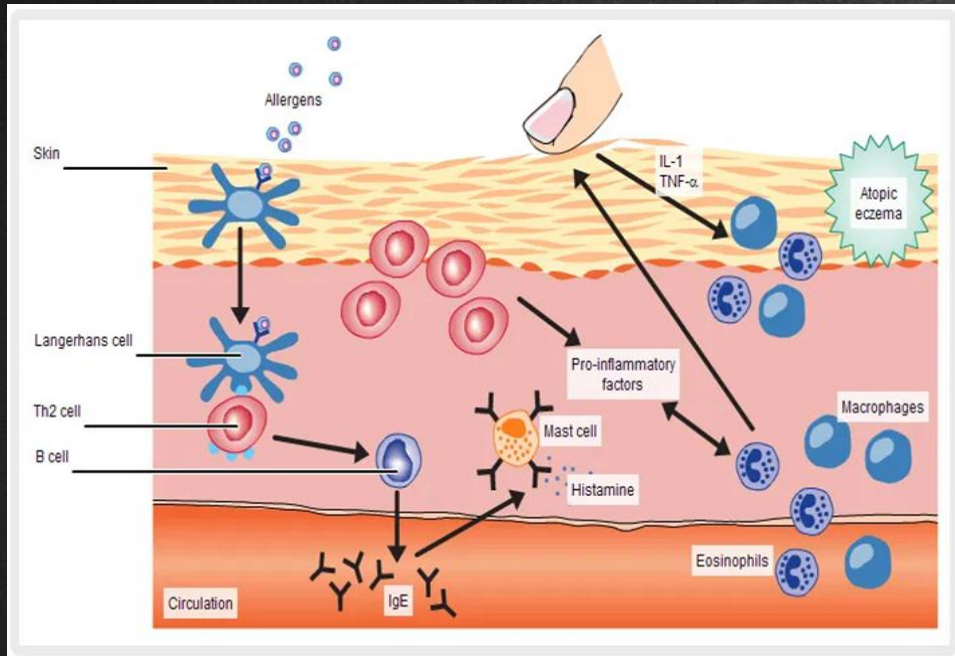
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

EL TNF- α PARTICIPA EN EL DESARROLLO DE LA ATOPIA Y MANTIENEN EL ESTADO INFLAMATORIO



- EL TNF-A ES UNA CITOCINA PLEIOTRÓPICA PUENTE ENTRE LA INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA Y CUYA SECRECIÓN EXCESIVA ESTÁ ASOCIADA CON LA SUSCEPTIBILIDAD A LAS ALERGIAS
- TNF-A SE INCREMENTA EN EL PLASMA Y SE OBSERVA MAYOR EXPRESIÓN DE ARNM DE TNF-A EN LA PIEL LESIONADA DE PERROS ATÓPICOS DIRECTAMENTE RELACIONADA CON EL ESTADO DE INFLAMACIÓN
- MACRÓFAGOS, LINFOCITOS T, MASTOCITOS, EOSINÓFILOS Y NEUTRÓFILOS SON FUENTES POTENCIALES DE TNF-A
- TNF-A INDUCE LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR Y ECOTAXINAS QUE EFECTÚAN EL RECLUTAMIENTO DE ESTAS CÉLULAS A LOS SITIOS DE INFLAMACIÓN ALÉRGICA.

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

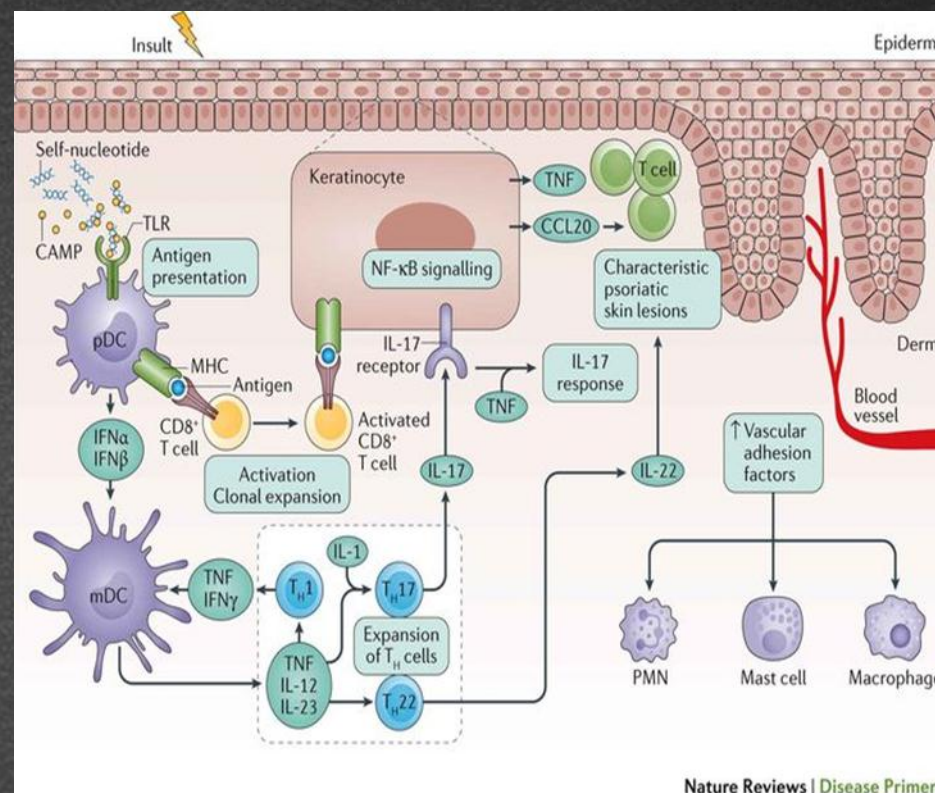
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

CITOCINAS DERIVADAS DE LOS QUERATINOCITOS

- **QUERATINOCITOS INDUCE LA PRODUCCIÓN DE IL-1AB, IL-6 Y TNF-A, PROTEÍNAS DE FASE AGUDA, ADHESIÓN CELULAR Y PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS T Y B NECESARIAS PARA INICIAR Y MANTENER LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA**
- **LOS QUERATINOCITOS PRODUCEN ADEMÁS VARIAS QUIMIOCINAS CC Y CXC**



