

**Barrera epidérmica y nutrición lipídica: personalizando la dermatitis atópica. Enzimas reguladoras y proteínas fijadoras de ácidos grasos (FABPs) en la conexión PPAR y regulación inmunológica**

(Epidermal barrier and lipid nutrition: personalizing atopic dermatitis. Regulatory enzymes and fatty acid-binding proteins (FABPs) engaged in the PPAR connection and immune regulation)

**Villarrubia VG<sup>1</sup>, Vidal Asensi S<sup>2</sup>, Llácer JM<sup>3</sup>, Llácer A<sup>3</sup>, Iglesias Fernández A<sup>4</sup>, Pérez Bañasco V<sup>5</sup>, Cisterna Cáncer R<sup>6</sup>, Cuevas Santos J<sup>7</sup>.**

1,3,5. Dpto de I+D+i, Inmunología, Farmacia y Nefrología, Bioaveda, Jaén. 2. Servicio de Dermatología, Hospital Gómez Ulla, Madrid. 4. Consultorio Local de Membrilla (C.S. Manzanares II), Ciudad Real, España. 6. Dptº de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Universidad del País Vasco, España; 7. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Guadalajara.

[villarrubia@bioaveda.com](mailto:villarrubia@bioaveda.com)

**Este artículo se comenzó a escribir en septiembre de 2009. En abril de ese mismo año habíamos comenzado a tratar, entre otros, a 3 niños con dermatitis atópica y asma asociado a la alergia al olivo. A julio de 2010, y ya pasada la floración del olivar, ninguno de los niños ha precisado del uso de mascarilla ni de tratamientos para ataques de asma.**

**Sabemos de lo anecdótico de los casos, pero nos va a permitir el inicio de un estudio clínico destinado a analizar científicamente estos hechos. Con ello quizás podamos probar la realidad de la Marcha Atópica, que expondremos más adelante.**

**Resumen**

Basados en los resultados clínicos obtenidos con una Formulación (oral y tópica) de aceite de oliva en dermatitis atópica (DA) y psoriasis, más aquellos referidos por nuevos tratamientos (agonistas de PPARs) en estas enfermedades, los autores analizan la función de la barrera epidérmica (BE). Aunque la filagrina resulta esencial en la preservación de la BE, diversas enzimas como 12R-LOX, entre otras, colaboran en la activación de la misma, bien directamente, bien a través de la generación de metabolitos lipídicos que activan receptores PPAR. Las proteínas fijadoras de ácidos grasos (FABPs) transportan los lípidos a la membrana celular. Estos hechos sugieren que existen varios mecanismos implicados en la patogenia de la DA y psoriasis, cuya detección podría conducirnos a tratamientos personalizados, sobre todo en DA. Algunos lípidos de la alimentación podrían jugar un papel esencial, por vía oral y/o tópica, en estos nuevos tratamientos.

**Palabras clave:** barrera epidérmica; dermatitis atópica; psoriasis; enzimas; lipidos; aceites de oliva.

**Abstract**

Based on our own clinical results obtained with a master formulation (oral and topic) of selected olive oils, together with the results published by others with other new treatments (PPARs agonists) in atopic dermatitis (AD) and psoriasis, the authors update on functionality of the epidermal barrier (EB). Even if filaggrin plays an essential role in EB preservation, several enzymes as 12R-LOX, among others, collaborate directly into filaggrin activation, or indirectly through the generation of intermediate lipid metabolites that are able to activate PPARs. Fatty acid-binding proteins (FABPs) play

an essential role in lipid transport to cells. These features, much of them conserved along the evolution of the species, suggest there are different mechanisms implied in the pathophysiology of AD and psoriasis, and that their detection could allow to perform better-personalized treatments in these illnesses. Some food lipids could play an important role in these new oral and/or topic treatments.

**Key words:** epidermal barrier; atopic dermatitis; psoriasis; enzymes; lipids; olive oils.

## Introducción

Durante mucho tiempo nos hemos preguntado por qué las alteraciones de una estructura tan aparentemente simple como la barrera epidérmica (BE) –tan llena de células “muertas” en su capa externa- podían dar lugar a patologías que, muchas veces, excedían la expresión clínica local para hacerse sistémicas, como son los casos de dermatitis atópica (DA) y psoriasis, entre otras ¿O era al revés?: patologías generalizadas con intensas manifestaciones cutáneas. En otras palabras más a la moda dermatológica, ¿se producía la patogenia de algunas de estas enfermedades de fuera a dentro o, más bien, de dentro a fuera? La contestación a esta pregunta no cabe duda que tenía una clara intención terapéutica: tratar de fuera a dentro o tratar de dentro a fuera<sup>1</sup>, o ambas, añadimos nosotros<sup>2</sup>.

Por otra parte, el excesivo miedo a las grasas, generado las más de las veces por motivos de salud cardiovascular, y otras muchas por cuestiones estéticas, conllevan hábitos alimenticios que no son los adecuados para mantener el correcto nivel energético de un ser que vive cada día más deprisa y expuesto a un mayor peligro medioambiental<sup>3-8</sup>. Además, el temor a la oxidación –las más de las veces no razonado- ha generado un miedo escénico a la ingesta de grasas, sin darnos cuenta que algunos mecanismos oxidativos son esenciales para la vida<sup>9,10</sup>. Como veremos aquí, la oxidación biológica – que no estrés oxidativo- está determinada por su constante devenir en los mecanismos evolutivos de las diferentes especies. Baste citar a modo de ejemplo, la reiterativa presencia de los denominados factores nucleares PPARs (“peroxisome proliferator-activated receptors”), y su activación por ácido oleico, en organismos anteriores a los animales<sup>11</sup>. A ellos hemos dedicado recientemente una publicación<sup>12</sup>, ya que constituyen el principal motivo biológico que ha llevado a entender como la alimentación, fundamentalmente grasa, repercute en nuestro estado de salud, incluida la salud cutánea.

Y ya no cabe duda que los lípidos forman parte importante de la piel<sup>1,2,13-16</sup>, y que la alimentación repercute sobre el resultado estético y funcional de la misma<sup>2,16-18</sup>. Parece, sin embargo, que tratar de comprender como lo hace es tarea ardua, ante la existencia de los numerosos caminos fisiológicos y patogénicos que intervienen<sup>19</sup> desde el momento de la ingesta de los diversos nutrientes hasta su disposición final en las membranas celulares y espacios intercelulares, incluidos los de la piel. En cualquier caso, algunos indicadores más asequibles en la clínica diaria que los que vamos a describir en este trabajo, señalan ya la activa conexión entre lípidos sanguíneos procedentes de la alimentación y ciertas manifestaciones de la piel gobernadas por mecanismos inmunológicos. Por ejemplo, niveles bajos de colesterol HDL (c-HDL) se asocian a una mayor sensibilización alérgica cutánea<sup>20,21</sup>, y se relacionan con riesgos elevados de enfermedad cardiovascular (ECV) en algunos pacientes con psoriasis<sup>22,23</sup>. Finalmente, no podemos dejar de advertir que, como algunos autores señalan, el manejo terapéutico de estos marcadores/indicadores debe de ser hecho con la extrema cautela que la ciencia médica exige, con el fin de no abrir la Caja de Pandora<sup>24</sup>, principio de todos los males. Para ello, nada mejor que el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad a tratar.

### **Observaciones terapéuticas preliminares**

Durante la realización de un ensayo clínico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC)<sup>25</sup>, tuvimos la ocasión de observar como tras un corto período de ingesta de una Formulación Magistral de aceites de oliva virgen extra orgánicos (FMAO: 60 ml/día x 30 días) [“oHo”<sup>®</sup>™©, Bioaveda, Jaén], los enfermos –por tratarse de Jaén, habituales consumidores de aceite de oliva convencional (AO)- mejoraban en su prurito asociado a la ERC y en la estructura de su piel, paliando así la xerosis que es descrita como típica en estos pacientes<sup>26</sup>. Además, más del 70% de estos pacientes –lo de riesgo más alto de

ECV<sup>27</sup>- veían incrementadas significativamente sus cifras sanguíneas de c-HDL, mejorando al mismo tiempo la incorporación de albúmina<sup>25</sup>.

Esta observación preliminar, junto al razonamiento patogénico descrito en otra parte<sup>2,12</sup>, más el que desarrollaremos aquí, nos condujo a la realización de un estudio piloto en pacientes con DA severa (asociada a otros signos de atopia, y todos consumidores habituales de AO)<sup>2,27</sup>, así como al tratamiento de 5 casos de psoriasis crónica recalcitrante<sup>2</sup>, cuyos resultados terapéuticos fueron comunicados en los recientes congresos de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) celebrado en Madrid (2009) y en el Congreso Europeo de la EADV de Berlín (2009).

Por otra parte, en un estudio retrospectivo, de características clínicas similares al nuestro, otros autores describen los efectos beneficiosos de la rosiglitazona –un conocido antidiabético oral- en pacientes con DA<sup>29</sup>. Paradójicamente, el mismo producto pareció mostrar efectos beneficiosos en algunos casos de psoriasis<sup>30</sup>, si bien estudios posteriores negaron estos hechos<sup>31</sup>. Y así, algunos otros hechos terapéuticos anecdóticos -con otros productos en DA y psoriasis-, que iremos viendo a lo largo de este estudio. Estas observaciones puntuales, al igual que las descritas por nosotros, ya sugieren, sin embargo: a) que el uso sistémico y/o local de moduladores naturales y sintéticos –otros que los clásicos inmunosupresores- pudiera ser importante a la hora de tratar a este tipo de enfermos; b) que existen algunos mecanismos comunes en la fisiopatología de psoriasis y DA<sup>2,12</sup>, que son aprovechados por estos nuevos biomoduladores para ejercer sus probables acciones beneficiosas.