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

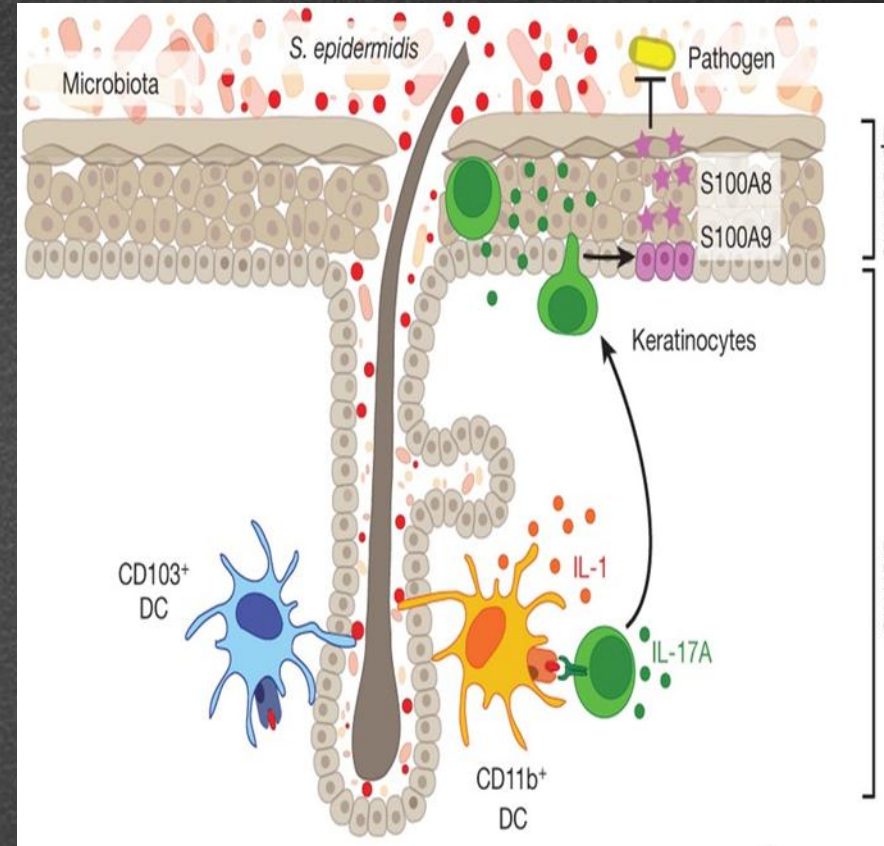
Dermatitis Atópica Canina



AVE-USA

TNF- α PARTICIPA EN EL DESARROLLO DE LA ATOPIA Y MANTIENEN EL ESTADO INFLAMATORIO

- IL-1 β Y TNF α SON LOS PRINCIPALES ACTIVADORES DE IL-6 POTENTE INDUCTOR DE LA DIFERENCIACIÓN DE Th17
- EL TNF- α AUMENTA LA PROLIFERACIÓN DE LINFOCITOS B Y T INDUCIENDO APOPTOSIS DE LOS QUERATINOCITOS



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

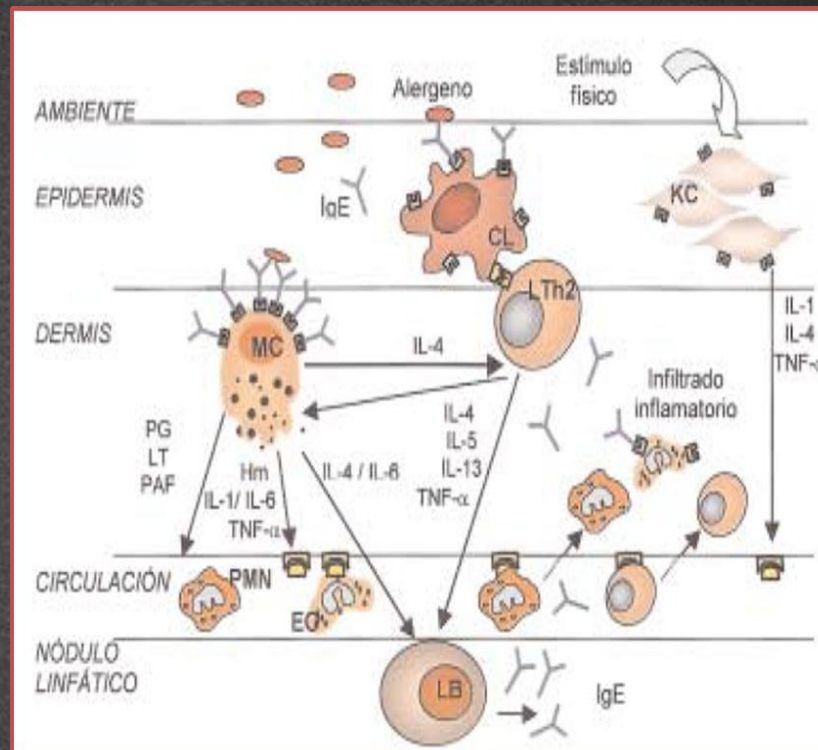
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

LA IL-1 β JUEGA UN PAPEL CLAVE EN LOS PROCESOS INFLAMATORIOS IMPLICADA EN LA PATOGÉNESIS DE LOS PROCESOS INMUNES INFLAMATORIOS Y LAS ALERGIAS

- AL CONTACTO CON LOS ALERGENEOS LOS QUERATINOCITOS PRODUCEN IL-1 β , IL-4 Y TNF- α CITOCINAS Y QUEMOQUINAS ESTIMULANTES DE LA FASE AGUDA PROTÉICA, ADHESIÓN CELULAR, PROLIFERACIÓN DE LINFOCITOS T Y B RESPONSABLES DE LA INFLAMACIÓN ALERGICA.
- LA IL-1 β ES SECRETADA POR MONOCITOS Y MACRÓFAGOS ESENCIAL PARA LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS T NECESARIAS EN LA PRODUCCIÓN DE IL-2
- LA IL-1 β ESTIMULA LAS CÉLULAS DERIVADAS DE MÉDULA ÓSEA, INDUCIENDO QUIMIOTAXIS Y ACTIVACIÓN DE NEUTRÓFILOS, MONOCITOS Y LINFOCITOS



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

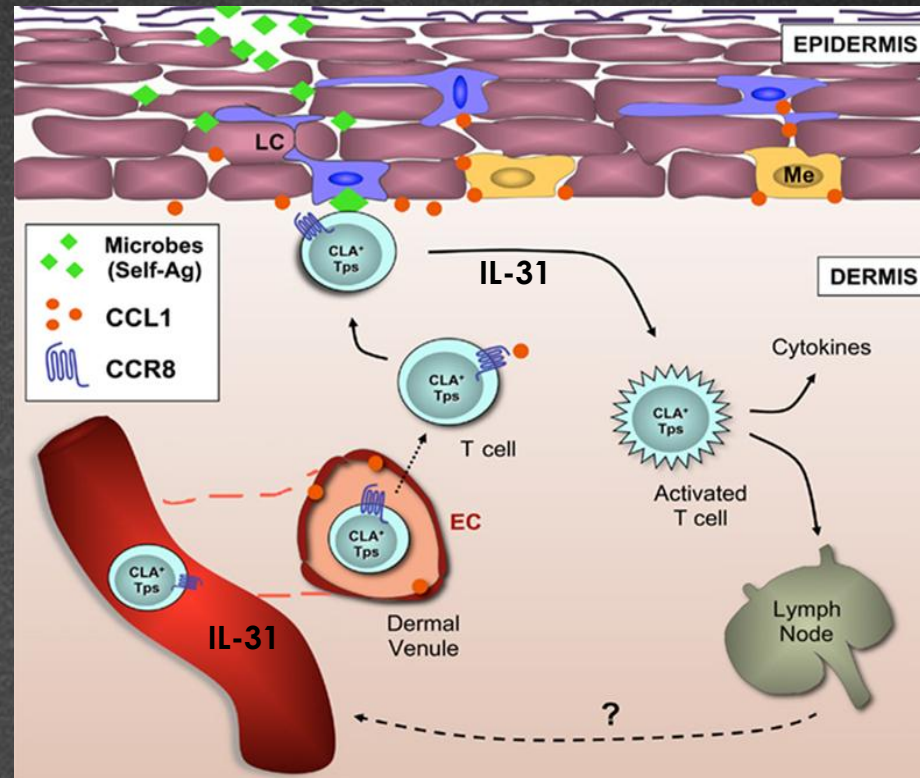
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

PERROS CON DERMATITIS ATÓPICA MUESTRAN A LA IL-31 AUMENTADA EN SUERO

- LA INTERLEUCINA-31 ES PRODUCIDA POR LINFOCITOS Th2 ACTIVADOS Y POR LINFOCITOS CUTÁNEOS POSITIVOS PARA ANTÍGENOS DE LINFOCITOS CLA⁺ DE CÉLULAS T LOCALIZADAS EN LA PIEL DE PACIENTES DA
- LOS LINFOCITOS T CLA⁺ REPRESENTAN UN SUBGRUPO DE LINFOCITOS T DE MEMORIA CON TROPISMO CUTÁNEO QUE ESTÁN IMPLICADOS EN DIFERENTES ENFERMEDADES DE PIEL MEDIADAS POR CÉLULAS T.
- LA INTERLEUCINA-31 SE ELEVA PREFERENTEMENTE EN AFECCIONES DE LA PIEL PRURIGINOSA
- LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-31 SE CORRELACIONAN CON LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD EN DA



Sujeet K. Chaudhary et al. 2020

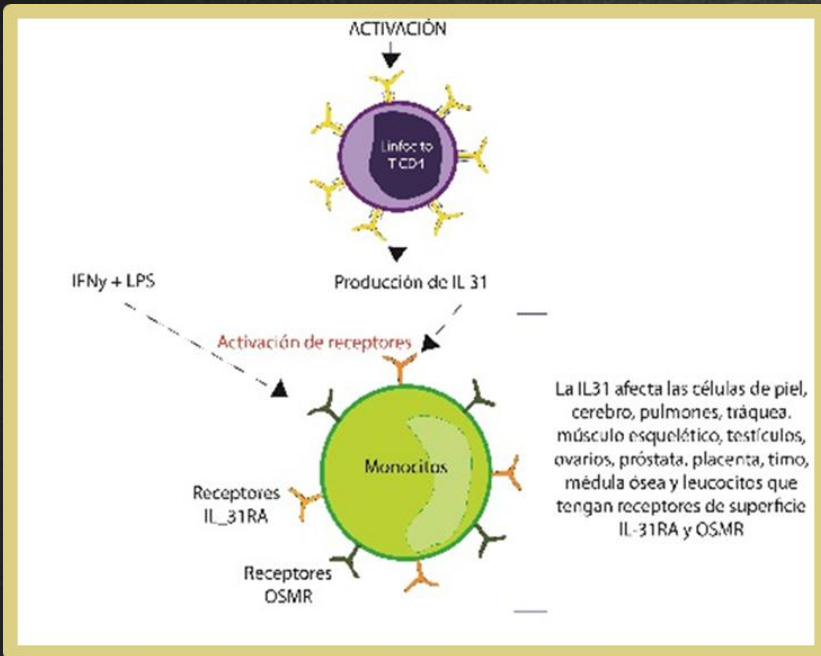
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

DESARROLLO DE PRURITO EN CANINOS TRATADOS CON IL-31



- LA INTERLEUCINA-31 SE UNE A UN RECEPTOR HETERODIMÉRICO QUE CONSISTE EN EL RECEPTOR A DE IL-31 (IL-31RA) Y EL RECEPTOR B DE ONCOSTATINA M (OSMR).
- LOS RECEPTORES DE IL-31 SE ENCUENTRAN EN QUERATINOCITOS, MACRÓFAGOS, EOSINÓFILOS Y PARTICIPAN EN LA REGULACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS EN ESTOS TIPOS DE CÉLULAS
- IL-31 EN EN DAC ESTIMULA LAS VÍAS DE LA 3-QUINASA(PI3K) PUDIENDO ACTIVAR DIRECTAMENTE LAS SEÑALES PRURITOGÉNICAS EN LOS NERVIOS PERIFÉRICOS
- ESTA VÍA DE LA IL-31 PUEDE DESEMPEÑAR UN PAPEL IMPORTANTE EN LA PATOBIOLOGÍA DE LAS AFECCIONES CUTÁNEAS ALÉRGICAS PRURIGINOSAS EN LA DA CANINA Y HUMANA.