En la base patogénica de estas observaciones clínicas se hallan implicados multitud de mecanismos enzimáticos e inmunológicos que, utilizando como substratos a diferentes grasas y a sus correspondientes receptores endógenos, pueden ayudarnos a explicar el por qué del posible éxito de estas nuevas aproximaciones terapéuticas<sup>2,12</sup>. Así pues,

aparte de los resultados clínicos obtenidos, es nuestra intención tratar de profundizar en los mecanismos por los cuales esta peculiar FMAO, es capaz de modificar positivamente algunos de los defectuosos mecanismos enzimáticos e inmunológicos que operan en enfermedades tales como DA y psoriasis, entre otros procesos inmuno-inflamatorios de la piel. Para ello, nada mejor que tratar de entender cuales son los mecanismos que operan en el mantenimiento de sus condiciones fisiológicas, así como en determinadas enfermedades, como es el caso de la DA que aquí fundamentalmente nos ocupa.

### **Dermatitis Atópica ¿Enfermedad local o sistémica? El papel de la filagrina**

En tanto que parece claro que algunas formas de psoriasis exhiben manifestaciones definitivamente sistémicas (las conocidas artropatías psoriáticas y el riesgo de ECV<sup>22,23</sup>, p.e.), las repercusiones sistémicas de la DA son poco conocidas. La DA es una enfermedad alérgica/inflamatoria que afecta al 17% de los niños en USA<sup>32</sup>. En comparación con el 4-8% de prevalencia de asma alérgico en la población general, éste se desarrolla en cerca del 70% de los pacientes con DA, por lo que este fenómeno ha sido denominado como “marcha atópica” (MA)<sup>32</sup>. Ello ha llevado a proponer que el bloqueo de la DA en etapas tempranas de la vida, podría ser esencial a la hora de neutralizar este inexorable caminar patogénico<sup>33</sup>, certificando –a su vez- que algunas DA son enfermedades sistémicas y que, como tal, deben de ser tratadas.

La hipótesis más aceptada para explicar este fenómeno de MA, describe que los defectos primarios de la BE serían suficientes para causar la generación/activación de células inmunológicas capaces de montar una respuesta inflamatoria alérgica en cualquier superficie epitelial expuesta al mismo alérgeno, explicando así las repercusiones sistémicas de la DA<sup>34</sup>. Esta hipótesis se halla sostenida: a) por datos epidemiológicos, que indican que la DA es la primera manifestación de la MA que

conduce al asma<sup>32</sup>; b) por datos patogénicos, que muestran que la pérdida de algunas proteínas específicas de la BE puede dar lugar a una atopia sistémica. De esta manera, la filagrina (FLG), a la que dedicaremos especial atención en este escrito, está ausente de la mucosa bronquial de pacientes con DA<sup>35</sup>. Igualmente, y a pesar de opiniones en contra<sup>36</sup>, la mayoría de los autores coinciden en admitir que los pacientes con DA, que exhiben mutaciones de la FLG que conllevan la pérdida de su función, tienen más incidencia de asma<sup>37-39</sup>.

Hoy se sabe que la FLG es un marcador de la diferenciación definitiva de los queratinocitos (QT), que resulta de un proceso proteolítico de la proFLG, en el que intervienen fosfatasa, proteasas e inhibidores de proteasas, en un juego aun no suficientemente dilucidado<sup>40</sup>. Una vez libre, la FLG madura agrega los filamentos de queratina para formar microfibrillas que entrecruzan los corneocitos, contribuyendo así a la integridad estructural de la envoltura córnea. Además, los monómeros de FLG son degradados *in situ*, dando lugar a aminoácidos libres altamente higroscópicos que, junto a otros derivados de aminoácidos y sales específicas, constituyen el factor natural de humidificación responsable de la hidratación del estrato córneo<sup>41</sup>. En humanos se sabe que el fallo en este proceso proteolítico de la FLG, provocado por mutaciones con pérdida de función en los genes que la codifican, es causa de ictiosis, además de un poderoso factor de predisposición para el desarrollo de DA<sup>42</sup>.

Una vez establecido que las mutaciones de la FLG son esenciales a la hora de comprender la MA, otras dos hipótesis se disputan -desde el punto de vista mecanístico- la paternidad de este fenómeno. La primera sostiene que la sensibilización epicutánea por alérgenos, sería la responsable directa de la hiperreactividad respiratoria en ratones<sup>43</sup> y en humanos<sup>37,38</sup> que presentan defectos funcionales de FLG. La segunda sitúa a los alérgenos como causa secundaria (desencadenante), en tanto que la producción primaria

de linfopoyetina del estroma tímico (LPET), por parte de la piel con DA, sería la responsable sistémica de la progresión a asma<sup>33,34</sup>. [Estos aspectos inmunológicos han sido analizados más profundamente en otra parte<sup>12</sup>].

Una vez definido el carácter sistémico de la DA, las preguntas que surgen son: ¿Cómo se producen las alteraciones de la FLG, y en que porcentaje de pacientes con DA? ¿Existen otros mecanismos que puedan explicar esta patológica situación?

### **Barrera epidérmica, FLG y la vía de las 3 enzimas: 12R-LOX, caspasa 14 y matriptasa (MT-SP1)**

Aunque recientemente se ha dado una gran importancia (que la tiene) a la FLG en los mecanismos de estructuración y preservación de la BE, parece que solamente el 15-20% de los pacientes con DA exhiben alteraciones (mutaciones con pérdida de la función) en los genes que la codifican<sup>45</sup>, lo que evidencia que deben de existir otros mecanismos que permitan asegurar la integridad de la BE ante diferentes insultos patológicos, y cuyas alteraciones pueden dar lugar también a DA en sujetos sin estas mutaciones de la FLG. Con el fin de interpretar nosológicamente estos hechos, en la Fig. 1 se ha representado un modelo esquemático de trabajo sobre los posibles factores que también intervienen en el mantenimiento de la BE en condiciones fisiológicas, lo que nos permitirá comprender mejor los trastornos patogénicos que suceden en algunas enfermedades eczematoso-inflamatorias, fundamentalmente en DA.

### ***Lipoxigenasas (LOX), 12R-LOX, FLG y lípidos de la dieta***

Las LOX constituyen una familia heterogénea de enzimas (Tabla 1) que catalizan la hidropoxidación selectiva de ácidos grasos (AGs), fundamentalmente AGs poliinsaturados (PUFA), además de ésteres lipídicos y complejos lipoprotéicos, como son los casos de lipoproteínas y de algunas biomembranas<sup>46</sup>. Las LOX son enzimas filogenéticamente ancestrales, ya que es posible encontrarlas en plantas tan remotas

como el olivo (*Olea europaea*), en donde realizan funciones relacionadas con la madurez y senescencia de las aceitunas<sup>47</sup> que hacen recordar en mucho a los procesos de senescencia lípido-epidérmica que acontecen diariamente en la piel humana (Villarrubia VG, Torres J; datos no publicados).

Dentro de la familia de LOX humanas, existen al menos tres que son específicas de la epidermis y de otros tejidos epiteliales; son la 15-LOX-2, la 12R-LOX y la eLOX-3, que juegan un papel esencial en la regulación de la proliferación y diferenciación de los QT<sup>48</sup>. De hecho, algunos estudios han demostrado que existen frecuentes mutaciones en los genes que controlan a las dos últimas, en pacientes con ictiosis congénita autonómica recesiva<sup>49</sup>, lo que ya da idea de su importancia reguladora epidérmica. Más recientemente se ha descrito el papel fundamental de la 12R-LOX en los procesos de adquisición de la BE (Tabla 1), a través de sus interacciones con los metabolismos lipídico y protéico<sup>50</sup>. En este sentido, la 12R-LOX se localiza en la superficie de los QT del estrato granuloso, lo que refuerza su papel en la diferenciación epidérmica tardía, que será finalizada gracias a las acciones de la FLG. Además, la 12R-LOX parece también encargada de mantener la integridad del contenido lipídico intra y extracelular (Tabla 1), así como su organización estructural en los estratos granuloso y córneo, en particular el procesamiento de los lípidos intracelulares para su posterior extravasación al compartimento extracelular<sup>50</sup>.

El mecanismo íntimo de estas acciones de la 12R-LOX sobre el metabolismo lipídico y sobre la actividad de la FLG es parcialmente desconocido, si bien se piensa que su función directa sería la de -actuando sobre substratos lipídicos- generar metabolitos (Fig. 1) que actuarían como agonistas de algunos PPARs<sup>50,51</sup>. Entre ellos destacan los ácidos hidroxieicosatetranoicos (HETEs) y leucotrienos -ambos derivados del ácido araquidónico-, así como metabolitos del ácido linoleico, que actúan como agonistas de

PPAR $\alpha$ , provocando la diferenciación de los QT<sup>52</sup>. Como ya hemos descrito<sup>12</sup>, los PPARs regulan la diferenciación terminal de los QT a través de la síntesis y procesamiento de diversos lípidos<sup>53,54</sup>, además de ser capaces de acelerar la recuperación de la BE tras ciertas alteraciones agudas de la misma<sup>55</sup>. Estos hechos explicarían el por qué de la positiva actividad de agentes bloqueadores de LOX en ciertas patologías hiperproliferativas (Tabla 1), así como en algunos tipos de cáncer y psoriasis, entre otras patologías<sup>56</sup>.