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

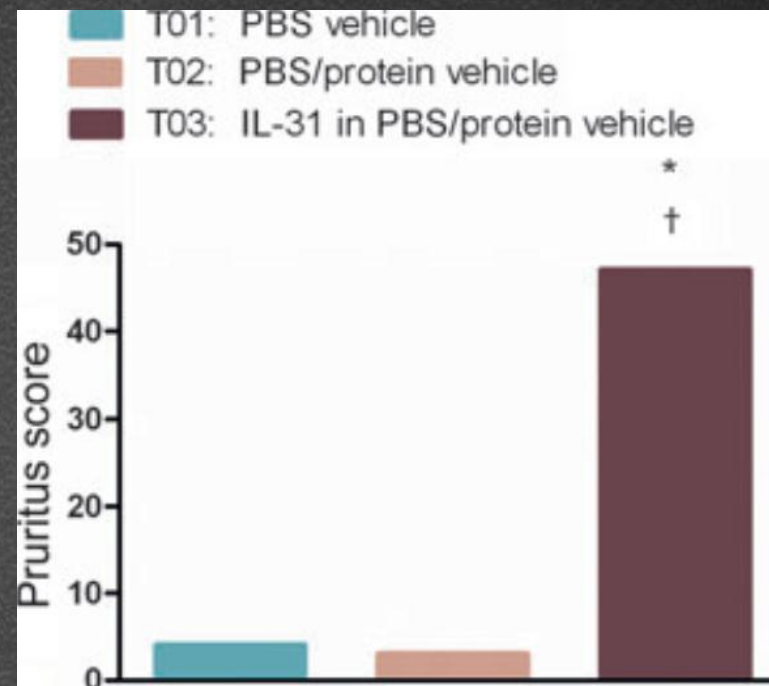
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

DESARROLLO DE PRURITO EN CANINOS TRATADOS CON IL-31

- LA IL-31 CANINA INYECTADA DE FORMA SISTÉMICA O LOCAL PUEDE INDUCIR COMPORTAMIENTOS PRURIGINOSOS EN PERROS
- SE OBSERVA UNA CORRELACIÓN POSITIVA SIGNIFICATIVA ENTRE EL ÍNDICE DE LESIÓN DE DERMATITIS ATÓPICA CANINA Y ESCALA ANALÓGICA VISUAL DE PRURITO (PVAS) Y LA IL-31 EN PERROS CON DA
- AC MONOCLONALES CANINIZADOS ANTI IL-31 REPRESENTAN UNA VÍA NOVEDOSA PARA LA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA EN DAC.



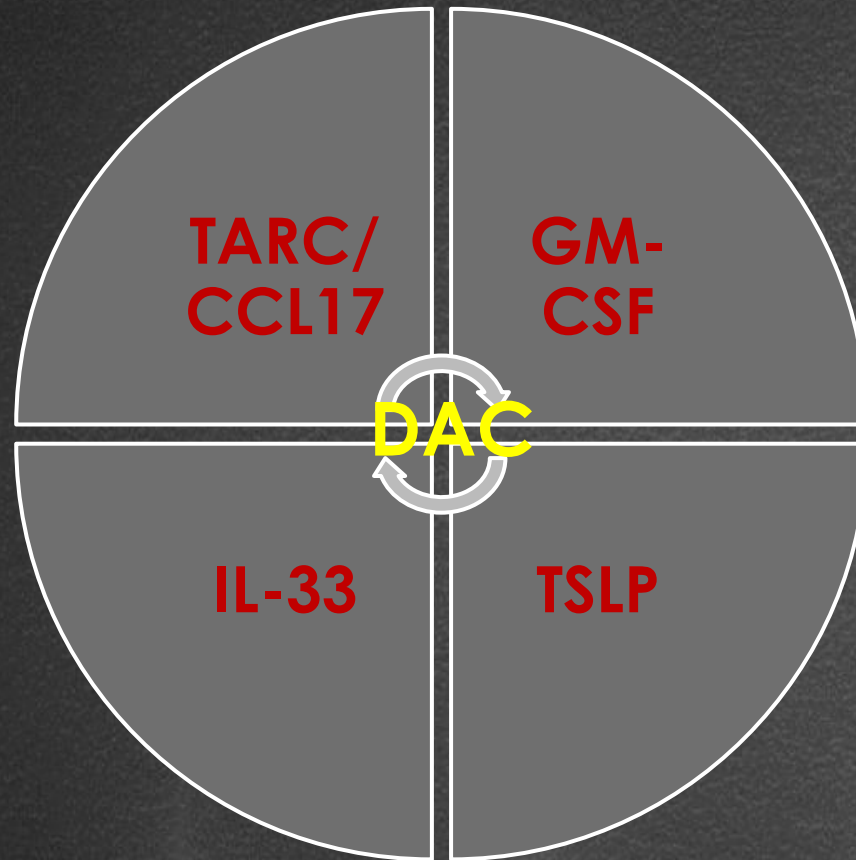
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

**NUEVOS BIOMARCADORES:
CITOCINAS DERIVADAS DE QUERATINOCITOS INVOLUCRADAS EN
DERMATITIS ATOPICA CANINA (DAC)**



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

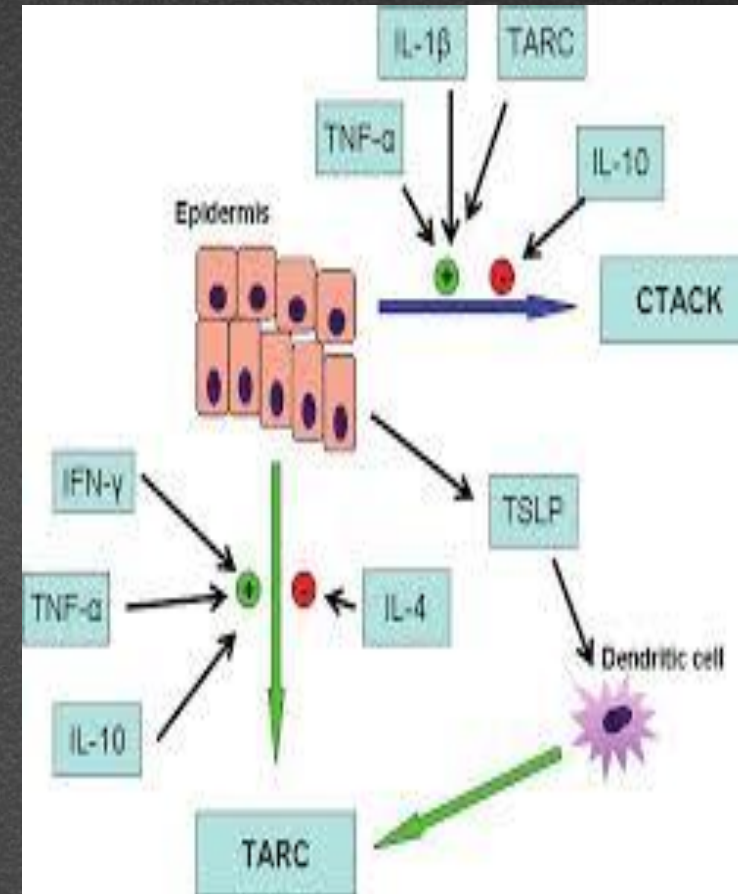
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