Finalmente hay que destacar, que no solamente los PPAR- $\alpha$  son los responsables de este fenómeno de diferenciación de los QT, sino que –en un intento filogenético de mantener indemne esta vía (de ahí su importancia biológica)- los PPAR- $\gamma$  actúan de la misma manera, como así lo demuestra la mejoría de la psoriasis humana provocada por ciertos agonistas de estos receptores<sup>57</sup>. La activación endógena de los PPAR- $\gamma$  es provocada por ácidos grasos oxidados del tipo hidroxioctadecadienoico (13-HODE y 9-HODE)<sup>52</sup> y por la prostaglandina 15d-PGJ2<sup>58</sup>. [Recordemos aquí, para no dar lugar a confusión sobre probables efectos secundarios ligados con la ECV, que las formas HODE de ácidos grasos oxidados son menos biorreactivas que las formas hidroperoxidadas de los mismos (HPODE), estando estas últimas claramente inmersas en la patogenia aterogénica, debido a su presencia en el LDL oxidado<sup>59</sup>].

En resumen (Tabla 1), las acciones de las LOX se traducen por la generación de metabolitos de los ácidos araquidónico y linoleico (ambos contenidos en el AO, aunque en diferentes concentraciones<sup>60</sup>), que son capaces de activar diversos receptores PPAR para provocar fenómenos de diferenciación de los QT. La pregunta que surge, de acuerdo a lo expuesto en la Fig. 1, es: ¿cómo se traduce este mecanismo en la generación de FLG? En este sentido, los estudios en ratones deficientes en 12R-LOX demuestran que la FLG se halla severamente afectada por esta situación, en tanto que

otros marcadores de proliferación y diferenciación de los QT no lo están, en parte debido a la temprana muerte de los animales por deshidratación severa; por ello, los autores sugieren que la deficiencia en 12R-LOX conlleva alteraciones en el procesamiento proteolítico de la proFLG<sup>44,54</sup>.

Así pues, las LOX humanas, fundamentalmente la 12R-LOX, proporcionan un mecanismo –filogenéticamente muy antiguo- de preservación de la estructura cutánea, en el que todo induce a pensar que la 12R-LOX, u otras LOX epidérmicas, realizan sus acciones sobre la FLG a través de la activación previa de PPARs por los metabolitos grasos por ellas generados (Fig. 3). Como ya hemos reseñado, los constituyentes lipídicos –mayoritariamente adquiridos con la alimentación-, tales como AGs, colesterol y ceramidas, juegan un papel preponderante en el mantenimiento y funcionalidad de la BE<sup>11-16</sup>. Teniendo en cuenta que los lípidos de la dieta, bien como AGs libres o asociados a las membranas celulares, constituyen el sustrato principal para las acciones de las LOX, es posible sugerir que cumplen las siguientes funciones (Fig. 3): 1<sup>a</sup>) algunos AGs se comportan como potentes agonistas directos de PPARs (ver segunda parte del escrito); 2<sup>a</sup>) los lípidos de la dieta constituyen el aporte para la recomposición directa de las capas lipídicas de la epidermis; y, 3<sup>a</sup>) estos lípidos son el sustrato para las acciones de 12R-LOX que, como se ha visto, resulta en la generación de derivados grasos capaces de activar PPARs, con la activación subsiguiente de los mecanismos proteolíticos que conducen a la formación de FLG.

La siguiente pregunta que surge es: ¿basta este único proceso para mantener la integridad de la BE ante tantos y reticentes insultos exógenos y endógenos a los que la piel se enfrenta cada día?; ó, en otras palabras, ¿es posible que un único mecanismo sea capaz de enfrentarse a las conocidas acciones apoptóticas de la radiación UV<sup>2</sup> o a las menos conocidas –pero no por ello menos importantes- de ciertos contaminantes

ambientales<sup>3-7</sup>. En esta dirección, algunos de los experimentos citados, en ratones deficientes en LOXs, demuestran claramente que no basta la eliminación experimental de uno de los genes inmersos en los mecanismos endógenos de regulación epidérmica para impedir los mecanismos de diferenciación de los QT<sup>44</sup>, lo que sugiere que la evolución ha dispuesto de otros mecanismos (más recientes) con el fin de asegurar la integridad cutánea; algunos con definitiva actividad anti-apoptótica.

### ***Caspasa-14 y proFLG***

La caspasa-14 es una proteinasa que, al contrario que las demás ubicuas caspasas (Tabla 2): a) se halla solo presente en mamíferos terrestres<sup>55</sup>; b) se localiza únicamente en los epitelios córneos, fundamentalmente en la piel y corpúsculos de Hassall del timo<sup>56,57</sup>; y, c) participa directamente en la formación de la BE<sup>58</sup>. En la piel, la caspasa-14 se detecta solamente en las capas diferenciadas y cornificadas de la epidermis y en los folículos pilosos<sup>57,59</sup>, lo que está de acuerdo con que esta enzima se expresa solamente en tejidos diferenciados, pero no en QT proliferantes<sup>57,60</sup>. En el estrato granular la caspasa-14 se halla asociada al núcleo, a los gránulos de queratohialina y a los desmosomas, mientras que en los corneocitos se sitúa en los corneodesmosomas y en los restos nucleares, lo que sugiere su importante (pero no exclusivo) papel en la degradación nuclear durante la cornificación<sup>58</sup>. El aspecto más interesante para el motivo de este estudio, es que la proFLG es substrato directo para la caspasa-14<sup>58</sup>, lo que ya implica, junto a la 12R-LOX descrita, a una segunda enzima capaz de asegurar el mantenimiento de la BE (Fig. 3).

Desde el punto de vista filogenético (Tabla 2), parece claro que existe una especial preocupación biológica por mantener íntegra la estructura cutánea durante la evolución, lo que sin duda concede a la piel un estatus prioritario en los mecanismos de conservación de las especies. En este mantenimiento, la adquisición de nuevos mecanismos que aseguren la integridad cutánea es fundamental, siendo la caspasa-14

uno de los motivos más recientemente adquiridos en este devenir. De hecho, la ausencia de caspasa-14 en pájaros y reptiles así lo demuestra<sup>59,61</sup>, en tanto que su aparición en los mamíferos terrestres parece ser la responsable de la estructura suave y blanda de nuestra epidermis, que contrasta con la rígida, rugosa y escamosa de aquellos. Aun más, el hecho de que la caspasa-14 murina se comporte, al igual que otras caspasas, como inflamatoria y pro-apoptótica, en tanto que la humana no, ya sugiere la existencia de un curso de especialización evolutiva destinado a evitar el daño epidérmico en humanos.

La pregunta que nos hacemos es si la activación de la caspasa-14 es espontánea frente al insulto o resulta como consecuencia de la activación primaria de mecanismos más antiguos, como sería el caso de la 12R-LOX (Fig. 3) o ambos. En esta aclaración de los hechos, los estudios terapéuticos de la DA iniciados por nuestro grupo podrían jugar un papel definitivo, si bien hoy sabemos que la vitamina D<sub>3</sub> en lesiones psoriáticas<sup>57,62</sup> y el polifenol del té verde (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)<sup>63</sup>, también contenido – entre otros polifenoles- en algunos aceites de oliva, son capaces de aumentar la expresión de caspasa-14 en los QT. Por el contrario, los retinoides, que suprimen la diferenciación de estas células, inhiben la expresión de caspasa-14<sup>60,62</sup>. Los efectos de otros factores y/o citocinas efectos se hallan descritos en la Tabla 2.

Desde el punto de vista fisiológico, se desconoce cuales son las proteasas naturales activadoras de la caspasa-14; sin embargo, dos observaciones parecen claras<sup>64</sup>: 1º) la caspasa-14 no es activada por otras caspasas, lo que diferencia a ésta de las demás caspasas inflamatorias y apoptóticas, impidiendo así unos posibles efectos perniciosos sobre la piel. De hecho (Tabla 2), la caspasa-14 no puede activar las citocinas proinflamatorias interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ )<sup>64</sup> ni IL-18<sup>65</sup>, como tampoco participa en procesos de apoptosis<sup>57,58</sup>; 2º) aunque se desconoce la capa epidérmica en la cual la caspasa-14 es activada, se supone que ésta tiene lugar en la interfase entre los estratos

granuloso y córneo, justo en la zona en donde se sitúan las bandas de lípidos que sirven de sustrato a la 12R-LOX. Desde nuestro punto de vista, esta disposición de ambas enzimas en el mismo estrato, sugiere una colaboración íntima entre ambas durante los fenómenos de transformación de la proFLG en FLG (Fig. 3); de hecho, como se ha señalado, la proFLG es una diana importante para las acciones de la caspasa-14<sup>58,64</sup>.

El papel crucial de la caspasa-14 en la preservación de la BE, viene también definido por su presencia en los corpúsculos de Hassall del timo, que son también estructuras cornificadas que expresan, al igual que en la epidermis, marcadores de diferenciación tardía como proFLG y loricrina<sup>66</sup>. En esta extraordinaria relación anatómica entre piel y timo, que certifica la existencia de un eje dermo-inmunológico con un origen embriológico común, ya hemos adelantado que una hormona tímica, la LPET – producida en la BE dañada-, aparece como la responsable de la progresión sistémica de la DA hacia asma<sup>27,38</sup>.

Además de su participación en la preservación de la pérdida de agua (Tabla 2), la caspasa-14 ejerce acciones protectoras frente al daño inducido por la radiación UVB<sup>58</sup>. De esta manera, los ratones deficientes en caspasa-14 exhiben una capacidad reducida del estrato córneo para filtrar esta radiación, que se manifiesta por la aparición de niveles anormalmente altos de dímeros de ciclobutano pirimidina inmediatamente tras la irradiación. Curiosamente, la aplicación tópica de EGCG, un inductor de caspasa-14, muestra claras acciones fotoprotectoras<sup>67</sup>.