THYMUS ACTIVATION-REGULATED CHEMOKINE (TARC/CCL17) (BIOMARCADOR)

- LOS QUERATINOCITOS SON LA PRINCIPAL FUENTE CELULAR DE TARC/CCL17 EN LA PIEL LESIONADA DE HUMANOS Y PERROS ADEMÁS DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES VASCULARES, CÉLULAS DENDRÍTICAS Y CÉLULAS T
- LA ACTIVACIÓN DE RECEPTORES INNATOS PAR-2 POR UN ALÉRGENOS DE ÁCAROS AUMENTA DIRECTAMENTE EL NIVEL DE TRANSCRIPCIÓN Y PRODUCCIÓN DE TARC/CCL17 EN QUERATINOCITOS INDUCIDA POR TNF-ALFA O IFN-GAMMA
- EN DA EXISTE TRANSCRIPCIÓN PREFERENCIAL DE TARC/CCL17 EN LESIONES CUTÁNEAS ATÓPICAS



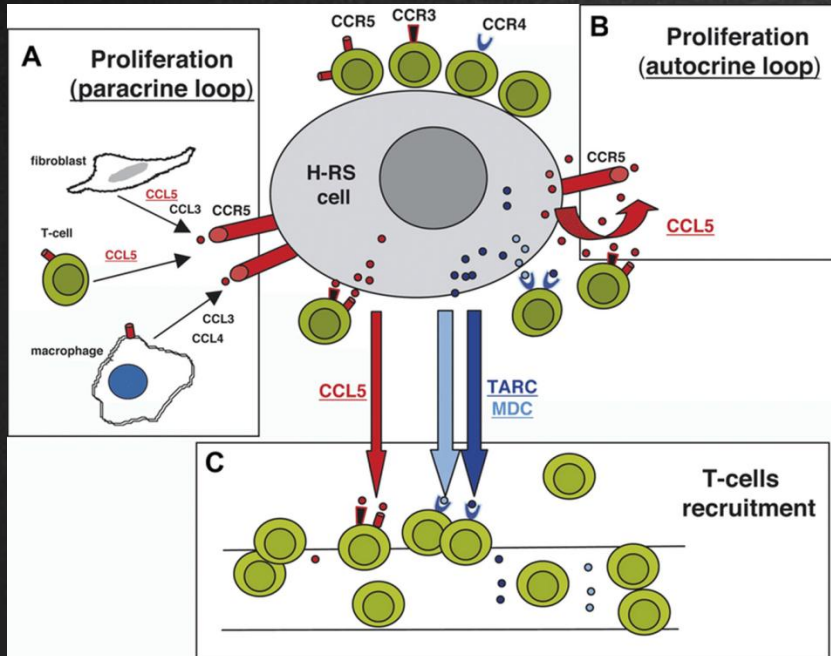
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

THYMUS AND ACTIVATION-REGULATED CHEMOKINE (TARC/CCL17) DIRIGE CÉLULAS **TH2** HACIA LA LESION CUTÁNEA



- TARC/CCL17 ES LIGANDOS BIOLÓGICOS DE CCR4 EL CUAL SE EXPRESA SELECTIVAMENTE EN CÉLULAS TH2
- CCR4 JUEGA UN PAPEL IMPORTANTE EN EL TRÁFICO DE CÉLULAS TH2 HACIA LA PIEL LESIONADA
- EN SANGRE PERIFÉRICA EL NÚMERO DE CÉLULAS CCR4+ AUMENTA TANTO EN HUMANOS COMO EN PERROS CON DA
- EL NIVEL DE TARC/CCL17 EN PLASMA O SUERO ESTA CORRELACIONADO CON LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD Y ACTUALMENTE SE HA SEÑALADO COMO UN NUEVO **BIOMARCADOR** ÚTILIZABLE EN EL CONTROL DE LA DA

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

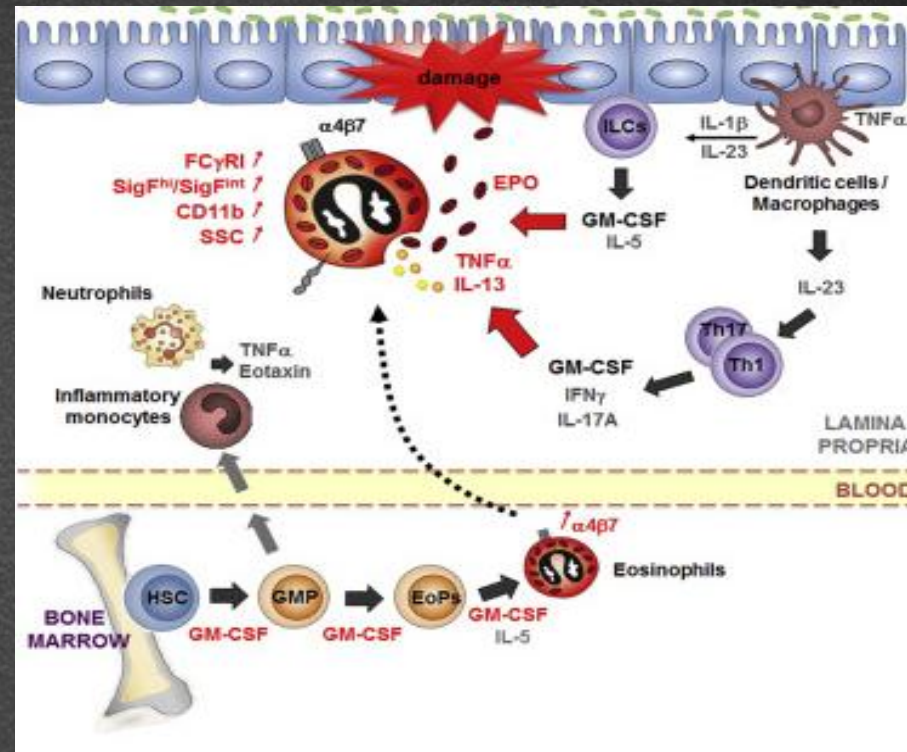
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING-FACTOR (GM-CSF)