De especial interés en este estudio resultan las acciones del aceite de oliva (AO) sobre este fenómeno. Así, la aplicación previa a la radiación UVB de un AO virgen extra sobre la piel no parece proteger del daño fotoinducido, en tanto que su aplicación inmediata tras la radiación ejerce definitivos efectos terapéuticos, que se manifiestan por reducciones significativas en el número de tumores experimentales y en la expresión del

daño del ADN, traducido por el incremento en 8-hydroxy-2'-deoxiguanosine (8-OHdG), pero sin cambios en los niveles de dímeros de ciclobutano pirimidina o fotoproductos 6-4<sup>68</sup>. Estos efectos han sido relacionados con las actividades antioxidantes desplegadas por algunos AO virgen extra, pero no por el AO normal<sup>69</sup>, lo que ya implica la existencia de diferencias, a veces profundas<sup>70</sup>, en el comportamiento saludable de los diversos AO existentes. Los efectos de los diferentes AO sobre la vía de la caspasa-14 están aun por determinar.

Finalmente, se ha visto entre otras acciones (Tabla 2, refs.<sup>71,72</sup>) que la caspasa-14 se halla muy disminuida en las lesiones psoriáticas, pero no en las zonas sanas<sup>57,62,73</sup>, y como la aplicación de un análogo de la vitamina D3 da lugar a la expresión de caspasa-14, que coincide con la mejoría de las lesiones<sup>62</sup>. Igualmente, la aplicación tópica de EGCG provoca la expresión de caspasa-14 y la subsiguiente mejoría de las lesiones en un modelo experimental de psoriasis en ratones<sup>63</sup>. Por todo lo expuesto, la caspasa-14 se halla en el punto de mira de algunos nuevos procedimientos terapéuticos para algunas enfermedades de la piel, sin que por el momento descartemos que las acciones por nosotros observadas con la FMAO en DA (Fig. 1) y psoriasis (Fig. 2) se deban a este mecanismo, entre otros.

### ***Matriptasa (MT-SP1) y FLG***

En un camino evolutivo intermedio entre las enzimas descritas se halla la MT-SP1 (Tabla 3); así, es posible detectar su presencia en la mayoría de los vertebrados, incluidos peces y aves<sup>74</sup>. La MT-SP1 pertenece a la emergente familia de las serina proteasas tipo II de transmembrana que han sido implicadas en el desarrollo de muchos tumores, fundamentalmente epidérmicos<sup>74,75</sup>, si bien contribuye a mantener fisiológicamente la BE, como veremos. Los mecanismos específicos que conducen a su activación (Tabla 3 y Fig. 3) son parcialmente desconocidos, aunque se sabe que ciertos

lípidos séricos, como la esfingosina-1-fosfato, son capaces de provocar su translocación a la superficie celular<sup>76</sup>. Curiosamente, este mecanismo de activación depende de la interacción física con su inhibidor natural, HAI-1 (“hepatocyte growth factor activator inhibitor 1”)<sup>77</sup>.

Aunque todavía no se han podido detectar mutaciones espontáneas de la MT-SP1 en humanos, los estudios en ratones manipuladamente deficientes demuestran su participación en multitud de procesos fisiológicos (Tabla 3), tales como funcionalidad de la BE y el desarrollo del folículo piloso, así como su participación en la funcionalidad tímica y en los procesos de carcinogénesis de la piel<sup>78,79</sup>. Estas observaciones demuestran también que los ratones deficientes en MT-SP1 mueren antes de las 48 horas del nacimiento, como consecuencia de una deshidratación fatal, lo que sugiere que esta proteasa de membrana juega un papel crucial en el mantenimiento de la matriz lipídica del estrato córneo y en la conservación de la envoltura cornificada de los corneocitos, impidiendo así la pérdida de agua (Tabla 3). De manera interesante, estos defectos se deben a que el proceso de proteólisis de la proFLG en FLG se halla completamente anulado en estos animales<sup>80,81</sup>, lo que sugiere su participación en los mecanismos de formación de la misma (Fig. 3). Esta situación no es de extrañar si se tiene en cuenta que la MT/SP1 se localiza justo al lado de los gránulos que contienen proFLG -tanto en la epidermis como en el epitelio tímico-, en los QT que se hallan experimentando su diferenciación terminal<sup>79</sup>. Igualmente, los ratones deficientes en el gen que controla la MT-SP1 exhiben ictiosis, infiltrado dérmico de linfocitos TCD4+, además de un intrigante cambio en la composición de la flora cutánea (Tabla 3), caracterizado por la pérdida de *Pseudomonas* y el incremento de la colonización por corinebacterias y estreptococos<sup>81</sup>. Todo ello traduce la importancia de la expresión genética en la diferente resistencia anti-infecciosa de la piel. Finalmente, la pérdida de

la supresión endógena de la MT-SP1, por mutaciones que afectan al gen que codifica su supresor natural HAI-1, se asocia a la presencia de ictiosis y letalidad prematura, lo que indica el papel de HAI-1 en el desarrollo postnatal de los epitelios<sup>82</sup> (Tabla 3).

Así pues, nos encontramos ya ante el tercer mecanismo (Fig. 3) que asegura la estructura y funcionalidad epidérmica por causa de su actuación sobre la transición proFLG a FLG, constituyendo así otro punto de mira más para el desarrollo de nuevas oportunidades terapéuticas para la piel. Sin embargo, y dado el papel de los lípidos como sustratos de las actividades enzimáticas citadas, la pregunta que surge es: ¿cómo alcanzan los lípidos las membranas celulares? Es aquí en donde, dejando aparte el papel estrella del ácido oleico, las proteínas fijadoras de ácidos grasos (FABPs: “fatty acid-binding proteins”) juegan un papel crucial. [El ácido oleico, constituyente primordial de las membranas celulares, asume su papel estrella penetrando directamente en las membranas mediante rápidos mecanismos denominados de “flip-flop”<sup>83,84</sup>]

### **La conexión inmunidad y PPARs. El papel de la proteína epidérmica fijadora de ácidos grasos (E-FABP)**

Aunque se sabía que los lípidos jugaban un importante papel en la fisiología celular, su transporte y almacenamiento representaba un desafío especial para las células, debido a su naturaleza hidrofóbica. Este hecho fue evolutivamente obviado mediante la puesta en escena de proteínas capaces de captar, transportar y depositar los lípidos en las células, proceso que es llevado a cabo por las FABPs.

Las FABPs (“fatty acid-binding proteins”) son una familia de proteínas con funciones específicas de tejido, que se han conservado a lo largo de la evolución inter-especies, tanto en vertebrados como en invertebrados<sup>85,86</sup>. La misión de las FABP es captar AGs de cadena larga (palmítico, oleico, araquidónico, PUFA, etc) para su posterior transporte a los PPAR- $\alpha$  (fundamentalmente) (Fig. 3), provocando así su activación y la

transcripción de proteínas enroladas en los metabolismos lipídico y glucídico<sup>47-49,87,88</sup>. Este mecanismo es similar al que acontece con el AR, que es captado por la CRABP-2 (“cellular retinoic acid binding protein-2”) para su posterior transcripción nuclear vía receptores PPARs<sup>88</sup>. Las FABP se expresan solamente en tejidos diferenciados, en donde contribuyen al almacenamiento de los AGs y a su metabolismo para la posterior producción energética, en tanto que la CRABP-2 se halla presente tanto en tejidos en desarrollo como en diferenciados, participando así en los procesos de morfogénesis y diferenciación celular<sup>89</sup>. El efecto almacenador de AGs ya sugiere su implicación en el establecimiento de la capa lipídica en la BE, como veremos más abajo (Fig. 3).

De todas las FABPs, las denominadas intestinal (I-FABP) y cutánea o epidérmica (E-FABP) han sido recientemente implicadas en muchos e importantes procesos biológicos, algunos de los cuales se resumen en la Tabla 4<sup>90-98</sup>. En lo que concierne a la I-FABP, sus funciones son las de facilitar la oxidación mitocondrial de los AGs y disminuir la incorporación celular del colesterol, vía la activación de PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$ <sup>90</sup>. Es interesante destacar que la lactancia en ratas provoca aumentos de la presencia de PPAR- $\alpha$  -pero no delta-, de la proteína hepática (L-FABP) y de la proteína celular II fijadora de retinol (CRBP II) en el yeyuno de los animales, facilitando además la absorción de vitamina A. Estos mismos efectos son reproducidos por la ingesta de ácido oleico tras el destete de los animales así alimentados, afectando con más intensidad a L-FABP y a CRBP II, por lo que se ha sugerido el importante papel de los AGs de la leche materna (esencialmente ácido oleico) en la mejor maduración intestinal<sup>99</sup>. Pero, igualmente, la alimentación grasa en la edad adulta es también capaz de inducir la expresión de L-FABP y de I-FABP, facilitando así la absorción de los AGs desde el lumen intestinal a los enterocitos<sup>100-102</sup>.

La E-FABP [también conocida como cutánea (C-FABP), FABP asociada a la psoriasis, FABP de los QT, DA11 o mal1]<sup>103,104</sup> se halla constitutivamente en la piel de la mayoría de los vertebrados<sup>105</sup>, en donde contribuye al mantenimiento de la BE vía su participación en la síntesis de lípidos epidérmicos, impidiendo así la pérdida de agua<sup>106</sup>. [Curiosamente, este mecanismo es análogo al que acontece en la producción de surfactante (proteo-lipídico) en el interior de los alvéolos pulmonares<sup>92</sup>]. Al contrario que otras FABP, la E-FABP contiene un gran número de residuos de cisteína, lo que sugiere su función como antioxidante cutánea a través de la eliminación de lípidos peroxidados<sup>107</sup> (Fig. 3).