- EL ALÉRGENO *DERMATOPHAGOIDES FARINAE* (DER F) INDUCEN LA PRODUCCIÓN DE GM-CSF VÍA PAPAÍNA A TRAVÉS DEL RECEPTOR PAR-2
- GM-CSF ES PRODUCIDO POR CÉLULAS T, CÉLULAS B, CÉLULAS NK, MONOCITOS/MACRÓFAGOS, CÉLULAS ENDOTELIALES, FIBROBLASTOS, CÉLULAS EPITELIALES Y QUERATINOCITOS
- GM-CSF ACTÚA PROLONGANDO LA SUPERVIVENCIA DE ESTAS CÉLULAS Y ESTIMULANDO SU ACTIVIDAD ESPECIALMENTE INCREMENTADA EN DAC
- SUS FUNCIONES PROINFLAMATORIAS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS ESTÁN ASOCIADAS A TH17 E IL-17A
- GM-CSF INHIBE LA PRODUCCIÓN DE IL-12 EN LAS CÉLULAS DE LANGERHANS Y FAVORECE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS DOMINADAS POR TH2 EN LA DAC



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

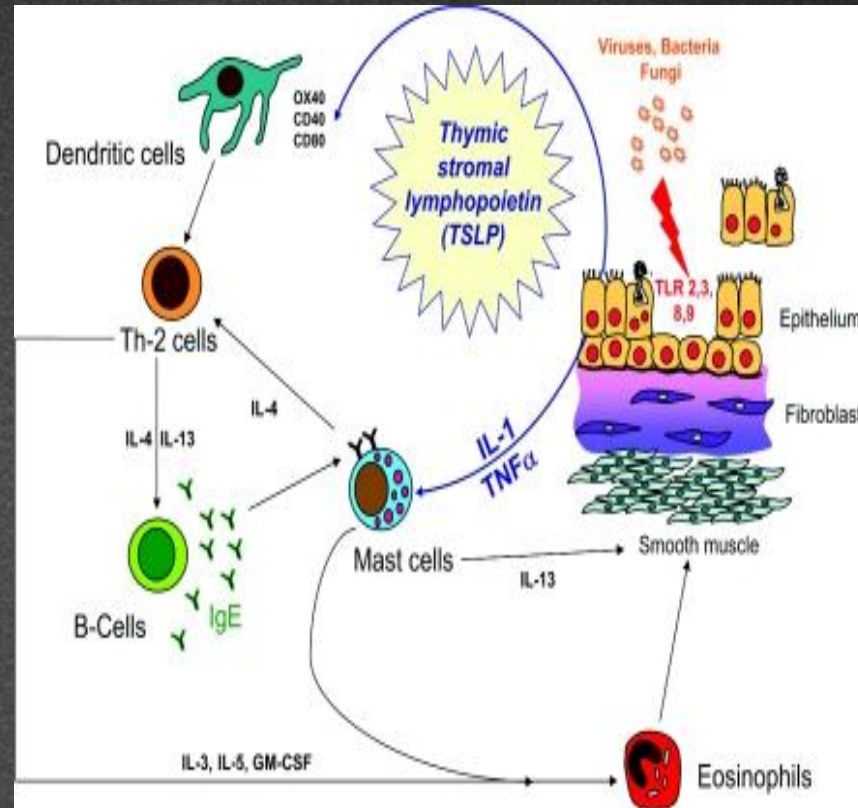
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP)

- STAPHYLOCOCCUS SPP., VIRUS Y HONGOS PUEDEN PROMOVER RESPUESTAS TH2 A TRAVÉS DE LA PRODUCCIÓN DE TSLP EN QUERATINOCITOS CANINOS INCREMENTANDO LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA EN DA AGUDA Y CRÓNICA
- TSLP PARTICIPA EN LA MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS FAVORECIENDO CITOCINAS TH2 COMO IL-4, IL-5 E IL-13.
- TSLP ES UN ESTIMULADOR DE CÉLULAS B PRODUCTORAS DE IgE



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

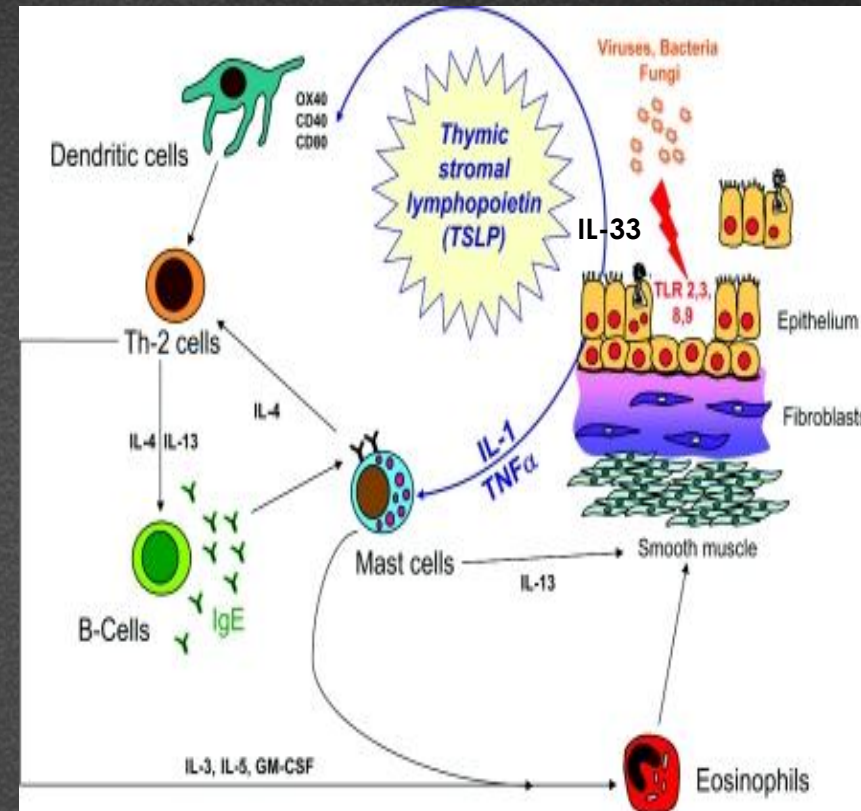
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP)

- TSLP PRODUCIDO POR LOS QUERATINOCITOS INDUCE TARC/CCL17 Y MACROPHAGE-DERIVED CHEMOKINE (MDC/CCL22)
- LA EXPRESIÓN DE TSLP EN QUERATINOCITOS EPIDÉRMICOS SE INCREMENTA MEDIANTE LA ESTIMULACIÓN CON IL-33 DE UNA MANERA DOSIS-DEPENDIENTE
- LESIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS POR TSLP ESPECÍFICAS DE LA PIEL MUESTRAN UN NÚMERO CRECIENTE DE CÉLULAS TH2 EN LA DERMIS Y NIVELES ELEVADOS DE IGE SÉRICA.
- EL BLOQUEO DEL TSLP CONSTITUYE UN EXCELENTE Y PROMETEDOR OBJETIVO FARMACOLÓGICO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

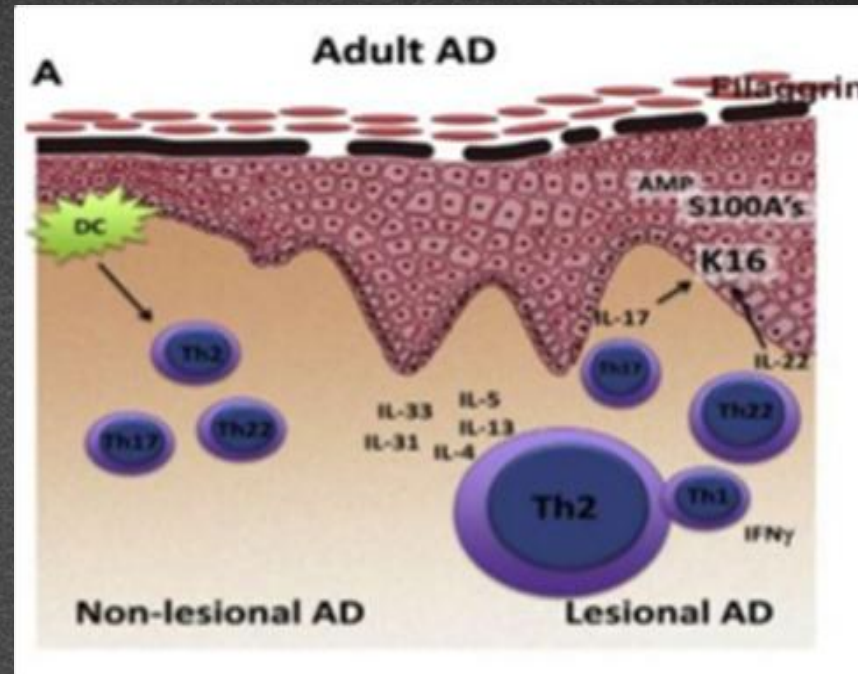
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

INTERLEUKIN-33: IL-33(BIOMARCADOR)

- LA IL-33 PERTENECE A LA FAMILIA IL-1 SE DETECTA EN ARTERIAS, EL CORAZÓN Y LA PIEL INDUCE EL DESARROLLO DE INFLAMACIÓN ASOCIADA A Th2 Y LA SUPERVIVENCIA DE MASTOCITOS Y EOSINÓFILOS DE INDIVIDUOS ADULTOS CON DA
- LA IL-33 CANINA ESTÁ INVOLUCRADA EN LA PATOGENIA DE LA DA PUES LOS MASTOCITOS ESTIMULADOS CON IL-33 PRODUCEN: TNF- α , GM-CSF, IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-10, QUIMIOKINAS CXCL LIGANDO (CXCL) 2, CXCL8, CCL1, CCL2 CCL3, CCL17, PROSTAGLANDINA D2 Y LTB4



Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

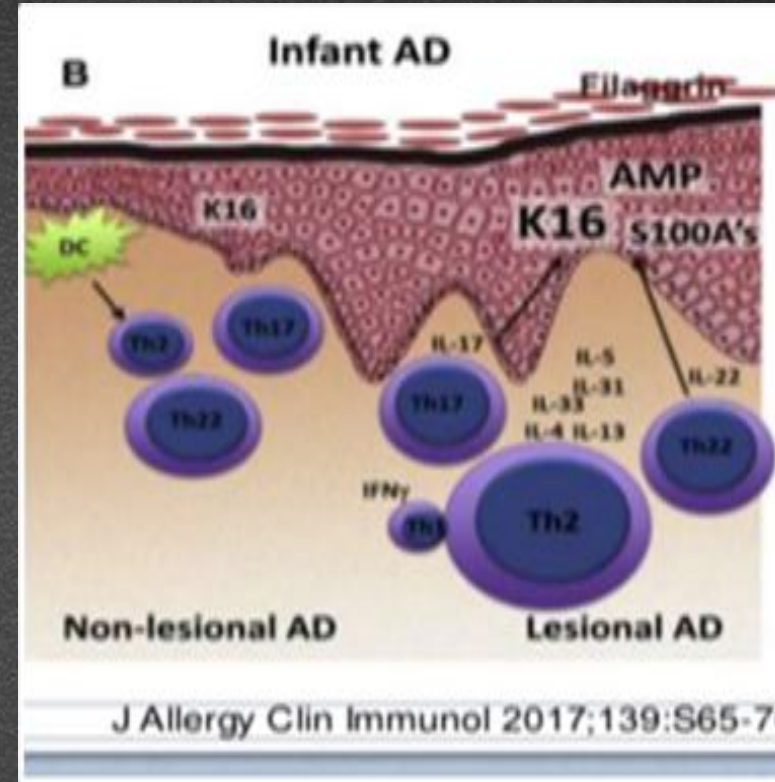
Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

INTERLEUKIN-33: VIA TERAPEUTICA

- LA IL-33 PUEDE LIBERARSE DE LOS QUERATINOCITOS POR TNF- α E IFN- γ E INCREMENTAN SU EXPRESIÓN (ACCIÓN AUTOCRINA)
- LA VÍA IL-33/IL-33R TIENE POTENCIAL COMO DIANA TERAPÉUTICA Y COMO NUEVO BIOMARCADOR PARA LA DA