En el caso de las posibles repercusiones epidérmicas de la E-FABP, parece claro que la rosiglitazona [conocido antidiabético que muestra resultados positivos en DA<sup>25</sup>] aumenta su presencia en el plasma de los animales tratados<sup>94</sup>. Dado que el aumento de E-FABP, que muestra un alto grado de homología con la adipocitaria (A-FABP), se halla asociado al incremento del riesgo cardio-metabólico, su elevación –junto con otros factores de riesgo- podría contribuir al desarrollo de Síndrome Metabólico y aterosclerosis de la carótida en humanos, independientemente de la A-FABP<sup>95</sup>. Curiosamente, la E-FABP se halla elevada en el estrato córneo de las lesiones de DA y correlaciona con la severidad de las mismas<sup>98</sup>, situación que se contradice con los efectos positivos mostrados por rosiglitazona en pacientes con DA<sup>25</sup>.

En lo que se refiere a aspectos meramente inmunológicos, la E-FABP ejerce definitivos efectos moduladores sobre los mecanismos de inmunidad innata, a través de la inhibición de la producción de IL-12 por parte de células dendríticas<sup>96</sup> y de la modulación de TNF- $\alpha$  inducida por LPS en mastocitos<sup>97</sup>. Por el contrario, la FABP4 (aP2) de macrófagos potencia la expresión de IL-12 y TNF- $\alpha$  por parte de las células dendríticas<sup>108</sup>, lo que claramente establece la diferente funcionalidad de estas proteínas,

que parece depender de su distinta localización tisular, de su diferente regulación por PPARs y, por ende, de los diferentes ligandos grasos por ellas captados. En este sentido, es claro que la L-FABP y los ácidos oleico y caprílico activan PPAR- $\alpha$ <sup>99</sup>, en tanto que la FABP5 es regulada por agonistas de PPAR- $\gamma$  y LDL oxidado, lo que explica su presencia en las células “foam” de las lesiones ateroscleróticas<sup>109</sup>. Curiosamente, algunas FABPs –como es el caso de las dos citadas- se solapan en sus actividades en un intento de compensación funcional. De esta manera, en los ratones deficientes en FABP5 se produce la sobre-expresión de E-FABP en el tejido adiposo, que parece destinada a mitigar el fenotipo metabólico de estos animales<sup>110</sup>, y así, los ratones con FABP5 pero deficientes en E-FABP exhiben un fenotipo metabólico de alto riesgo<sup>111</sup>.

### **Conclusiones**

Es evidente que el juego de preservación de la BE no parece limitarse a las tres enzimas aquí analizadas, y que otras que están actualmente siendo investigadas participan también de este juego regulador (Fig. 4). De este modo, la bleomicina hidrolasa colabora, junto con la calpaina I, en la fragmentación de la FLG para generar factores terminales de humidificación<sup>112</sup>. De igual manera, la proteína antiapoptótica Mcl-1 (proteína 1 de células mieloides) promueve la inducción de marcadores de diferenciación de los QT, al mismo tiempo que inhibe su apoptosis prematura en los estratos espinoso y granular, facilitando así la cornificación<sup>113</sup>. Curiosamente, la Mcl-1 es regulada por el conocido gen supresor (promotor de la apoptosis) p53<sup>114</sup>, lo que parece implicar a este gen en los mecanismos de supervivencia de la BE en condiciones fisiológicas, además de sus conocidas acciones pro-apoptóticas tras el daño del ADN provocado por la radiación UV. Y, como éstos, nuevos marcadores que irán progresivamente apareciendo en el curso de años venideros, además de la ya probada

existencia de otros mecanismos de enorme interés, que escapan al diseño de este escrito<sup>17</sup>.

Pero en cualquier caso, las alteraciones de la BE parecen deberse a dos hechos intrínsecamente relacionados con la función de la FLG (Fig. 4): a) trastornos directos en su actividad, por mutaciones genéticas con pérdida de función; b) trastornos indirectos en su funcionalidad, provocados por alteraciones previas de algunos de los mecanismos enzimáticos responsables de su activación. Dado que las alteraciones genéticas de la FLG acontecen en solamente el 15 a 20% de los casos de DA<sup>39</sup>, es de suponer que el resto se deben bien a alteraciones genéticas con pérdida de función de algunas de las enzimas aquí descritas (Fig. 4), bien a otros fenómenos patológicos que sobrepasan la actuación de estas enzimas, imponiendo un estado patológico. Entre estos últimos, no cabe duda que la tremenda desregulación inmunológica, previa o posterior a las alteraciones de la BE (Fig. 4), juega un papel crucial, como veremos en la segunda parte de este escrito.

En el mismo sentido, el mejor conocimiento de los mecanismos de absorción y transporte de los AGs contenidos en una alimentación razonable (o vehiculizados para su uso tópico), está permitiendo explicar muchos de los fenómenos relacionados con la preservación de la BE, a través de la modulación de las enzimas y factores PPARs aquí descritos (Fig. 4). Finalmente, no queremos dejar de sugerir que el preciso diagnóstico de estas alteraciones enzimáticas y de las FABPs pudiera llevarnos al establecimiento de tratamientos más personalizados, y probablemente menos agresivos, en algunas formas eczematoso-inflamatorias, fundamentalmente DA y psoriasis.

**Agradecimientos**

A los Dres. Aurora Guerra Tapia (Servicio de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid), Pedro Jaén Olasolo (Servicio de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid) y Vicente Pérez Bañasco (Servicio de Nefrología, Hospital de Jaén), por la revisión de este trabajo. A los Farmacéuticos José Miguel Llácer Gallach y Álvaro Llácer Pérez (Martos, Jaén) por su inestimable ayuda en la elaboración de las composiciones para uso tópico.

**Bibliografía**

1. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1067-70.
2. van der Leun JC, Piacentini RD, de Gruijl FR. Climate change and human skin cancer. *Photochem Photobiol Sci* 2008; 7:730-3.
3. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prings GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30:293-342.
4. Brand RM, Pike J, Wilson RM, Charron AR. Sunscreens containing physical UV blockers can increase transdermal absorption of pesticides. *Toxicol Ind Health* 2003; 19:9-16.
5. Gu X, Wang T, Collins DM, Kasichayanula S, Burczynski FJ. In vitro evaluation of concurrent use of commercially available insect repellent and sunscreen preparations. *Br J Dermatol* 2005; 152:1263-7.
6. Darbre PD. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:121-43.
7. Benachour N, Séralini G-E. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chem Res Toxicol* 2009; 22:97-105.
8. Oey NA, Den Boer MEJ, Wijburg FA, Vekemans M, Augé J, Steiner C, et al. Long-chain fatty acid oxidation during early human development. *Pediatr Res* 2005; 57:755-9.
9. Oey NA, Ruiter JP, Attié-Bitach T, Ijlst L, Wanders RJ, Wijburg FA. Fatty acid oxidation in the human fetus: Implications for fetal and adult disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:71-75.

10. Phelps C, Gburcik V, Suslova E, Dudek P, Forafonov F, Bot N, et al. Fungi and animals may share a common ancestor to nuclear receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:7077-81.
11. Sator PG, Schmidt JB, Hönigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:352-8.
12. Pilgram GSK, Vissers DCJ, van der Meulen H, Pavel S, Lavrijsen SPM, Bouwstra JA, et al. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2001; 117:710-7.
13. Jiang YJ, Uchida Y, Lu B, Kim P, Mao C, Akiyama M, et al. Ceramide stimulates ABCA 12 expression via peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  in human keratinocytes. *J Biol Chem* 2009; 284:18942-52.
14. Rawlings AV. Trends in stratum corneum research and the management of dry skin conditions. *Int J Cosmet Sci* 2003; 25:63-95.
15. Boelsma E, Hendricks HFJ, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:853-64.
16. Purba MB, Kouris-Blazos A, Wattanapenpaiboon N, Lukito W, Rothenberg EM, Steen BC, et al. Skin wrinkling: can food make a difference? *J Am Coll Nutr* 2001; 20:71-80.
17. Fuchs E, Horsley V. More than one way to skin... *Genes Develop* 2008; 22:976-85.
18. McKeever TM, Lewis SA, Smith H, Burney P, Britton J, Cassano PA. Serum nutrient markers and skin prick testing using data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1398-402.

19. Ouyang F, Kumar R, Pongracic J, Story RE, Liu X, Wang B, et al. Adiposity, serum lipid levels, and allergic sensitization in Chinese men and women. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:940-8.
20. Balakumar P, Rose M, Ganti SS, Krishan P, Singh M. PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box? *Pharmacol Res* 2007; 56:91-8.
21. Pérez-Bañasco V, Gil-Cunquero JM, Borrego-Utiel F, Gassó M, Segura-Torres P, Warleta F, et al. Estudio preliminar sobre eficacia y tolerancia de un "coupage" de aceite de oliva en pacientes con enfermedad renal crónica. Evaluación del estado de nutrición. *Nefrología* 2007; 27:472-81.
22. Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol* 2006; 45:664-7.
23. Villarrubia VG, Llácer Pérez A, Bayón J. Piel y lípidos: dermatitis atópica y aceites de oliva. *Más Dermatol* 2009; 7:16-9.
24. Congresos Academia Española de Dermatología y Venereología 2009 y 2010.
25. Behshad R, Cooper KD, Korman NJ. A retrospective case series review of the peroxisome proliferator-activated receptor ligand rosiglitazone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2008; 144:84-8.
26. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:S118-27.
27. Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, Kopan R. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol* 2009; 7(5):e1000067.
28. Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest* 2006; 116:1150-8.

29. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1386-8.
30. Rogers AJ, Celedón JC, Lasky-Su JA, Weiss ST, Raby BA. Filaggrin mutations confer susceptibility to atopic dermatitis but not to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1332-7.
31. Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:866-71.
32. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:64-8.
33. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodríguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1203-9 e1201.
34. Resing KA, Walsh KA, Dale BA. Identification of two intermediates during processing of profilaggrin to filaggrin in neonatal mouse epidermis. *J Cell Biol* 1984; 99:1372-8.
35. Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, Bowser PA. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol* 1994; 103:731-41.
36. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM, et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1770-5.
37. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigens induces localized allergic

- dermatitis and hyperresponsiveness to metacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998; 101:1614-22.
38. Zhang Z, Hener P, Frossard N, Kato S, Metzger D, Li M, et al. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:1536-41.
39. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Chapter 3 cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol* 2009; 102:135-226.
40. Kühn H, O'Donnell VB. Inflammation and immune regulation by 12/15-lipoxygenases. *Prog Lipid Res* 2006; 45:334-56.
41. Palmieri-Thiers C, Canaan S, Brunini V, Lorenzi V, Tomi F, Desseyn JL, et al. A lipoxygenase with dual positional specificity is expressed in olives (*Olea europaea* L.) during ripening. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791:339-46.
42. Krieg P, Heidt M, Siebert M, Kinzig A, Marks F, Furstenberger G. Epidermis-type lipoxygenases. *Adv Exp Cell Biol* 2002; 507:165-70.
43. Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, Blanchet-Bardon C, Emre S, Weissenbach J, et al. Lipoxygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoxygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet* 2002; 11:107-13.
44. Epp N, Fürstenberger G, Müller K, de Juanes S, Leitges M, Hausser I, et al. 12R-lipoxygenase deficiency disrupts epidermal barrier function. *J Cell Biol* 2007; 177:173-82.
45. Yu Z. Discovery of a novel lipoxygenase pathway in skin. PhD thesis. Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, 2005.
46. Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP, Stimmel JB, Leesnitzer LM, Yang P, et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated

- keratinocyte differentiation by lipoxygenase inhibitors. *Biochem J* 2002; 366:901-10.
47. Di Poi N, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. Functions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in skin homeostasis. *Lipids* 2004; 39:1093-9.
48. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005; 125:183-200.
49. Man MQ, Choi EH, Schmuth M, Crumrine D, Uchida Y, Elias PM, et al. Basis for improved permeability barrier homeostasis induced by PPAR and LXR activators: liposensors stimulate lipid synthesis, lamellar body secretion, and post-secretory lipid processing. *J Invest Dermatol* 2006; 126:386-92.
50. Steele VE, Holmes CA, Hawk ET, Kopelovich L, Lubet RA, Crowell JA, et al. Lipoxygenase inhibitors as potential cancer chemopreventives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:467-83.
51. Ellis CN, Varani J, Fisher GJ, Zeigler ME, Pershadsingh HA, Benson SC, et al. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol* 2000; 136:609-16.
52. Waku T, Shiraki T, Oyama T, Fujimoto Y, Maebara K, Kamiya N, et al. Structural insight into PPAR $\gamma$  activation through covalent modification with endogenous fatty acids. *J Mol Biol* 2009; 385:188-99.
53. Muellner MK, Schreier SM, Laggner H, Hermann M, Esterbauer H, Exner M, et al. Hydrogen sulphide destroys lipid hydroperoxides in oxidized LDL. *Biochem J* 2009; 420:277-81.

54. de Juanes S, Epp N, Latzko S, Neumann M, Fürstenberger G, Hausser I, et al. Development of an ichthyosiform phenotype in Alox12b-deficient mouse skin transplants. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1429-36.
55. Lamkanfi M, Declercq W, Kalai M, Saelens X, Vandenabeele P. Alice in caspase land. A phylogenetic analysis of caspases from worm to man. *Cell Death Differ* 2002; 9:358-61.
56. Eckhart L, Declercq W, Ban J, Rendl M, Lengauer B, Mayer C, et al. Terminal differentiation of human keratinocytes and stratum corneum formation is associated with caspase-14 activation. *J Invest Dermatol* 2000; 115:1148-51.
57. Lippens S, Kockx M, Knaapen M, Mortier L, Polakowska R, Verheyen A, et al. Epidermal differentiation does not involve the pro-apoptotic executioner caspases, but is associated with caspase-14 induction and processing. *Cell Death Differ* 2000; 7:1218-24.
58. Denecker G, Hoste E, Gilbert B, Hochepeid T, Ovaere P, Lippens S, et al. Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss. *Nat Cell Biol* 2007; 9:666-74.
59. Alibardi L, Tschachler E, Eckhart L. Distribution of caspase-14 in epidermis and hair-follicles is evolutionarily conserved among mammals. *Anat Rec A Discov Moll Cell Evol Biol* 2005; 286:962-73.
60. Rendl M, Ban J, Mrass P, Mayer C, Lengauer B, Eckhart L, et al. Caspase-14 expression by epidermal keratinocytes is regulated by retinoids in a differentiation-associated manner. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1150-5.
61. Alibardi L. Adaptation to the land: the skin of reptiles in comparison to that of amphibians and endotherm amniotes. *J Exp Zoolog B Mol Dev Evol* 2003; 298:12-41.

62. Lippens S, Kockx M, Denecker G, Knaapen M, Verheyen A, Christianen R, et al. Vitamin D3 induces caspase-14 expression in psoriatic lesions and enhances caspase-14 processing in organotypic skin cultures. *Am J Pathol* 2004; 165:833-41.
63. Hsu S, Dickinson D, Borke J, Walsh DS, Wood J, Qin H, et al. Green tea polyphenol induces caspase 14 in epidermal keratinocytes via MAPK pathways and reduces psoriasis-form lesions in the flaky skin mouse model. *Exp Dermatol* 2007; 16:678-84.
64. Denecker G, Ovaere P, Vandenabeele P, Declercq W. Caspase-14 reveals its secrets. *J Cell Biol* 2008; 180:451-8.
65. Mikolajczyk J, Scott FL, Krajewski S, Sutherlin DP, Salvesen GS. Activation and substrate specificity of caspase-14. *Biochemistry* 2004; 43:10560-9.
66. Favre A. Identification of filaggrin in Hassall's corpuscle by histochemical and immunohistochemical methods. *Acta Anat (Basel)* 1989; 135:71-6.
67. Elmets CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:425-32.
68. Budiyanoto A, Ahmed NU, Wu A, Bito T, Nikaido O, Osawa T, et al. Protective effect of topically applied olive oil against photocarcinogenesis following UVB exposure of mice. *Carcinogenesis* 2000; 21:2085-90.
69. Ichihashi M, Ahmed NU, Budiyanoto A, Wu A, Bito T, Ueda M, et al. Protective effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. *J Dermatol Sci* 2000; 23 (Suppl 1): S45-S50.
70. Villarrubia VG, Bayón J. Aceite de oliva en la piel. *Med Estética* 2008; 16:34-42.
71. Lippens S, Denecker G, Ovaere P, Vandenabeele P, Declercq W. Death penalty for keratinocytes: apoptosis versus cornification. *Cell Death Differ* 2005; 12:1497-508.

72. Fischer H, Rossiter H, Ghannadan M, Jaeger K, Barresi C, Declercq E, et al. Caspase-14 but not caspase-3 is processed during the development of fetal mouse epidermis. *Differentiation* 2005; 73:406-13.
73. Walsh DS, Borke JL, Singh BB, Do NN, Hsu SD, Balagon MV, et al. Psoriasis is characterized by altered epidermal expression of caspase 14, a novel regulator of keratinocyte terminal differentiation and barrier formation. *J Dermatol Sci* 2005; 37:61-3.
74. List K, Bugge TH, Szabo R. Matriptase: potent proteolysis on cell surface. *Mol Med* 2006; 12:1-7.
75. Bocheva G, Rattenholl A, Kempkes C, George T, Lin CY, D'Andrea MR, et al. Role of matriptase and proteinase-activated receptor-2 in nonmelanoma skin cancer. *J Invest dermatol* 2009; 129:1816-23.
76. Benaud C, Oberst M, Hobson JP, Spiegel S, Dickson RB, Lin CY. Sphingosine-1-phosphate, present in serum-derived lipoproteins, activates matriptase. *J Biol Chem* 2002; 277:10539-46.
77. Oberst MD, Chen LY, Kiyomiya K, Williams CA, Lee MS, Johnson MD, et al. HAI-1 regulates activation and expression of matriptase, a membrane-bound serine protease. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289:C462-70.
78. List K, Szabo R, Molinolo A, Nielsen BS, Bugge TH. Delineation of matriptase protein expression by enzymatic gene trapping suggests diverging roles in barrier function, hair formation, and squamous cell carcinogenesis. *Am J Pathol* 2006; 168:1513-25.
79. List K, Haudenschild CC, Szabo W, Chen SM, Wahl W, Swaim LH, et al. Matriptase/MT-SP1 is required for postnatal survival, epidermal barrier function, hair follicle development, and thymic homeostasis. *Oncogene* 2002; 21:3765-79.