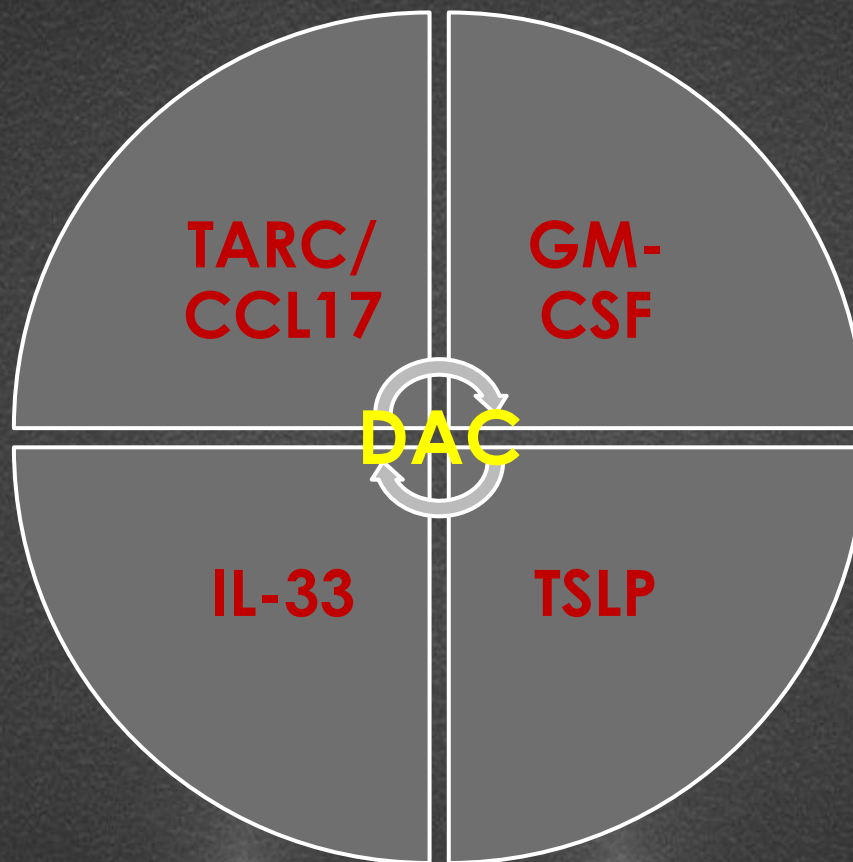
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA

**ESTOS NUEVOS BIOMARCADORES: CITOCINAS DERIVADAS DE QUERATINOCITOS
CONTRIBUIRAN EFECTIVAMENTE EN MEJORAR EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA (DAC)**



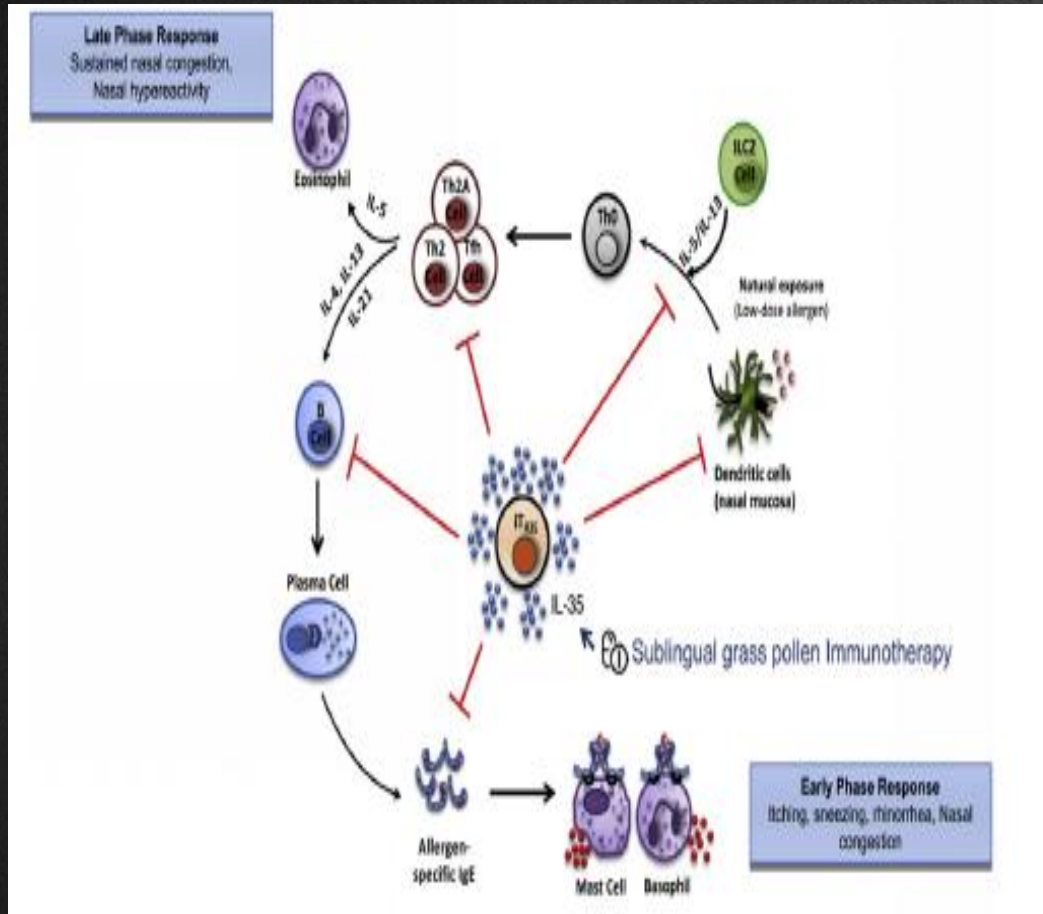
Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AVE-USA

PAPEL DE LA IL-35 EN LA INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENO SUBLINGUAL



- IL-35 ES PRODUCIDAS PRINCIPALMENTE POR CÉLULAS TREG, CÉLULAS B, CÉLULAS ENDOTELIALES, CÉLULAS DE MÚSCULO LISO Y MONOCITOS
- LA IL-35, A TRAVÉS DE TSLP INHIBE LA MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS (DC) INDUCTORAS DE LAS RESPUESTAS TH2
- LA PRODUCCIÓN DE IL-35 POR CÉLULAS ITR35 SUPRIME LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ABERRANTES DE TIPO 2 PROVOCADAS POR LAS CÉLULAS LINFOIDES INNATAS DEL GRUPO 2 (ILC2) Y LAS CÉLULAS TH2 EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA INDUCIDA POR POLEN DE GRAMÍNEAS
- IL-35 INHIBIE LA PRODUCCIÓN DE IGE INDUCIDA POR IL-21 DE LAS CÉLULAS B Y CONVIERTE LAS CÉLULAS TH2 EN CÉLULAS SUPRESORAS ITR35
- REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE LA FASE TEMPRANA DE DEGRANULACIÓN DE MASTOCITOS Y BASÓFILOS

SHAMJI ET AL J ALLERGY CLIN IMMUNOL
MARCH 2019

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA



Dr. Sergio Rivera P.
Profesor Titular Emérito de la FCV-LUZ
Venezuela
Consultor Externo
sriverap54@gmail.com
@drsergiorivera

Muchas
GRACIAS

Dr. Sergio Rivera
@drsergiorivera

Dermatitis
Atópica
Canina



AWE-USA