80. List K, Szabo R, Wertz PW, Segre J, Haudenschild CC, Kim S-Y, Bugge TH. Loss of proteolytically processed filaggrin caused by epidermal deletion of matriptase/MT-SP1. *J Cell Biol* 2003; 163:901-10.
81. Scharschmidt TC, Lisk K, Grice EA, Szabo R; NISC Comparative Sequencing Program<sup>4</sup>; Renaud G, et al. Matriptase-deficient mice exhibit ichthyotic skin with a selective shift in skin microbiota. *J Invest Dermatol* 2009; 129:2435-42.
82. Szabo R, Kosa P, List K, Bugge TH. Loss of matriptase suppression underlies spint1 mutation-associated ichthyosis and postnatal lethality. *Am J Pathol* 2009; 174:2015-22.
83. Kamp F, Guo W, Souto R, Pilch PF, Corkey BE, Hamilton JA. Rapid flip-flop of oleic acid across the plasma membrane of adipocytes. *J Biol Chem* 2003; 278:7988-95.
84. Meshulam T, Simard JR, Wharton J, Hamilton JA, Pilch PF. Role of caveolin-1 and cholesterol in transmembrane fatty acid movements. *Biochemistry* 2006; 45:2882-93.
85. Richieri GV, Ogata RT, Zimmerman AW, Veerkamp JH, Kleinfeld AM. Fatty acid binding proteins from different tissues show distinct patterns of fatty acid interactions. *Biochemistry* 2000; 39:7197-204.
86. Zimmerman AW, Veerkamp JH. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59:1096-116.
87. McIntosh AL, Atshaves BP, Hostetler HA, Huang H, Davis J, Lyuksyutova OI, et al. Liver type fatty acid binding protein (L-FABP) gene ablation reduces nuclear ligand distribution and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activity in cultured primary hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 2009; 485:160-73.

88. Schroeder F, Petrescu AD, Huang H, Atshaves BP, McIntosh AL, Martin GG, et al. Role of fatty acid binding proteins and long chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription. *Lipids* 2008; 43:1-17.
89. Bass NM. Cellular binding proteins for fatty acids and retinoids: similar or specialized functions? *Mol Cell Biochem* 1993; 123:191-202.
90. Montoudis A, Seidman E, Boudreau F, Beaulieu JF, Menard D, Elchebly M, et al. Intestinal fatty acid binding protein regulates mitochondrion beta-oxidation and cholesterol uptake. *J Lipid Res* 2008; 49:961-72.
91. Liu JW, Almaguel FG, Bu L, De Leon DD, De Leon M. Expression of E-FABP in PC-12 cells increases neurite extension during differentiation: involvement of n-3 and n-6 fatty acids. *J Neurochem* 2008; 106:2015-29.
92. Schachtrup C, Malcharek S, Haitzma JJ, Lachmann B, Owada Y, Binas B, et al. Activation of PPARgamma reverses a defect of surfactant synthesis in mice lacking two types of fatty acid binding protein. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781:314-20.
93. Morgan EA, Forootan SS, Adamson J, Foster CS, Fuji H, Igarashi M, et al. Expression of cutaneous fatty acid-binding protein (C-FABP) in prostate cancer: potential prognostic marker and target for tumorigenicity-suppression. *Int J Oncol* 2008; 32:767-75.
94. Moore GB, Pickavance LC, Briscoe CP, Clapham JC, Buckingham RE, Wilding JP. Energy restriction enhances therapeutic efficacy of the PPARgamma agonist, rosiglitazone, through regulation of visceral fat gene expression. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:251-63.
95. Yeung DC, Wang Y, Xu A, Cheung SC, Wat NM, Fong DY, et al. Epidermal fatty acid-binding protein: a new circulating biomarker associated with cardio-metabolic risk factors and carotid atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008; 29:2156-63.

96. Kitanaka N, Owada Y, Okuyama R, Sakagami H, Nourani MR, Aiba S, et al. Epidermal-type fatty acid binding protein as a negative regulator of IL-12 production in dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345:459-66.
97. Yamamoto N, Kaneko I, Motohashi K, Sakagami H, Adachi Y, Tokuda N, et al. Fatty acid-binding protein regulates LPS-induced TNF-alpha production in mast cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 79:21-6.
98. Yamane Y, Moriyama K, Yasuda C, Miyata S, Aihara M, Ikezawa Z, et al. New horny layer marker proteins for evaluating skin condition in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150:89-101.
99. Mochizuki K, Mochizuki H, Kawai H, Ogura Y, Shimada M, Takase S, et al. Possible role of fatty acids in milk as the regulator of the expression of cytosolic binding proteins for fatty acids and vitamin A through PPARs in developing rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53:515-21.
100. Poirier H, Niot I, Degrace P, Monnot MC, Bernard A, Besnard P. Fatty acid regulation of fatty acid-binding protein expression in the small intestine. *Am J Physiol* 1997; 273:289-95.
101. Mochizuki K, Suruga K, Yagi E, Takase S, Goda T. The expression of PPAR-associated genes is modulated through postnatal development of PPAR subtypes in the small intestine. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1531:68-76.
102. Poirier H, Niot I, Monnot MC, Braissant O, Meunier-Durmort C, Costet P, et al. Differential involvement of peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta in fibrate and fatty-acid-mediated inductions of the gene encoding liver fatty-acid-binding protein in the liver and the small intestine. *Biochem J* 2001; 355:481-8.
103. Madsen P, Rasmussen HH, Leffers H, Honore B, Celis JE. Molecular cloning and expression of a novel keratinocyte protein (Psoriasis-associated fatty acid-

- binding protein ([PA-FABP]) that is highly up-regulated in psoriatic skin and that shares similarity to fatty acid-binding proteins. *J Invest Dermatol* 1992; 99:299-305.
104. Siegenthaler G, Hotz R, Chatellard-Gruaz D, Didier JL, Hellman U, Saurat JH. Purification and characterization of the human epidermal fatty acid-binding protein: Localization during epidermal cell differentiation in vivo and in vitro. *Biochem J* 1994; 302:363-71.
105. Kushiro M, Takahashi Y, Ide T. Modulation of cutaneous fatty acid-binding protein mRNA expression in rat adipose tissues by hereditary obesity and dietary fats. *J Oleo Sci* 2007; 56:533-41.
106. Owada Y, Suzuki I, Noda T, Kondo H. Analysis of the phenotype of E-FABP-gene knockout mice. *Mol Cell Biochem* 2002; 239:83-6.
107. Bennaars-Eiden A, Higgins L, Hertzell AV, Kapphahn RJ, Ferrington DA, Bernlohr DA. Covalent modification of epithelial fatty acid-binding protein by 4-hydroxynonenal in vitro and in vivo. Evidence for a role in antioxidant biology. *J Biol Chem* 2002; 277:50693-702.
108. Rolph MS, Young TR, Shum BOV, Gorgun CZ, Schmitz-Peiffer C, Ramshaw IA, et al. Regulation of dendritic cell function and T cell priming by the fatty acid-binding protein aP2. *J Immunol* 2006; 177:7794-7801.
109. Makowski L, Boord JB, Maeda K, Babaev VR, Uysal KT, Morgan MA, et al. Lack of macrophage fatty acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7:699-705.
110. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996; 274:1377-9.

111. Maeda K, Cao H, Kono K, Gorgun CZ, Furuhashi M, Uysal KT, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab* 2005; 1:107-19.
112. Kamata Y, Taniguchi A, Yamamoto M, Nomura J, Ishihara K, Takahara H, et al. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deiminated filaggrin into amino acids. *J Biol Chem* 2009; 284:12829-36.
113. Sitailo LA, Jerome-Morais A, Denning MF. Mcl-1 functions as major epidermal survival protein for proper keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1351-60.
114. Chatuverdi V, Sitailo LA, Qin JZ, Bodner B, Denning MF, Curry J, et al. Knockdown of p53 levels in human keratinocytes accelerates Mcl-1 and Bcl-x (L) reduction thereby enhancing UV-light induced apoptosis. *Oncogene* 2005; 24:5299-312.

**Tabla 1. Enzimas que controlan el funcionamiento de la barrera epidérmica a través de sus interacciones con los metabolismos protéico y lipídico: lipoxigenasas y 12R-lipoxigenasa**

ENZIMA: características	FUNCIONES EPIDÉRMICAS y ALTERACIONES
<p><b>LOX:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Definición:</b> lipoxigenasas</li> <li>✓ <b>Substratos directos:</b> ácidos grasos, ésteres lipídicos, lipoproteínas y membranas celulares</li> <li>✓ <b>Substratos indirectos:</b> proFLG</li> <li>✓ <b>Filogenia:</b> presente en todos los seres vivos, incluido el olivo (<i>Olea europaea</i>)</li> <li>✓ <b>Localización 12R-LOX:</b> QT del estrato granuloso</li> </ul>	<p><b>Actividades biológicas de la 12R-LOX:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diferenciación epidérmica tardía de los QT</li> <li>✓ Mantenimiento del contenido lipídico intra y extracelular en estratos granuloso y córneo               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preservación pérdida de agua</li> </ul> </li> <li>✓ Genera metabolitos lipídicos capaces de activar PPARs: derivados del AA y del linoleico (presentes también en el aceite de oliva) (ver Fig. 3).</li> </ul> <p><b>Alteraciones de 12R-LOX:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mutación genética en ictiosis congénita autonómica recesiva en humanos</li> <li>✓ Ratones deficientes 12R-LOX no procesan el paso proFLG a FLG: muerte por deshidratación</li> </ul>
<p><b>Los agentes bloqueadores de LOX son activos en ciertos cánceres y en psoriasis (50)</b></p>	

Ver texto. QT: queratinocitos; PPARs: “peroxisome proliferator-activated receptors”; AA: ácido araquidónico

**Tabla 2. Enzimas que controlan el funcionamiento de la barrera epidérmica a través de sus interacciones con los metabolismos protéico y lipídico: caspasa-14**

ENZIMA: características	FUNCIONES EPIDÉRMICAS y ALTERACIONES
<p><b>CASPASA-14:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Definición:</b> proteasa</li> <li>✓ <b>Substratos:</b> proFLG</li> <li>✓ <b>Filogenia:</b> presente solo en mamíferos terrestres</li> <li>✓ <b>Localización:</b> capas diferenciadas y cornificadas de la epidermis (interfase estrato granuloso/estrato córneo) y folículos pilosos. También presente en corpúsculos de Hassall del timo</li> </ul>	<p><b>Actividades biológicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Contribuye a la formación de la BE durante la embriogénesis (72)</li> <li>✓ Diferenciación epidérmica tardía de los QT</li> <li>✓ Proteoliza proFLG en FLG               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preservación pérdida de agua</li> </ul> </li> <li>✓ Supresión por retinoides</li> <li>✓ Acciones protectoras frente a UV</li> <li>✓ No ejerce apoptosis de QT: al contrario que las demás caspasas, no se activa por moléculas inflamatorias (IL-1<math>\beta</math>, IL-18 ni TNF-<math>\alpha</math>) (62,71) ni por UVB (58,71)</li> </ul> <p><b>Alteraciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Disminuida en lesiones psoriáticas humanas, pero no en zonas sanas</li> <li>✓ La participación en mecanismos de carcinogénesis es dudosa</li> </ul>
<p><b>Los agentes activadores de caspasa-14 (vitamina D<sub>3</sub> y EGCG, entre otros), ejercen efectos terapéuticos psoriasis</b></p>	

Ver texto. BE: barrera epidérmica; QT: queratinocitos; UV: radiación ultravioleta; IL: interleucinas; TNF- $\alpha$ : factor alfa de necrosis tumoral; UVB: radiación ultravioleta B; EGCG: (-)-epigallocatechin-3-gallate (polifenol del té verde, también contenido en algunos aceites de oliva).

**Tabla 3. Enzimas que controlan el funcionamiento de la barrera epidérmica a través de sus interacciones con los metabolismos protéico y lipídico: matriptasa (MT-SP1)**

ENZIMA: características	FUNCIONES EPIDÉRMICAS y ALTERACIONES
<p><b>MT-SP1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Definición:</b> proteasa de membrana asociada a su inhibidor natural (HAI-1)</li> <li>✓ <b>Substratos:</b> proFLG</li> <li>✓ <b>Filogenia:</b> presente en todos los vertebrados, incluidos peces y aves</li> <li>✓ <b>Localización:</b> Membrana de QT que han experimentado su diferenciación terminal; al lado de los gránulos que contienen proFLG.</li> </ul>	<p><b>Actividades biológicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Implicada en carcinogénesis</li> <li>✓ Activada por lípidos séricos y andrógenos prostáticos</li> <li>✓ Funciona ligada a su inhibidor natural (HAI-1)</li> <li>✓ Desarrollo postnatal de los epitelios</li> <li>✓ Procesa proFLG en FLG</li> <li>✓ Mantenimiento de la BE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preservación pérdida de agua</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Alteraciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ No se conocen mutaciones espontáneas en humanos</li> <li>✓ Ratones deficientes en MT-SP1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ muestran reducciones de AGs y aumentos de colesterol en epidermis (79,80)</li> <li>○ no procesan el paso proFLG a FLG: muerte por deshidratación</li> <li>○ cambian la flora cutánea: predominio estreptococos</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>La MT-SP1 es esencial para la formación de la matriz lipídica del estrato córneo (79,80)</b></p>	

Ver texto. HAI-1: "hepatocyte growth factor activator inhibitor 1"; BE: barrera epidérmica; QT: queratinocitos; AGs: ácidos grasos libres.

**Tabla 4. Implicaciones biológicas de las proteínas fijadoras de ácidos grasos (FABP): intestinal (I-FABP) y epidérmica (E-FABP)**

Clases de FABP	Actividades
I-FABP	Estimula la oxidación mitocondrial del ácido oleico. Disminuye la expresión de FAS, disminuyendo así la lipogénesis. Disminuye la incorporación de colesterol libre al enterocito y aumenta la producción y actividad de la HMG-CoA reductasa, disminuyendo la síntesis de colesterol. Potencia la expresión de receptores PPAR- $\alpha$ y PPAR- $\gamma$ , que son los posibles responsables de las actividades anteriores (90)
E-FABP	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Desarrollo de los axones durante el crecimiento neuronal y en la regeneración nerviosa postraumática (91)</li> <li>✓ Formación del surfactante (lípidico-protéico) alveolar, vía la activación de PPAR-<math>\gamma</math> (92)</li> <li>✓ Factor pronóstico de la promoción del carcinoma de próstata (93)</li> <li>✓ Se incrementa por el tratamiento con rosiglitazona (94)</li> <li>✓ Biomarcador asociado al riesgo cardio-metabólico (ver texto y 95)</li> <li>✓ Inhibe la producción de IL-12 por células dendríticas (96)</li> <li>✓ Regula la producción de TNF-<math>\alpha</math> en mastocitos (97)</li> <li>✓ Aumentada en pacientes con Dermatitis Atópica (98)</li> </ul>

Ver texto; FAS: sintasa de ácidos grasos; PPAR: “peroxisome proliferator-activated receptors”; IL-12: interleucina 12; TNF- $\alpha$ : factor alfa de necrosis tumoral.

**Fig. 1. Efectos de la ingesta (60 ml/día x 45 días) de una Formulación Magistral de aceites de oliva sobre la evolución de un caso de dermatitis atópica generalizada, severa-recalcitrante: a) y b), antes del tratamiento; c) y d) postratamiento**

**Pie de Fig.** Consultar más datos en ref. 23.

**Fig. 2. Efectos de la ingesta (60 ml/día x 45 días) de una Formulación Magistral de aceites de oliva, y de la aplicación tópica de una crema a base del mismo aceite, sobre la evolución de un caso de psoriasis recidivante al tratamiento con corticoides: a) pretratamiento; b) 15 días de tratamiento; c) 45 días de tratamiento; y, d) seguimiento de 60 días sin tratamiento**

**Pie de Fig.** Mujer de 45 con marcas de acné facial, diagnosticada de psoriasis en placas desde hace 20 años, con historia familiar de dermatitis atópica y psoriasis. Tratada con sucesivos ciclos de corticoides tópicos, las lesiones regresaban tras los 15 días de la interrupción de los tratamientos.

**Fig. 3. Papel de los lípidos de la dieta, de enzimas reguladoras y de proteínas fijadoras de ácidos grasos (FABPs) en el mantenimiento de la barrera epidérmica**

**Pie de Fig.** Ver descripción en texto. AGs: ácidos grasos libres; PF: polifenoles de la dieta; 12R-LOX: 12R-lipoxigenasa; PPARs: “peroxisome proliferator-activated receptors”; MT-SP1: matriptasa. La descripción de las actividades de los PPARs y la participación inmunológica, se verá en la segunda parte del escrito.

**Fig. 4. Mecanismos responsables de las alteraciones de la barrera epidérmica**

**Pie de Fig.** Ver descripción en texto. PPARs: “peroxisome proliferator-activated receptors”; 12R-LOX: 12R-lipoxigenasa; HB: bleomicina hidrolasa; Mcl-1: proteína 1 de células mieloides.

**Fig. 1.**



**Fig. 2.**



Fig. 3.

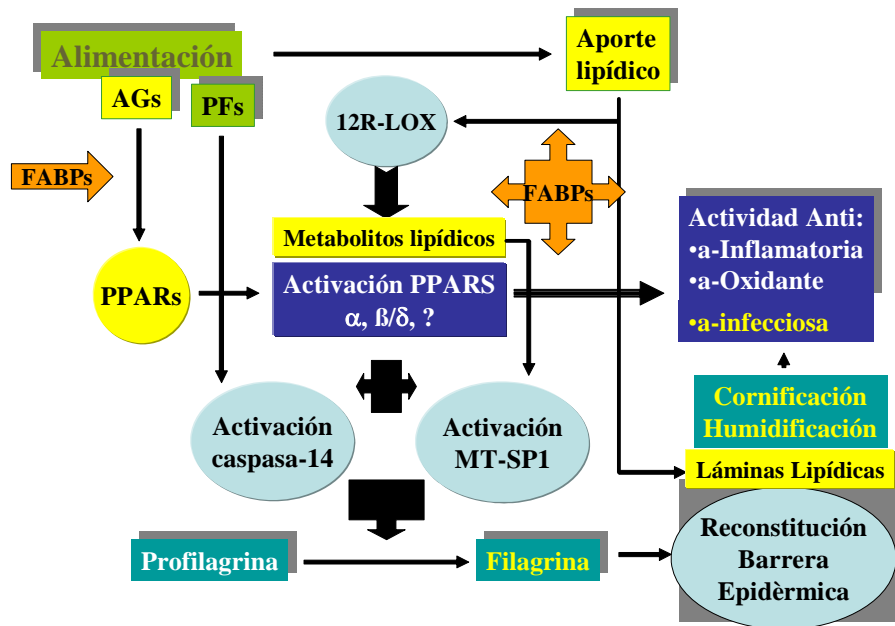


Fig. 4.

